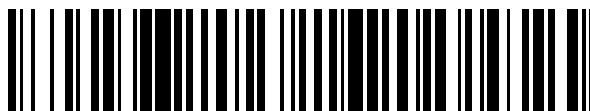


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 022**

51 Int. Cl.:

C07D 261/02 (2006.01)

C07C 233/07 (2006.01)

C07D 239/22 (2006.01)

C07D 213/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2014 PCT/US2014/023948**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14150677**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2014 E 14729491 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018 EP 2970155**

54 Título: **Inhibidores de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO)**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361791224 P

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

05.07.2018

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**BALOG, JAMES AARON;
HUANG, AUDRIS;
CHEN, BIN;
CHEN, LIBING;
SEITZ, STEVEN P.;
HART, AMY C. y
MARKWALDER, JAY A.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 675 022 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

Inhibidores de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO)

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 61/791,224, presentada el 15 de marzo de 2013.

Campo de la Invención

- 10 La invención se refiere en general a compuestos que modulan o inhiben la actividad enzimática de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y el usos de tales compuestos en métodos para tratar trastornos proliferativos, tales como cáncer, infecciones virales y/o enfermedades autoinmunes.

Antecedentes de la Invención

- 15 El triptofano es un aminoácido el cual es esencial para la proliferación y supervivencia celular. La indolamina-2,3-dioxigenasa es una enzima intracelular que contiene hematina que cataliza la primera etapa y determinante de la velocidad en la degradación del aminoácido esencial L-triptofano a N-formil-cinurenina. La N-formil-cinurenina es entonces metabolizada por etapas múltiples para producir eventualmente nicotinamida adenina dinucleótido (NAD+).
- 20 Los catabolitos de triptofano producidos a partir de N-formil-cinurenina, tales como cinurenina, se conocen por ser preferencialmente citotóxicos a células-T. De este modo, una sobreexpresión de IDO puede conducir a tolerancia incrementada en el microambiente tumoral. La sobre expresión de IDO ha sido mostrada por ser un factor pronóstico independiente para supervivencia disminuida en pacientes con melanoma, cánceres pancreáticos, colorrectal y endometrial entre otros. Sin embargo, el IDO se ha encontrado por estar implicado en los trastornos neurológicos y
- 25 psiquiátricos que incluyen trastornos de humor así como también otras enfermedades crónicas caracterizadas por la activación de IDO y supresión de triptofano, tales como infecciones virales, por ejemplo SIDA, enfermedad de Alzheimer, cánceres que incluyen leucemia de células T y cáncer de colon, enfermedades autoinmunes, enfermedades de los ojos tales como cataratas, infecciones bacterianas tales como enfermedad de Lyme, e infecciones estreptocócicas.

- 30 Por consiguiente, un agente el cual es seguro y efectivo en la inhibición de la producción de IDO podría ser una adición muy bienvenida al arsenal del especialista.

- 35 Los moduladores IDO destinados a usarse en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades se describen en los documentos WO 2008/058178 A1 y WO 2007/075598 A2. Las consideraciones con respecto al diseño de inhibidores de IDO se encuentran en Lancellotti et al. (Curr Med Chem 2011, 18 (15): 2205-14).

Breve Descripción de la Invención

- 40 La presente invención proporciona compuestos y/o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros de los mismos o tautómeros de los mismos, como se define en las reivindicaciones. Además, se describen en el presente documento métodos para modular o inhibir la actividad enzimática de IDO, y métodos para tratar varias condiciones médicas usando tales compuestos.

- 45 También se describen en el presente documento procesos e intermediarios para elaborar los compuestos de la presente invención y/o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos o tautómeros de los mismos.

- 50 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más de los compuestos de la presente invención y/o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos o tautómeros de los mismos.

- 55 Los compuestos de la invención y/o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos o tautómeros de los mismos pueden ser usados en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos o enfermedades múltiples asociados con la actividad enzimática de la inhibición de IDO, tales como cáncer, infecciones virales, enfermedades autoinmunes, y otros males.

- 60 Los compuestos de la invención y/o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos o tautómeros de los mismos pueden ser usados en terapia.

- Los compuestos de la invención y/o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos o tautómeros de los mismos pueden ser usados para la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos o enfermedades múltiples asociados con la actividad enzimática de IDO.

- 65 Los compuestos de la invención y/o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos o tautómeros de los mismos pueden ser usados solos, en combinación con otros compuestos de la presente

invención y/o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos o tautómeros de los mismos, o en combinación con uno o más de otro(s) agente(s).

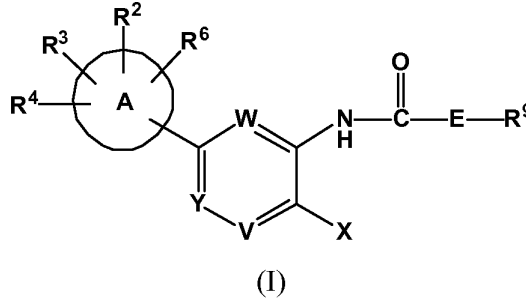
5 Otras características y ventajas de la invención serán aparentes a partir de la siguiente descripción detallada y reivindicaciones.

Descripción Detallada de la Invención

I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

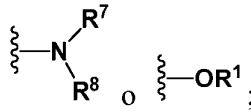
10

En un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Formula (I)



15 donde

X es



20

E es NH o CH₂;
 W es N o CR¹⁰;
 Y es N o CR¹¹;
 V es N o CR¹²;

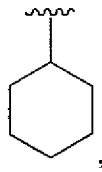
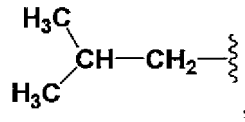
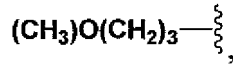
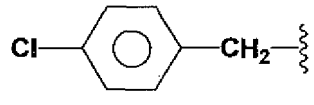
25



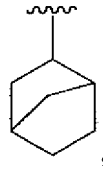
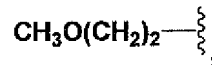
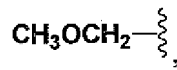
30

es un cicloalquilo C₃-C₈;
 R¹ es arilo, aril-alquilo C₁-C₁₀, o alquilo C₁-C₁₀;
 R² es COOH, heteroarilo o -CONHSO₂R¹⁴;
 R³ es H, alquilo C₁-C₁₀ o halo;
 R⁴ es H, alquilo C₁-C₁₀, o halo;
 R⁶ es H;
 R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre

35

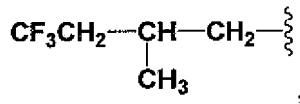


5 CH^3 ,

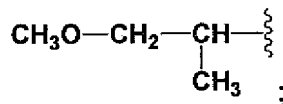


$\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2-$

10

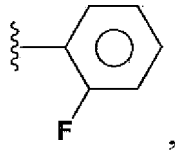
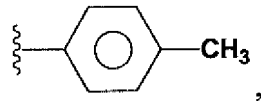
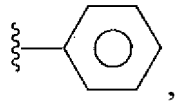


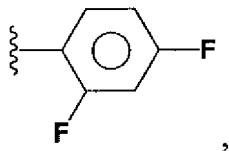
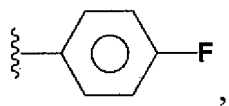
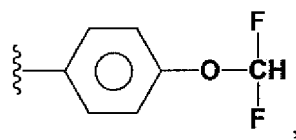
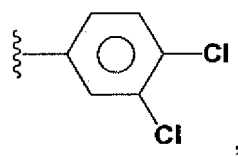
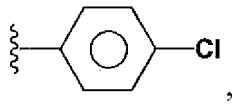
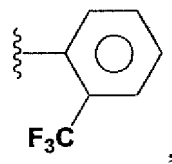
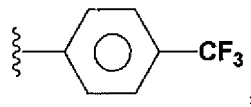
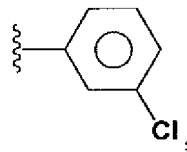
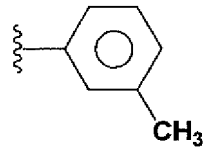
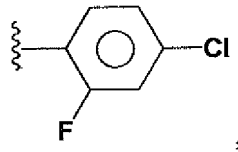
o

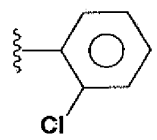
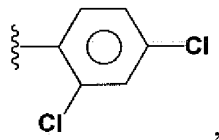
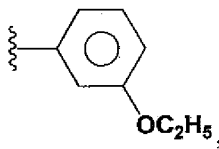
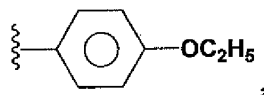
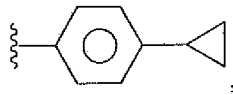
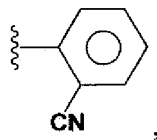
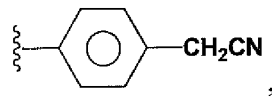
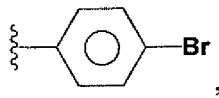
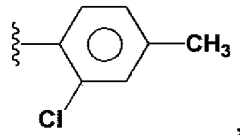
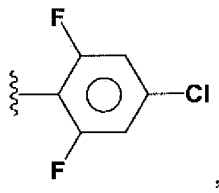


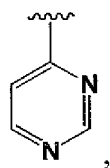
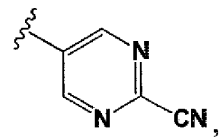
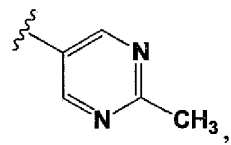
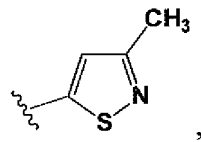
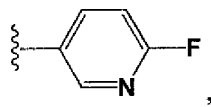
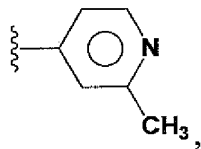
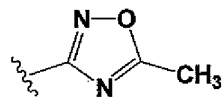
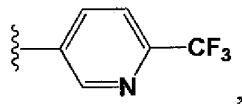
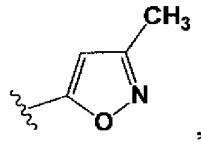
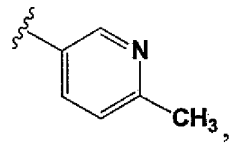
15

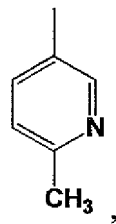
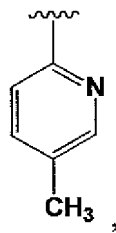
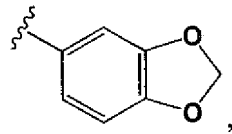
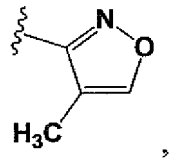
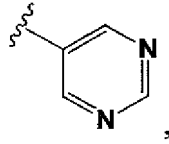
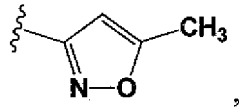
R^9 es



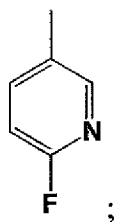








o



5

R¹⁰ es H o halo;

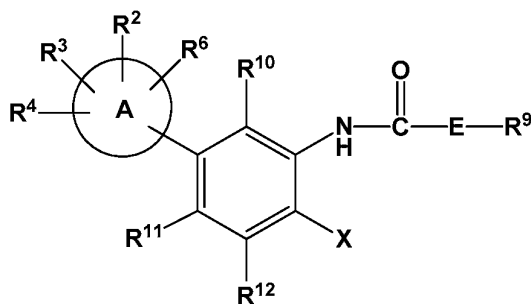
R¹¹ es H o halo; y

R¹² es H, alquilo C₁-C₁₀, o alquenilo C₂-C₁₀;

10 R¹⁴ es CF₃, cicloalquilo C₃-C₈ o alquilo C₁-C₁₀;

y/o un estereoisómero, tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

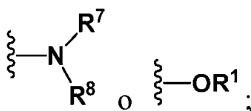
En un segundo aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (II) dentro del alcance del primer aspecto de la estructura



(II)

5 donde

X es



10 E es NH o CH₂;



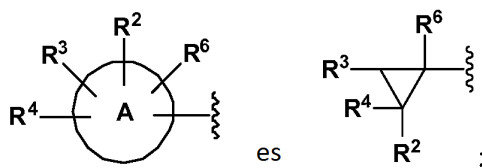
15 es un cicloalquilo C₃-C₈;
 R¹ es arilo, aril-alquilo C₁-C₁₀, o alquilo C₁-C₁₀;
 R² es COOH, heteroarilo o -CONHSO₂R¹⁴;
 R³ es H, alquilo C₁-C₁₀ o halo;
 20 R⁴ es H, alquilo C₁-C₁₀, o halo;
 R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen en un primer aspecto,
 R¹⁰ es H o halo;
 R¹¹ es H o halo; y
 R¹² es H, alquilo C₁-C₁₀, o alqueno C₂-C₁₀;
 25 R¹⁴ es CF₃, cicloalquilo C₃-C₈ o alquilo C₁-C₁₀;

y/o un estereoisómero, tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

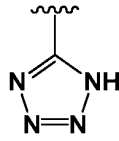
30 En un tercer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o (II) dentro del alcance del primer o segundo aspecto en donde E es NH.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o (II) dentro del alcance de uno o más de los aspectos previos en donde E es CH₂.

35 En un quinto aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o (II) dentro del alcance de uno o más de los aspectos previos en donde



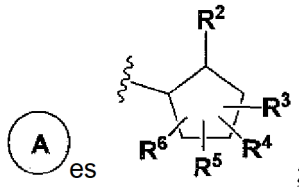
40 X es NR⁷R⁸
 E es NH;
 R² es COOH,



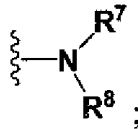
- 5 o -CONHSO₂R¹⁴;
 R³ es H o alquilo C₁-C₆;
 R⁴ es H, alquilo C₁-C₆, o halo;
 R⁶ es H;
 R⁷ y R⁸ son como se definen en el primer aspecto;
 R¹⁰ es H;
 R¹¹ es Halo o H; y
 10 R¹² es H;
 R¹⁴ es CF₃, cicloalquilo C₃-C₆ o alquilo C₁-C₆;

y/o un estereoisómero, tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

- 15 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o (II) dentro del alcance de uno o más de los aspectos previos en donde



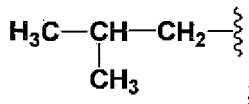
- 20 E es NH;
 X es



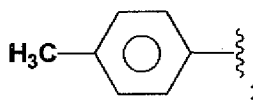
- 25 R² es COOH,
 R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son H;
 R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre alquilo C₁-C₁₀;
 R⁹ es alquilarilo C₁-C₁₀;

y/o un estereoisómero, tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

- 30 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o (II) dentro del alcance de uno o más de los aspectos previos, en donde R⁷ y R⁸ son cada uno

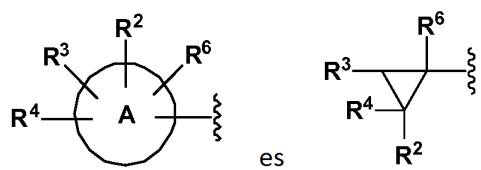


- 35 Y
 R⁹ es

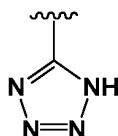


- 40 y/o un estereoisómero, tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o (II) dentro del alcance de uno o más de los aspectos previos en donde



- 5 X es OR¹;
E es NH;
R² es COOH,

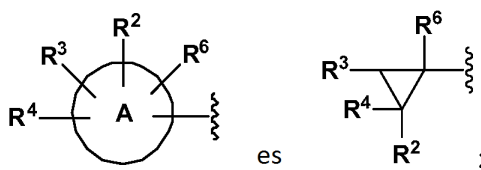


- 10 o -CONHSO₂R¹⁴;
R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son H;
R¹ es arilo, aril-alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆;
R⁹ es arilo o alquil arilo C₁-C₆;
R¹² es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, o halo;

- 15 y/o un estereoisómero, tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

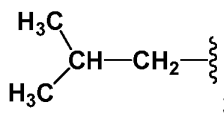
En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o (II) dentro del alcance de uno o más de los aspectos previos en donde E es CH₂;

20



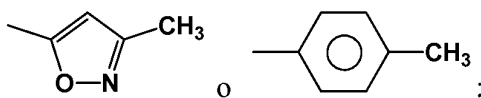
- 25 X es -NR⁷R⁸;
R² es COOH;
R⁷ y R⁸ son seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆ como se define en el primer aspecto;
R⁹ es alquilo C₁-C₆ o alquilarilo C₁-C₆ heteroarilo monocíclico de 5 a 7 elementos como se define en el primer aspecto;
y/o un estereoisómero, tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

- 30 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o (II) dentro del alcance de uno o más de los aspectos previos en donde R² es COOH;
R⁷ y R⁸ son seleccionados independientemente a partir de



35

R⁹ es



40

y/o un estereoisómero, tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado a partir de los ejemplos ejemplificados dentro del alcance del primer aspecto, o una sal, tautómero o estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

45

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado a partir de cualquier lista de subserie de compuestos dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores.

En otra modalidad, los compuestos de la invención tienen valores IC_{50} IDO humanos ≤ 250 nM.

5

En otra modalidad, los compuestos de la invención tienen valores IC_{50} IDO humanos ≤ 50 nM.

En otra modalidad, los compuestos de la invención tienen valores IC_{50} IDO humanos ≤ 20 nM.

10

En otra modalidad, los compuestos de la invención tienen valores IC_{50} IDO humanos ≤ 10 nM.

II. OTRAS MODALIDADES DE LA INVENCION

Además, se describe en el presente documento, una composición que comprende uno o más compuestos de la presente invención y/o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero del mismo, un tautómero del mismo, o un solvato del mismo.

15

En una modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención y/o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero del mismo, un tautómero del mismo, o un solvato del mismo.

20

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende: un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención y/o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero del mismo, un tautómero del mismo, o un solvato del mismo.

25

Además, se describen en el presente documento, un proceso para elaborar un compuesto de la presente invención y/o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero del mismo, un tautómero del mismo, o un solvato del mismo y un intermediario para elaborar un compuesto de la presente invención y/o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero del mismo, un tautómero del mismo, o un solvato del mismo.

30

Compuestos de la presente invención y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, estereoisómeros de los mismos o tautómeros de los mismos pueden usarse en un método para el tratamiento y/o profilaxis de varios tipos de cáncer, infecciones virales y/o enfermedades autoinmunes, que comprende el método de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento y/o profilaxis una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la presente invención y/o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero de mismo o un tautómero del mismo, solo, u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico, tal como un agente quimioterapéutico o un inhibidor transductor de la señal.

35

40

En una modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, y/o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero de mismo o un tautómero del mismo, para uso en terapia.

45

En otra modalidad, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención, y/o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero de mismo o un tautómero del mismo, y agente(s) terapéutico(s) adicional(es) para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

Una preparación combinada de un compuesto de la presente invención, y/o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero de mismo o un tautómero del mismo, y agente(s) terapéutico(s) adicional(es) puede usarse de manera simultánea, separada o secuencialmente en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos o enfermedades múltiples asociadas con la actividad enzimática de IDO.

50

Además, se describe en el presente documento un método para tratar un paciente que sufre de o es susceptible a una condición médica que es sensible a la actividad enzimática de IDO. Un número de condiciones médicas pueden ser tratadas. El método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto descrito en el presente documento y/o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero de mismo o un tautómero del mismo. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden ser usados para tratar o prevenir infecciones virales, enfermedades proliferativas (por ejemplo, cáncer), y enfermedades autoinmunes.

55

60

III. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles en el tratamiento o prevención de cualquiera de las enfermedades o condiciones que son sensibles a la actividad enzimática de IDO. Estas incluyen infecciones virales y otras (por ejemplo, infecciones de la piel, infección GI, infecciones del tracto urinario, infecciones genito-urinarias, infecciones sistémicas), enfermedades proliferativas (por ejemplo, cáncer), y

65

enfermedades autoinmunes (por ejemplo, artritis reumatoide, lupus). Los compuestos y composiciones farmacéuticas pueden ser administrados a animales, preferiblemente mamíferos (por ejemplo, animales domesticados, gatos, perros, ratones, ratas), y más preferiblemente humanos. Cualquier método de administración puede ser usado para suministrar el compuesto o composición farmacéutica al paciente. En ciertas modalidades, el compuesto o composición farmacéutica es administrado oralmente. En otras modalidades, el compuesto o composición farmacéutica es administrado parenteralmente.

Los compuestos de la invención pueden modular la actividad de la enzima indolamina- 2,3-dioxigenasa (IDO). El término “modula” significa referirse a una capacidad para incrementar o reducir la actividad de una enzima o receptor. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser usados en métodos para modular IDO poniendo en contacto la enzima con cualquiera o más de los compuestos o composiciones descritos en el presente documento. En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores de IDO. En modalidades adicionales, los compuestos de la invención pueden ser usados para modular la actividad de IDO en la célula o en un individuo en necesidad de modulación de la enzima administrando una cantidad de modulación (por ejemplo, inhibición) de un compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención pueden inhibir la actividad de la enzima indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO). Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser usados para inhibir la actividad de IDO en la célula o en un individuo en necesidad de modulación de la enzima administrando una cantidad inhibidora de un compuesto de la invención.

Además, se describen en el presente documento, métodos para inhibir la degradación de triptofano en un sistema que contiene células que expresan IDO tales como un tejido, organismo viviente, o cultivo celular y métodos para alterar (por ejemplo, incrementar) los niveles extracelulares de triptofano en un mamífero administrando una cantidad efectiva de un compuesto de la composición proporcionada en el presente documento. Los métodos para medir los niveles de triptofano y la degradación de triptofano son rutina en la técnica.

Además, se describen en el presente documento, métodos para inhibir la inmunosupresión tales como inmunosupresión mediada por IDO en un paciente administrando al paciente una cantidad efectiva de un compuesto o composición mencionada en el presente documento. La inmunosupresión mediada por IDO ha sido asociada con, por ejemplo, cánceres, crecimiento de tumor, metástasis, infección viral, y replicación viral.

Además, se describen en el presente documento, métodos para tratar enfermedades asociadas con la actividad o expresión, que incluyen actividad anormal y/o sobreexpresión, de IDO en un individuo (por ejemplo, paciente) administrando al individuo en necesidad de tal tratamiento una cantidad o dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. Enfermedades de ejemplo pueden incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que está directamente o indirectamente ligada a la expresión o actividad de la enzima IDO, tal como sobre expresión o actividad anormal. Una enfermedad asociada con IDO también puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que puede ser prevenida, aliviada o curada modulando la actividad de la enzima. Ejemplos de enfermedades asociadas con ID incluyen cáncer, infección viral tal como infección por VIH, infección de HCV, depresión, trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington, trauma, cataratas relacionadas con la edad, trasplante de órgano (por ejemplo, rechazo al trasplante de órgano), y enfermedades autoinmunes que incluyen asma, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, inflamación alérgica, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis y lupus eritematoso sistémico.

Como se usa en el presente documento, el término “célula” significa referirse a una célula que está *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. Una célula *ex vivo* puede ser parte de una muestra de tejido escindida a partir de un organismo tal como un mamífero. Una célula *in vitro* puede ser una célula en un cultivo celular. Una célula *in vivo* es una célula que vive en un organismo tal como un mamífero.

Como se usa en el presente documento, el término “poner en contacto” se refiere al puenteado en conjunto de porciones indicadas en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, “poner en contacto” la enzima IDO con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, tal como un humano, que tiene IDO, así como también, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación purificada o celular que contiene la enzima IDO.

El término “inhibidor IDO” se refiere a un agente capaz de inhibir la actividad de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y de este modo invertir la inmunosupresión mediada por ID. El inhibidor de IDO puede inhibir a IDO1 y/o IDO2 (INDOL1). Un inhibidor de IDO puede ser un inhibidor reversible o irreversible. “Un inhibidor IDO reversible” es un compuesto que inhibe reversiblemente la actividad de la enzima IDO ya sea en el sitio catalítico o en un sitio no catalítico e “inhibidor IDO irreversible” es un compuesto que destruye irreversiblemente la actividad de la enzima IDO formando un enlace covalente con la enzima.

Los tipos de cánceres que pueden ser tratados con los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, cánceres cerebrales, cánceres de piel, cánceres de vejiga, cánceres de ovario, cánceres de mama, cánceres gástricos, cánceres pancreáticos, cánceres de próstata, cánceres de colon, cánceres de sangre, cánceres de

pulmón y cánceres óseos. Ejemplos de tales tipos de cáncer incluyen neuroblastoma, carcinoma intestinal tal como carcinoma de recto, carcinoma de colon, carcinoma de poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorrectal sin poliposis hereditaria, carcinoma esofageal, carcinoma labial, carcinoma de laringe, carcinoma de hipofaringe, carcinoma de lengua, carcinoma de glándulas salivales, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, carcinoma tiroideo medular, carcinoma tiroideo papilar, carcinoma renal, carcinoma parenquimal renal, carcinoma de ovario, carcinoma de cerviz, carcinoma de cuerpo uterino, carcinoma de endometrio, carcinoma de corion, carcinoma pancreático, carcinoma de próstata, carcinoma testicular, carcinoma de mama, carcinoma urinario, melanoma, tumores cerebrales tales como glioblastoma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma y tumores neuroectodérmicos periféricos, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma Burkitt, leucemia linfática aguda (ALL, por sus siglas en inglés), leucemia linfática crónica (CLL, por sus siglas en inglés), leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés), leucemia mieloide crónica (CML, por sus siglas en inglés), linfoma de leucemia de células-T en adulto, linfoma de células B grandes difusas (DLBCL, por sus siglas en inglés), carcinoma hepatocelular, carcinoma de vesícula biliar, carcinoma bronquial, carcinoma pulmonar de células pequeñas, carcinoma pulmonar de células no pequeñas, mieloma múltiple, basalioma, teratoma, retinoblastoma, melanoma coroide, seminoma, rhabdomyosarcoma, craneofaringioma, osteosarcoma, condrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma de Ewing y plasmocitoma.

De este modo, se describe en el presente documento, un método para tratar una enfermedad autoinmune proporcionando a un paciente en necesidad del mismo un compuesto o composición de la presente invención. Ejemplos de tales enfermedades autoinmunes incluyen, pero no se limitan a, enfermedades de colágeno tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico. Síndrome de Sharp, síndrome de CREST (calcinosis, síndrome de Raynaud, dismotilidad esofageal, telangiectasia), dermatomiositis, vasculitis (Morbus Wegener) y síndrome de Sjogren, enfermedades renales tales como síndrome del Buen Pastor, glomerulonefritis que progresa rápidamente y glomerulonefritis membrano-proliferativa tipo II, enfermedades endocrinas tales como diabetes tipo-I, poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED, por sus siglas en inglés), paratiroidismo autoinmune, anemia perniciosa, insuficiencia gonadal, Morbus Addison idiopático, hipertireosis, tiroiditis de Hashimoto y mixedema primario, enfermedades de la piel tales como pénfigo vulgar, pénfigo buloso, herpes gestacional, epidermólisis bulosa y eritema multiforme principal, enfermedades hepáticas tales como cirrosis biliar primaria, colangitis autoinmune, hepatitis autoinmune tipo-1, hepatitis autoinmune tipo-2, colangitis esclerosante primaria, enfermedades neuronales tales como esclerosis múltiple, miastenia gravis, síndrome miasténico Lambert-Eaton, neuromiotomía adquirida, síndrome de Guillain-Barre (síndrome Muller-Fischer), síndrome del hombre rígido, degeneración cerebelar, ataxia, opsoclon, neuropatía sensorial y acalasia, enfermedades de la sangre tales como anemia hemolítica autoinmune, trombocitopénica púrpura idiopática (Morbus Werlhof), enfermedades infecciosas con reacciones autoinmunes asociadas tales como SIDA, malaria y enfermedad de Chagas.

Uno o más agentes farmacéuticos adicionales o métodos de tratamiento tales como, por ejemplo, agentes anti-virales, agentes quimioterapéuticos u otros anti-cancerígenos, potenciadores inmunes, inmunosupresores, radiación, vacunas anti-tumorales y anti-virales, terapia de citocina (por ejemplo, IL2 y GM-CSF), y/o inhibidores de tirosina cinasa, pueden ser opcionalmente usados en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades, trastornos o condiciones asociadas con IDO. Los agentes pueden ser combinados con los presentes compuestos en una forma de dosificación única, o los agentes pueden ser administrados simultáneamente o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

Los agentes quimioterapéuticos u otros anti-cancerígenos adecuados incluyen, por ejemplo, agentes alquilantes (que incluyen, sin limitación, mostazas de nitrógeno, derivados de etilenimina, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos) tales como mostaza de uracilo, clorometina, ciclofosfamida (CYTOXAN®), ifosfamida, melfalano, clorambucilo, pipobromano, trietilen-melamina, trietilfosforamina, busulfano, carmustina, lomustina, estreptozocina dacarbazina, y temozolomida.

En el tratamiento de melanoma, los agentes adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: dacarbazina (DTIC, por sus siglas en inglés), opcionalmente, junto con otros fármacos de quimioterapia tales como carmustina (BCNU, por sus siglas en inglés) y cisplatino; el "régimen Dartmouth", el cual consiste de DTIC, BCNU, cisplatino y tamoxifeno; una combinación de cisplatino, vinblastina, y DTIC, temozolomida o YERVOY™. Los compuestos de conformidad con la invención también pueden ser combinados con fármacos de inmunoterapia, que incluyen citocinas tales como interferón alfa, interleucina 2, y factor necrosis del tumor (TNF, por sus siglas en inglés) en el tratamiento de melanoma.

Los compuestos de la invención también pueden ser usados en combinación con terapia de vacuna en el tratamiento de melanoma. Las vacunas antimelanoma son, en algunas formas, similares a las vacunas anti-virus las cuales son usadas para prevenir las enfermedades causadas por virus tales como polio, sarampión y paperas. Las células de melanoma debilitadas o partes de células de melanoma llamadas antígenos, pueden ser inyectadas en un paciente para estimular el sistema inmune del cuerpo para destruir las células de melanoma.

Los melanomas que están confinados a los brazos o piernas pueden también ser tratados con una combinación de agentes que incluyen uno o más compuestos de la invención, usando una técnica de perfusión de extremidad aislada hipertérmica. Este protocolo de tratamiento separa temporalmente la circulación de la extremidad involucrada

del resto del cuerpo e inyecta altas dosis de quimioterapia en la arteria que alimenta la extremidad, de este modo proporcionando altas dosis al área del tumor sin exponer los órganos internos a estas dosis que podrían de otro modo causar severos efectos secundarios. Usualmente, el fluido es calentado a 102° hasta 104° F. El melfalano es el fármaco más frecuente usado en este procedimiento de quimioterapia. Esto puede ser proporcionado con otro agente llamado factor necrosis del tumor (TNF).

Los agentes quimioterapéuticos u otros anti-cancerígenos incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (que incluyen, sin limitación, antagonistas de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de adenosina desaminasa) tales como metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina y gemcitabina.

Los agentes quimioterapéuticos u otros anti-cancerígenos adicionales adecuados incluyen, por ejemplo, ciertos productos naturales y sus derivados (por ejemplo, alcaloides vinca, antibióticos antitumorales, enzimas, linfocinas, y epipodofilotoxinas) tales como vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, ara-C, paclitaxel (Taxol), mitramicina, desoxico-formicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferonas (especialmente IFN- α), etopósido, y tenipósido.

Otros agentes citotóxicos incluyen navelbena, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafme, y droloxafme.

También adecuados son agentes citotóxicos tales como epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino tales como cisplatino y carboplatino; modificadores de la respuesta biológica; inhibidores de crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales; leucovorina; tegafur; y factores de crecimiento hematopoyéticos.

Otros agente(s) anti-cancerígenos incluyen terapéuticos de anticuerpo tales como trastuzumab (HERCEPTIN®), anticuerpos a moléculas coestimuladoras tales como CTLA-4, 4-1BB y PD-1, o anticuerpos a citocinas (IL-10 o TGF- β).

Otros agentes anti-cancerígenos también incluyen aquellos que bloquean la migración de células inmunes tales como antagonistas a receptores de quimiocina, que incluyen CCR2 y CCR4.

Otros agentes anti-cancerígenos también incluyen aquellos que aumentan el sistema inmune tales como adyuvantes o transferencia de células T adoptivas.

Las vacunas anti-cancerígenas incluyen células dendríticas, péptidos sintéticos, vacunas de ADN y virus recombinantes.

La composición farmacéutica de la invención puede incluir opcionalmente al menos un inhibidor de la transducción de señal (STI, por sus siglas en inglés). Un "inhibidor de la transducción de señal" es un agente que inhibe selectivamente una o más etapas virales en las trayectorias de señalización, en la función normal de células de cáncer, de este modo conduciendo a apoptosis. Los STI adecuados incluyen, pero no se limitan a: (i) inhibidores de cinasa bcr/abl tales como, por ejemplo, STI 571 (GLEEVEC®); (ii) inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF, por sus siglas en inglés) tales como, por ejemplo, inhibidores de cinasa (IRESSA®, SSI-774) y anticuerpos (Imclone: C225 [Goldstein et al, *Clin. Cancer Res.*, 1:1311-1318 (1995)], y Abgenix: ABX-EGF); (iii) inhibidores del receptor her-2/neu tales como inhibidores de farnesil transferasa (FTI, por sus siglas en inglés) tales como, por ejemplo, L-744,832 (Kohl et al., *Nat. Med.*, 1(8):792-797 (1995)); (iv) inhibidores de cinasas de la familia Akt y la trayectoria Akt, tales como, por ejemplo, rapamicina (véase, por ejemplo, Sekulic et al, *Cancer Res.*, 60:3504-3513 (2000)); (v) inhibidores de la cinasa del ciclo celular tales como, por ejemplo, flavopiridol y UCN-O1 (véase, por ejemplo, Sausville, *Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents*, 3:47-56 (2003)); y (vi) inhibidores de fosfatidil inositol cinasa tales como, por ejemplo, LY294002 (véase, por ejemplo, Vlahos et al, *J. Biol. Chem.*, 269:5241-5248 (1994)). Alternativamente, al menos un STI y al menos un inhibidor deIDO pueden estar en composiciones farmacéuticas separadas. En una modalidad específica de la presente invención, al menos un inhibidor deIDO y al menos un STI puede ser administrado al paciente concurrentemente o secuencialmente. En otras palabras, al menos un inhibidor deIDO puede ser primero administrado, al menos un STI puede ser primero administrado, o al menos un inhibidor deIDO y al menos un STI pueden ser administrados al mismo tiempo. Adicionalmente, cuando más de un inhibidor deIDO y/o STI se usa, los compuestos pueden ser administrados en cualquier orden.

La presente invención proporciona además, una composición farmacéutica para el tratamiento de una infección viral crónica en un paciente que comprende al menos un inhibidor deIDO, opcionalmente, al menos un fármaco quimioterapéutico, y, opcionalmente, al menos un agente antiviral, en un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir al menos un inhibidor deIDO de la presente invención en adición de al menos un inhibidor deIDO establecido (conocido). En una modalidad específica, al menos uno de los inhibidores deIDO de la composición farmacéutica se selecciona a partir del grupo que consiste de compuestos de formulas (I) y (II).

También se proporciona un método para tratar una infección viral crónica en un paciente administrando una cantidad

efectiva de la composición farmacéutica anterior.

En una modalidad específica de la presente invención, al menos un inhibidor de IDO y al menos un agente quimioterapéutico pueden ser administrados al paciente concurrentemente o secuencialmente. En otras palabras, al menos un inhibidor de IDO puede ser administrado primero, al menos un agente quimioterapéutico puede ser administrado primero, o al menos un inhibidor de IDO y al menos un STI pueden ser administrados al mismo tiempo. Adicionalmente, cuando se usa más de un inhibidor de IDO y/o agente quimioterapéutico, los compuestos pueden ser administrados en cualquier orden. De manera similar, cualquier agente antiviral o STI también puede ser administrado en cualquier punto en comparación con la administración de un inhibidor de IDO.

Las infecciones virales crónicas que pueden ser tratadas usando el presente tratamiento combinatorial incluyen, pero no se limitan a, enfermedades causadas por: virus de la hepatitis C (HCV, por sus siglas en inglés), virus del papiloma humano (HPV, por sus siglas en inglés), citomegalovirus (CMV, por sus siglas en inglés), virus del herpes simple (HSV, por sus siglas en inglés), virus Epstein-Barr (EBV, por sus siglas en inglés), virus de varicela zoster, virus Coxsackie, virus de inmunodeficiencia humana (HIV, por sus siglas en inglés). Notablemente, las infecciones parasitarias (por ejemplo, malaria) también pueden ser tratadas por los métodos anteriores en donde los compuestos conocidos por tratar las condiciones parasitarias son agregados opcionalmente en lugar de los agentes antivirales.

En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un inhibidor de IDO de la presente invención pueden ser administrados a un paciente para prevenir la restenosis arterial, tal como después de la endoscopia de balón o colocación de endoprótesis vascular. En una modalidad particular, la composición farmacéutica comprende además al menos un taxano (por ejemplo, paclitaxel (Taxol); véase por ejemplo, Scheller et al, *Circulation*, 110:810-814 (2004)).

Agentes antivirales adecuados contemplados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención pueden comprender inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósido y nucleótido (NRTI, por sus siglas en inglés), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI, por sus siglas en inglés), inhibidores de proteasa y otros fármacos antivirales.

Ejemplos de NRTI adecuados incluyen zidovudina (AZT); didanosina (ddl); zalcitabina (ddC); estavudina (d4T); lamivudina (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-I0652; emitricitabina [(-)-FTC]; beta-L-FD4 (también llamada beta-L-D4C y nombrado beta-L-2',3'-dicleoxi-5-fluoro-citidena); DAPD, ((-)-beta-D-2,6-diamino-purina dioxolano); y lodenosina (FddA). NNRTI adecuados típicos incluyen nevirapina (BI-RG-587); delaviradina (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU- 142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etoximetil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidindiona); y (+)-calanólido A (NSC-675451) y B. Inhibidores de proteasa adecuados típicos incluyen saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfnavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; y AG-1549. Otros agentes antivirales incluyen hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusido y Yissum Proyecto No. 11607.

También se describen en el presente documento kits farmacéuticos que son útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con IDO, obesidad, diabetes y otras enfermedades referidas en el presente documento las cuales incluyen uno o más contenedores que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Tales kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de varios componentes de kit farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, contenedores con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, contenedores adicionales, como será fácilmente aparente por aquellos expertos en la técnica. Instrucciones, ya sea como insertos o como etiquetas, indicando cantidades de los componentes a ser administrados, directrices para administración, y/o directrices para mezclar los componentes, también pueden ser incluidas en el kit.

La terapia de combinación está propuesta para abarcar administración de estos agentes terapéuticos en una manera secuencial, es decir, en donde cada agente terapéutico es administrado en un tiempo diferente, así como también administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, en una manera sustancialmente simultánea. Sustancialmente, la administración simultánea puede ser realizada, por ejemplo, administrando al sujeto una forma de dosificación única que tiene una relación fija de cada agente terapéutico o en formas de dosificación única, múltiple, para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico puede ser efectuada por cualquier ruta apropiada que incluye, pero no se limita a, rutas orales, rutas intravenosas, rutas intramusculares, y absorción directa a través de los tejidos de la membrana mucosa. Los agentes terapéuticos pueden ser administrados por la misma ruta o por rutas diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada puede ser administrado por inyección intravenosa mientras los otros agentes terapéuticos de la combinación pueden ser administrados oralmente. Alternativamente, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos pueden ser administrados oralmente o todos los agentes terapéuticos pueden ser administrados por inyección intravenosa. La terapia de combinación también puede abarcar la administración de los agentes terapéuticos como se describe anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias sin fármaco (por ejemplo, cirugía o tratamiento de radiación). Donde la terapia de combinación comprende además un tratamiento sin fármaco, el tratamiento sin fármaco puede ser conducido en cualquier tiempo adecuado en la medida que se logra un efecto

benéfico a partir de la co-acción de la combinación de los agentes terapéuticos y tratamiento sin fármaco. Por ejemplo, en casos apropiados, el caso benéfico todavía se logra cuando el tratamiento sin fármaco es temporalmente removido a partir de la administración de los agentes terapéuticos, quizás por días o aún por semanas.

5

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y DOSIFICACIÓN

La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables las cuales comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los compuestos de Fórmula I, formulados en conjunto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables (aditivos) y/o diluyentes, y opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales descritos anteriormente.

10

Los compuestos de esta invención pueden ser administrados para cualquiera de los usos descritos en el presente documento por cualquiera de los medios adecuados, por ejemplo, oralmente, tal como tabletas, cápsulas (cada una de las cuales incluye liberación sostenida o formulaciones de liberación sincronizadas), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones (que incluyen nanosuspensiones, microsuspensiones, dispersiones secadas por rocío), jarabes, y emulsiones; sublingualmente; bucalmente; parenteralmente, tal como por técnicas subcutáneas, intravenosas, intramusculares o inyección intrasternal o infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); nasalmente, incluyendo administración a las membranas nasales, tales como por atomización por inhalación; tópicamente, tal como en la forma de una crema o ungüento; o rectalmente tal como en la forma de supositorios. Pueden ser administrados solos, pero en general serán administrados con un portador farmacéutico seleccionado con base de la ruta elegida de administración y práctica farmacéutica estándar.

15

20

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a estos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación las cuales son, dentro del alcance del juicio médico sano, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, conmensurado con una relación de beneficio/riesgo razonable.

25

La frase "portador farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento significa un material, una composición o un vehículo farmacéuticamente aceptables, tal como un relleno sólido o líquido, diluyente, excipiente, auxiliar de manufacturación (por ejemplo, lubricante, magnesio de talco, calcio o estearato de zinc, o ácido estérico), o material encapsulante de solvente, involucrado en llevar o transportar el compuesto objetivo a partir de un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial al paciente.

30

35

El término "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención en combinación con al menos un portador farmacéuticamente aceptable adicional. Un "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un medio en general aceptado en la técnica para el suministro de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, que incluyen, es decir, adyuvante, excipiente o vehículo, tal como diluyentes, agentes preservadores, rellenos, agentes reguladores de flujo, agentes desintegradores, agentes humectantes, agentes emulsificantes, agentes de suspensión, agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes de dispensión, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y formas de dosificación.

40

Los portadores farmacéuticamente aceptables son formulados de conformidad con un número de factores también dentro del ámbito de aquellos de habilidad ordinaria en la técnica. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y naturaleza del agente activo siendo formulado; el sujeto al cual la composición que contiene el agente está siendo administrada; la ruta propuesta de administración de la composición; y la indicación terapéutica siendo dirigida. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como también varias formas de dosificaciones sólidas y semi-sólidas. Tales portadores pueden incluir un número de diferentes ingredientes y aditivos además del agente activo, tales ingredientes adicionales son incluidos en la formulación por varias razones, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por aquellos de habilidad ordinaria en la técnica. Descripciones de portadores farmacéuticamente aceptables adecuados, y factores involucrados en su selección, se encuentran en varias fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Allen, L. V. Jr. et al. Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* (2 Volúmenes), 22da. Edición (2012), Pharmaceutical Press.

45

50

55

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención, por supuesto, variará, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y ruta de administración; las especies, edad, sexo, salud, condición médica, y peso del recipiente; la naturaleza y extensión de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia de tratamiento; la ruta de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado.

60

Por medio de guía general, la dosificación oral diaria de cada ingrediente activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0.001 hasta aproximadamente 5000 mg por día, preferiblemente entre aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 1000 mg por día, y muy preferiblemente entre aproximadamente 0.1

65

hasta aproximadamente 250 mg por día. Intravenosamente, las dosis muy preferidas variarán desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de esta invención pueden ser administrados en una dosis diaria única, o la dosificación diaria total puede ser administrada en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

5 Los compuestos son normalmente administrados en mezcla con diluyentes, excipientes o portadores farmacéuticos aceptables (colectivamente referidos en el presente documento como portadores farmacéuticos), adecuadamente seleccionados con respecto a la forma de administración propuesta, por ejemplo, tabletas orales, cápsulas, elixires, y jarabes, y consistente con prácticas farmacéuticas convencionales.

10 Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para administración pueden contener desde aproximadamente 1 miligramo hasta aproximadamente 2000 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el ingrediente activo estará presente ordinariamente en una cantidad de aproximadamente 0.1-95 % en peso con base en el peso total de la composición.

15 Una cápsula típica para administración oral contiene al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg), lactosa (75 mg), y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se pasa a través de un tamiz de malla 60 y se envasa en una cápsula de gelatina No. 1.

20 Una preparación inyectable se produce colocando asépticamente al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg) en un vial, secando por congelamiento asépticamente y sellando. Para uso, los contenidos del vial son mezclados con 2 mL de salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

25 La presente invención incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como un ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo o en combinación con un portador farmacéutico. Opcionalmente, compuestos de la presente invención pueden ser usados solos, en combinación con otros compuestos de la invención, o en combinación con uno o más de otro(s) agente(s) terapéutico(s), por ejemplo, un agente anticancerígeno u otro material farmacéuticamente activo.

30 Con respecto de la ruta de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, los cuales pueden ser usados en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, son formuladas en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales conocidos por aquellos de habilidad en la técnica.

35 Los niveles de dosificación actual de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser variados para así obtener una cantidad del ingrediente activo la cual es efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular, composición, y modo de administración, sin ser tóxico al paciente.

40 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de varios factores que incluyen la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o el éster, sal o amida del mismo, la ruta de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción o metabolismo del compuesto particular siendo empleado, la velocidad y extensión de absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, sexo, peso, condición, salud general e historial médico previo del paciente siendo tratado, y factores similares bien conocidos en las artes médicas.

50 Un especialista o veterinario que tiene habilidad ordinaria en la técnica puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el especialista o veterinario podrá iniciar dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica a niveles inferiores que aquellos requeridos con el fin de lograr el efecto terapéutico deseado e incrementar gradualmente la dosificación hasta que se logra el efecto deseado.

55 En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será aquella cantidad del compuesto la cual es la dosis más baja efectiva para producir un efecto terapéutico. Tal dosis efectiva en general, dependerá de los factores descritos anteriormente. En general, las dosis orales, intravenosa, intracerebroventricular y subcutánea de los compuestos de esta invención para un paciente variarán desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal por día.

60 Si se desea, la dosis diaria efectiva del compuesto activo puede ser administrada como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más sub-dosis administradas separadamente a intervalos apropiados durante el día, opcionalmente, en formas de dosificación unitaria. En ciertos aspectos de la invención, la dosificación es una administración por día.

65 Donde sea posible para un compuesto de la presente invención a ser administrado solo, es preferible administrar el compuesto como una formulación farmacéutica (composición).

Definiciones

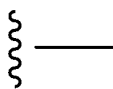
A menos que se declare específicamente de otro modo en el presente documento, las referencias hechas en el singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, “un” y “uno” pueden referirse a ya sea uno, o uno o más.

5 A menos que se indique lo contrario, cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas se asume por tener algunos átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

10 A través de la especificación y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula química o nombre dado, debe abarcar todos los isómeros estereo y ópticos y racematos de los mismos donde tales isómeros existen. A menos que se indique de otro modo, todas las formas quirales (enantiomérica y diastereomérica) y racémicas están dentro del alcance de la invención. Muchos isómeros geométricos de enlaces dobles C=C, enlaces dobles C=N, sistemas de anillo, y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos de tales isómeros estables están contemplados en el presente documento invención. Los isómeros geométricos cis- y trans- (o E- y Z-) de los compuestos de la presente invención son descritos y pueden ser aislados como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden ser aislados en formas racémicas u ópticamente activas. Las formas ópticamente activas pueden ser preparadas por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden ser separados por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccional. Dependiendo de las condiciones del proceso los productos finales de la presente invención se obtienen ya sea en forma libre (neutral) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del alcance de la invención. Si así se desea, una forma de un compuesto puede ser convertida en otra forma. Una base libre o ácido puede ser convertido en una sal; una sal puede ser convertida en el compuesto libre u otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención puede ser separada en isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, forma libre y sales de los mismos, pueden existir en formas tautoméricas múltiples, en las cuales los átomos de hidrógeno son transpuestos a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas son consecuentemente reacomodados. Se debe entender que todas las formas tautoméricas, en la medida en que pueden existir, están incluidas dentro de la invención.

30 Cuando un sustituyente es indicado como “opcionalmente sustituido”, los sustituyentes se seleccionan a partir de, por ejemplo, sustituyentes tales como alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo, halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanilo, ariloxi, alcaniloxi, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan a partir de alquilo, arilo o arilalquilo; alcanilamino, arilamino, aralcanilamino, alcanilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, por ejemplo, -SO₂NH₂, sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, por ejemplo -CONH₂, carbamilo sustituido, -CONHalquilo, -CONHarilo, -CONHarilalquilo o casos donde existen dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionado a partir de alquilo, arilo o arilalquilo; alcocarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterociclico, por ejemplo, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y similares, y heterociclico sustituido, a menos que se defina de otro modo.

Para propósitos de claridad y de conformidad con la conversión estándar en la técnica, el símbolo



45 se usa en las fórmulas y tablas para mostrar el enlace que es el punto de unión de la porción o sustituyente al centro/núcleo de la estructura.

50 Adicionalmente, para propósitos de claridad, donde un sustituyente tiene un guión (-) que no existe entre dos letras o símbolos; este se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH₂ se une a través del átomo de carbono.

55 Adicionalmente, para propósitos de claridad, cuando no existe un sustituyente mostrado al final de una línea sólida, esto indica que existe un grupo metilo (CH₃) conectado al enlace.

60 Como se usa en el presente documento, el término “alquilo” o “alquileno” está propuesto para incluir tanto grupos hidrocarburos saturados de cadena recta como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, “alquilo C₁-C₆” denota alquilo que tiene 1 hasta 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo).

El término “alquenilo” denota un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene uno o más enlaces dobles y normalmente desde 2 hasta 20 átomos de carbono en longitud. Por ejemplo, “alquenilo C₂-C₈” contiene desde dos hasta ocho átomos de carbono. Grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etenilo,

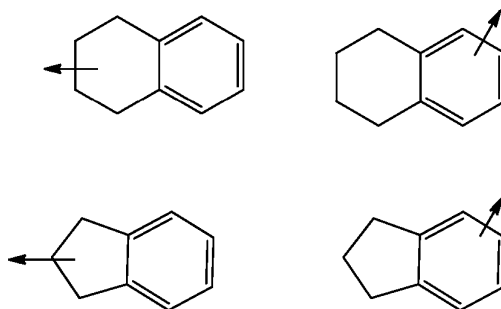
propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, heptenilo, octenilo y similares.

5 El término “alquinilo” denota un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene uno o más enlaces triples y normalmente desde 2 hasta 20 átomos de carbono en longitud. Por ejemplo, “alquenilo C_2-C_8 ” contiene desde dos hasta ocho átomos de carbono. Grupos alquinilo representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, heptinilo, octinilo y similares.

10 El término “alcoxi” o “alquiloxi” se refiere a un grupo -O-alquilo. “alcoxi C_1-C_6 ” (o alquiloxi), está propuesto para incluir grupos alcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , y C_6 . Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), y t-butoxi. De manera similar, “alquiltio” o “tioalcoxi” representan un grupo alquilo como se define anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metilo-S- y etilo-S-.

15 El término “arilo”, ya sea solo o como parte de una porción más grande tal como “aralquilo”, “aralcoxi”, o ariloxialquilo”, se refiere a sistemas de anillo monocíclico, bicíclico y tricíclico que tienen un total de cinco hasta 15 miembros del anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene tres hasta siete miembros del anillo. En ciertas modalidades de la invención, “arilo” se refiere a un sistema de anillo aromático el cual incluye, pero no se limita a fenilo, bifenilo, indanilo, 1-naftilo, 2-naftilo y terahidronaftilo. El término “aralquilo” o “arilalquilo” se refiere a un residuo alquilo unido a un anillo arilo. Ejemplos no limitantes incluyen

20 bencilo, fenetilo y similares. Los arilos fusionados pueden ser conectados a otro grupo ya sea en una posición adecuada en el anillo cicloalquilo o el anillo aromático. Por ejemplo:



25

Las líneas de flecha dibujadas a partir del sistema de anillo indican que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos adecuados en el anillo.

30 El término “cicloalquilo” se refiere a grupos alquilo ciclizados. Cicloalquilo C_3-6 está propuesto para incluir grupos cicloalquilo C_3 , C_4 , C_5 , y C_6 . Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y norbornilo. Grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo están incluidos en la definición de “cicloalquilo”. El término “cicloalquenilo” se refiere a grupos alquenilo ciclizados. Cicloalquenilo C_4-6 está propuesto para incluir grupos cicloalquenilo C_4 , C_5 , y C_6 . Ejemplos de

35 grupos cicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a, ciclobutenilo, ciclopentenilo, y ciclohexenilo.

El término “cicloalquilalquilo” se refiere a un cicloalquilo o cicloalquilo sustituido unido a un grupo alquilo conectado al núcleo carbazol del compuesto.

40 “Halo” o “halógeno” incluye fluoro, cloro, bromo, y yodo. “Haloalquilo” está propuesto para incluir tanto grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena recta como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo, y heptacloropropilo. Ejemplos de haloalquilo también incluyen “fluoroalquilo” que está propuesto para incluir tanto

45 grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena recta como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de fluoro.

50 “Haloalcoxi” o “haloalquiloxi” representa un grupo haloalquilo como se define anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, “haloalcoxi C_{1-6} ”, está propuesto para incluir grupos haloalcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , y C_6 . Ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, y pentafluoroetoxi. De manera similar, “haloalquiltio” o “tiohaloalcoxi” representan un grupo haloalquilo como se define anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometilo-S-, y pentafluoroetilo-S-.

55 El término “bencilo,” como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el cual uno de los átomos de hidrógeno es reemplazado por un grupo fenilo.

Como se usa en el presente documento, el término “heterociclo,” “heterociclilo,” o “grupo heterocíclico” está propuesto para significar anillo heterocíclico estable monocíclico o bicíclico de 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-elementos o policíclico de 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, o 14-elementos que es saturado, parcialmente insaturado, o completamente saturado, y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste de N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el cual cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está fusionado a un anillo benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden ser opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede ser sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en donde R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulta en una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden ser sustituidos en el carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterociclo puede ser opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo excede 1, entonces estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no es más de 1. Cuando se usa el término “heterociclo”, está propuesto para incluir heteroarilo.

Ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizininilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolinizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, y xantenilo. También se incluyen compuestos espiró y de anillo fusionado que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Como se usa en el presente documento, el término “heterociclo bicíclico” o “grupo heterocíclico bicíclico” está propuesto para significar un sistema de anillo heterocíclico estable de 9- o 10-elementos el cual contiene dos anillos fusionados y consiste de átomos de carbono y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste de N, O y S. De los anillos fusionados, un anillo es un anillo monocíclico de 5- o 6-elementos que comprende un anillo heteroarilo de 5-elementos, un anillo heteroarilo de 6-elementos o un anillo benzo, cada uno fusionado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5- o 6-elementos el cual es saturado, parcialmente insaturado o insaturado, y comprende un heterociclo de 5-elementos, un heterociclo de 6-elementos o un carbociclo (siempre que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono el cual resulta en una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en el carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo excede 1, entonces estos heteroátomos no están adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea más de 1.

Ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico son, pero no se limitan a, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, bencimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahydro-quinazolinilo.

Como se usa en el presente documento, el término “grupo heterocíclico aromático” o “heteroarilo” está propuesto para significar hidrocarburos aromáticos estables monocíclicos y policíclicos que incluyen al menos un miembro en el anillo del heteroátomo tal como azufre, oxígeno, o nitrógeno. Grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Grupos heteroarilo son sustituidos o no sustituidos. El átomo de nitrógeno es sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en donde R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden ser opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2).

Los anillos puenteados también están incluidos en la definición de heterociclo. Un anillo puenteado ocurre cuando

uno o más, preferiblemente uno a tres, átomos (es decir, C, O, N, o S) se enlazan a dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Ejemplos de anillos puenteados incluyen, pero no se limitan a, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno, y un grupo de carbono-nitrógeno. Se observa que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo es puenteadado, los sustituyentes mencionados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un heterociclilo o heterociclilo sustituido unido a un grupo alquilo conectado al núcleo carbazol del compuesto.

El término "contraión" es usado para representar una especie negativamente cargada tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato o una especie positivamente cargada tal como sodio (Na⁺), potasio (K⁺), amonio (R_nNH_m⁺ donde n=0-4 y m=0-4) y similares.

El término "grupo de electrón atrayente" (EWG, por sus siglas en inglés) se refiere a un sustituyente el cual polariza un enlace, densidad de extracción del electrón hacia el mismo y lejos de otros átomos unidos. Ejemplos de EWG incluyen, pero no se limitan a, CF₃, CF₂CF₃, CN, halógeno, haloalquilo, NO₂, sulfona, sulfóxido, éster, sulfonamida, carboxamida, alcoxi, alcoxiéter, alqueno, alquino, OH, C(O)alquilo, CO₂H, fenilo, heteroarilo, -O-fenilo, y -O-heteroarilo. Ejemplos preferidos de EWG incluyen, pero no se limitan a, CF₃, CF₂CF₃, CN, halógeno, SO₂(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, y heteroarilo. Ejemplos más preferidos de EWG incluyen, pero no se limitan a, CF₃ y CN.

Como se usa en el presente documento, el término "grupo protector amina" significa cualquier grupo conocido en la técnica de síntesis orgánica para la protección de grupos amina el cual es estable a un agente reductor de éster, una hidrazina disustituida, R₄-M y R₇-M, un nucleófilo, un agente reductor de hidrazina, un activador, una base fuerte, una base de amina obstaculizada y un agente de ciclización. Tales grupos protectores de amina que se ajustan a este criterio incluyen aquellos listados en Wuts, P. G. M. and Greene, T.W. Protecting Groups in Organic Synthesis, 4ta. Edición, Wiley (2007) and The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3, Academic Press, New York (1981). Ejemplos de grupos protectores amina incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: (1) tipos de acilo tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo, y p-toluensulfonilo; (2) tipos de carbamato aromático tales como benciloxycarbonilo (Cbz) y benciloxycarbonilos sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo, y 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc); (3) tipos de carbamatos alifáticos tales como terc-butiloxycarbonilo (Boc), etoxycarbonilo, diisopropilmetoxycarbonilo, y aliloxycarbonilo; (4) tipos de alquilcarbamato cíclicos tales como ciclopentiloxycarbonilo y adamantiloxycarbonilo; (5) tipos de alquilo tales como trifenilmetilo y bencilo; (6) trialkilsilano tales como trimetilsilano; (7) tipos que contienen tiol tales como feniltiocarbonilo y ditiasuccinoilo; y (8) tipos de alquilo tales como trifenilmetilo, metilo, y bencilo; y tipos de alquilo sustituido tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo, y t-butilo; y tipos de trialkilsilano tales como trimetilsilano.

Como se refiere en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno es reemplazado con un grupo no hidrógeno, siempre que las valencias normales se mantengan y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Los enlaces dobles del anillo, como se usa en el presente documento, son enlaces dobles que se forman entre dos átomos del anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N, o N=N).

En casos en donde existen átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente invención, estos pueden ser convertidos a N-óxidos por tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. De este modo, los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados son considerados por cubrir tanto el nitrógeno mostrado como su derivado N-óxido (N→O).

Cuando cualquier variable ocurre más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada otra aparición. De este modo, por ejemplo, si se muestra un grupo por ser sustituido 0-3 R, entonces tal grupo puede ser con hasta tres grupos R, y en cada aparición R se selecciona independientemente a partir de la definición de R. También, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solamente si tales combinaciones resultan en compuestos estables.

Cuando un enlace a un sustituyente se muestra por cruzar un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tal sustituyente puede estar unido a cualquier átomo en el anillo. Cuando un sustituyente es listado sin indicar el átomo en el cual cada sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces tal sustituyente puede estar unido mediante cualquier átomo en tal sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solamente si tales combinaciones resultan en compuestos estables.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico sano, adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, y/u otro problema o complicación, conmensurado con una relación de beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los

compuestos descritos en donde el compuesto precursor es modificado haciendo sales de base o ácido de los mismos. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales minerales u orgánicas de grupos básicos tales como aminas; y sales álcalis u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio caaternarias del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico, e isetiónico, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas a partir del compuesto precursor que contiene una porción básica o ácida por métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden ser preparadas haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo son preferidos. Listas de sales adecuadas se encuentran en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22^{da}. Edición, Allen, L. V. Jr., Ed.; Pharmaceutical Press, London, UK (2012).

Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que será convertido *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de Fórmula I) es un profármaco dentro del alcance y espíritu de la invención. Varias formas de profármaco son bien conocidas en la técnica. Para ejemplos de tales derivados de profármacos, véase:

- a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985), y Widder, K. et al, eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al, eds., Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8: 1-38 (1992);
- d) Bundgaard, H. et al, *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988);
- e) Kakeya, N. et al, *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984); y
- f) Rautio, J (Editor). *Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*, Vol 47, Wiley-VCH, 2011.

Compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos por ser hidrolizados en el cuerpo para proporcionar los compuestos de fórmula I *per se*. Tales profármacos son preferiblemente administrados oralmente puesto que la hidrólisis en muchos casos ocurre principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. La administración parenteral puede ser usada donde el éster *per se* es activo, o en aquellos casos donde la hidrólisis ocurre en la sangre. Ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula I incluyen alquilo C₁₋₆, alquilbencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcocixarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo), y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de penicilina y cefalosporina. Tales ésteres pueden ser preparados por técnicas convencionales conocidas en el arte. La preparación de los profármacos es bien conocida en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F.D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (2^{da} edición, reproducida en 2006); Testa, B. et al, *Hidrolisis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Suiza (2003); Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, 3^{ra}. edición, Academic Press, San Diego, CA (2008).

La presente invención está propuesta para incluir todos los isótopos de los átomos que se originan en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por medio del ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y titrio. Los isótopos de carbono ¹³C y ¹⁴C. Los compuestos de la invención isotópicamente etiquetados pueden ser preparados en general, por técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica o por procesos análogos a aquellos descritos en el presente documento, usando un reactivo isotópicamente etiquetado apropiado, en lugar del reactivo no etiquetado de otro modo empleado.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas solventes, sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye unión de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas solventes están incorporadas en la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de solvente en el solvato pueden estar presentes en un arreglo regular y/o un arreglo no ordenado. El solvato puede comprender ya sea una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de solvente. "Solvato" abarca tanto solvatos aislables como de fase de solución. Solvatos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, hidratos, etanolatos, metanolatos, e isopropanolatos. Los métodos de solvatación son en general conocidos en la técnica.

Como se usa en el presente documento, el término “paciente” se refiere a organismos a ser tratados por los métodos descritos en el presente documento. Tales organismos incluyen preferiblemente, pero no se limitan a, mamíferos (por ejemplo, murinos, simios, equinos, bovinos, porcinos, caninos, y fenilos, y similares), y muy preferiblemente se refiere a humanos.

5 Como se usa en el presente documento, el término “cantidad efectiva” significa que la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico, es decir, un compuesto de la invención, que provocará la respuesta médica o biológica de un tejido, sistema, animal o humano está siendo buscado, por ejemplo, por un investigador o especialista. Además, el término “cantidad terapéuticamente efectiva” significa cualquier cantidad la cual, como se compara con un sujeto correspondiente quien no ha recibido tal cantidad, resulta en tratamiento, curación, prevención o alivio mejorado de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. Una cantidad efectiva puede ser administrada en una o más administraciones, aplicaciones o dosificaciones y no está propuesta para ser limitada a una formulación o ruta de administración particular. El término también incluye dentro de su alcance cantidades efectivas para mejorar la función fisiológica normal.

15 Como se usa en el presente documento, el término “tratar” incluye cualquier efecto, por ejemplo, disminución, reducción, modulación, alivio o eliminación, que resulta en el mejoramiento de la condición, enfermedad, trastorno, y similares, o alivio de un síntoma de los mismos.

20 Como se usa en el presente documento, el término “composición farmacéutica” se refiere a la combinación de un agente activo con un portador, inerte o activo, que hace a la composición especialmente adecuada para uso diagnóstico o terapéutico *in vivo* o *ex vivo*.

25 Ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcali (por ejemplo, sodio), hidróxidos de metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), amoníaco, y compuestos de fórmula NW_4^+ , en donde W es alquilo C_{1-4} , y similares.

30 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de la presente invención están contempladas por ser farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

35 Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados por métodos tales como aquellos ilustrados en los siguientes Esquemas de reacción utilizando transformaciones químicas conocidas por aquellos expertos en la técnica. Solventes, temperaturas, presiones, y otras condiciones de reacción pueden ser fácilmente seleccionadas por uno de habilidad ordinaria en la técnica. Los materiales de partida son comercialmente disponibles o fácilmente preparados por uno de habilidad ordinaria en la técnica. Estos Esquemas de reacción son ilustrativos y no significan limitar las técnicas posibles que un experto en la técnica puede usar para manufacturar los compuestos descritos en el presente documento. Diferentes métodos pueden ser evidentes para aquellos expertos en la técnica. Adicionalmente, las varias etapas en las síntesis pueden ser realizadas en una secuencia alterna u orden para dar el(los) compuesto(s) deseado(s). Además, la representación de las reacciones en estos Esquemas de reacción como etapas discretas no evita ser realizadas en serie, ya sea por etapas múltiples telescópicas en el mismo recipiente de reacción o realizando etapas múltiples sin purificar o caracterizar el(los) intermediario(s). Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos abajo pueden ser además modificados usando química convencional bien conocida por aquellos expertos en la técnica.

50 Las referencias a muchas de estas transformaciones químicas empleadas en el presente documento se pueden encontrar en Smith, M.B. et al., *March 's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure*, Quinta Edición, Wiley-Interscience, New York (2001), u otros textos estándares en el tópico de química orgánica sintética. Ciertas transformaciones pueden requerir que los grupos funcionales reactivos sean enmascarados por grupo(s) protectores. Una referencia conveniente la cual proporciona condiciones para introducción, remoción y susceptibilidad relativa a condiciones de reacción en estos grupos es Greene, T.W. et al, *Protective Grupos in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley-Interscience, New York (1999).

EXPERIMENTAL GENERAL

60 Todas las reacciones se llevaron a cabo con agitación magnética continua bajo una atmósfera de nitrógeno seco o argón. Todas las evaporaciones y concentraciones se llevaron a cabo en un evaporador rotatorio bajo presión reducida. Se usaron reactivos comerciales como se recibieron sin purificación adicional. Los solventes fueron grados anhidros comerciales y se usaron sin secado o purificación adicional. Se realizó cromatografía instantánea usando columnas de gel de sílice R_f preenvasadas REDISEP® con una máquina CombiFlash Companion.

65 Todas las reacciones sensibles a la humedad o al aire en general se realizaron usando una atmósfera de nitrógeno o argón en solventes anhidros (EMD DRISOLV®). El zinc (malla -325) para reducción del grupo nitro se obtuvo de

Alfa Aesar. Las concentraciones de reacción indicadas en las tablas y procedimientos se dan en unidades de molar y son aproximadas. Las temperaturas se dan en grados Celsius. Las reacciones se monitorearon para totalidad por cromatografía de capa delgada (TLC) o espectroscopia de masas-cromatografía líquida en serie (LCMS). Para TLC, placas de 0.25 mm recubiertas con Sílice 60/F254 se usaron con visualización por luz UV a ~254 nm, exposición a vapor de yodo, o calentamiento con PMA (solución de ácido fosfomolibdico), ninhidrina en etanol, solución de anisaldehído, o solución de molibdato de amonio cérico.

A menos que se especifique de otro modo, "seco" se refiere a la adición de $MgSO_4$ anhidro seguida por filtración y enjuague de los sólidos residuales con solvente orgánico apropiado. "Retirado" significa concentración bajo presión reducida, en general en un evaporador rotatorio. "Cromatografía en gel de sílice", "cromatografía instantánea", o "cromatografiado en gel de sílice", se refiere a una cromatografía en columna de vidrio realizada en una manera similar aquella descrita por Still (*J. Org. Chem.*, 43:2923 (1978)). Normalmente, el gel de sílice 60 (EMD, malla 230-400 ASTM) es usado con solventes de JT Baker o Mallinckrodt. La HPLC se refiere a purificación por cromatografía líquida de alto desempeño de fase inversa usando las columnas declaradas y fases móviles indicadas. Se entiende que los tiempos de retención de HPLC analíticos (T_r) pueden ser dependientes de la temperatura, pH, y otros factores. El ISCO se refiere a cromatografía en cartuchos de gel de sílice pre-ensados usando sistemas automatizados comercializados por Teledyne Isco. Para todas las purificaciones cromatográficas está implicado el aislamiento del producto por concentración de las fracciones apropiadas por evaporación en o por debajo de la presión ambiental. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Uni-Melt Thomas-Hoover y están sin corregir. En general, los resultados de espectro de masas son reportados como el valor $(M+H)^+$. Para compuestos halogenados donde dos o más picos son significantes, m/z para un pico en el agrupamiento, en general el más intenso, es reportado. Los espectros de 1H RMN son registrados en soluciones dilutas a 400 o 500 MHz en instrumentos VARIAN® o JEOL® en los solventes indicados. Los cambios químicos son reportados en campos bajos de partes por millón (ppm) a partir de tetrametilsilano interno (TMS) o a partir de la posición de TMS inferido por el solvente de NMR deuterado. Las multiplicidades aparentes son reportadas como: singlete-s, doblete-d, triplete-t, cuartete-q, o multiplete-m. Los picos los cuales presentan ampliación son además denotados como br. Las integraciones son aproximadas. Se debe indicar que las intensidades de integración, formas de pico, cambios químicos y constantes de acoplamiento pueden ser dependientes del solvente, concentración, temperatura, pH, y otros factores. Además, picos los cuales se traslapan con o intercambian con agua o picos solventes en el espectro de NMR no puede proporcionar intensidades de integración confiables.

Se realizó HPLC de fase inversa preparativa con una elución de gradiente lineal usando mezclas de $H_2O/MeOH$ o $H_2O/MeCN$ amortiguadas con 0.1 % de ácido trifluoroacético o 10 mM de NH_4OAc y detección a 220 nm en una de las siguientes columnas: Shimadzu Sunfire S10 30 x 250 mm (velocidad de flujo = 40 mL/min), o C18 FENOMENEX® Luna S5 ODS 21 x 100 mm (velocidad de flujo = 20 mL/min), o YMC S5 ODS 20 x 100 mm (velocidad de flujo = 20 mL/min) o Waters XBridge C18 19 x 250 mm (velocidad de flujo = 20 mL/min). Se realizó Cromatografía de Fluido Supercrítico Preparativo (SFC) usando 78 % de $CO_2/MeOH$ amortiguada con 0.1 % de dietilamina y detección a 220 nm en una columna CHIRALPAK® AS-H IDS 25 x 3 cm (velocidad de flujo = 85 mL/min).

A menos que se especifique de otro modo, los varios sustituyentes de los compuestos como se emplearon en el presente documento son definidos en la misma manera como los compuestos de la invención de Fórmula (I).

Por facilidad de referencia, se usaron en el presente documento las siguientes abreviaturas.

Abreviaturas

AcOH	ácido acético
Ac ₂ O	anhídrido acético
ADDP	1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina
ac.	acuoso
Bn	bencilo
Boc	carbamato de t-butilo
Boc ₂ O	dicarbonato de di-t-butilo
Bu	butilo
Cbz	carbamato de bencilo
conc.	concentrado
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-N,N-dimetilaminopiridina
DMF	dimetil formamida
DMSO	dimetil sulfóxido
DMT-MM	cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio

	EDC	clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	Et	etilo
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
5	Et ₂ O	éter dietílico
	Et ₃ N	trietilamina
	Fmoc	carbamato de 9-fluorenilmetilo
	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
10	HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	i-PrOH	isopropanol
	KOAc	acetato de potasio
	min	minuto(s)
15	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	Me ₂ NH	dimetilamina
	NaHMDS	bis(trimetilsilil)amida de sodio
20	Na(OAc) ₃ BH	triacetoxiborohidruro de sodio
	n-BuLi	n-butil litio
	NCS	N-clorosuccinimida
	NMM	N-metilmorfolina
	NMP	n-metilpirrolidinona
25	NMR	resonancia magnética nuclear
	OTf	trifluorometilsulfonilo
	Pd/C	paladio en carbono
	Pd(dppf) ₂ Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
	Pd(OAc) ₂	acetato de paladio
30	Pd(PPh ₃) ₄	tetraquis(trifenilfosfina)paladio
	Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
	Ph	fenilo
	PhMe	tolueno
	Ph ₂ TfN	metansulfonamida de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometil)sulfonilo
35	PPh ₃	trifenil fósforo
	ta	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	t-Bu	butilo terciario
	t-BuOH	butanol terciario
40	TFA	ácido trifluoroacético
	Tf ₂ O	anhídrido trifluorometilsulfónico
	THF	tetrahidrofurano
	TMS	trimetilsililo
	TsO	p-toluensulfonilo

45 SÍNTESIS

Los compuestos de Formula (I) pueden ser preparados por los procesos a modo de ejemplo descritos en los siguientes esquemas de reacción y ejemplos de trabajo, así como también los procedimientos de literatura publicados relevantes que son usados por un experto en la técnica. Reactivos y procedimientos a modo de ejemplo para estas reacciones aparecen posteriormente y en los ejemplos de trabajo. La protección y desprotección en los procesos siguientes puede llevarse a cabo por procedimientos conocidos en general en la técnica (véase, por ejemplo, Greene, T.W. et al, *Protecting Grupos in Organic Synthesis*, 3ra. Edición, Wiley (1999)). Métodos generales de síntesis orgánica y transformaciones de grupo funcional se encuentran en: Trost, B.M. et al, eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, NY (1991); Marzo, J., *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. 4ta. Edición, Wiley & Sons, New York, NY (1992); Katritzky, A.R. et al., eds., *Comprehensive Organic Functional Grupos Transformations*, 1ra. Edition, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (1995); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, NY (1989), y referencias en estos.

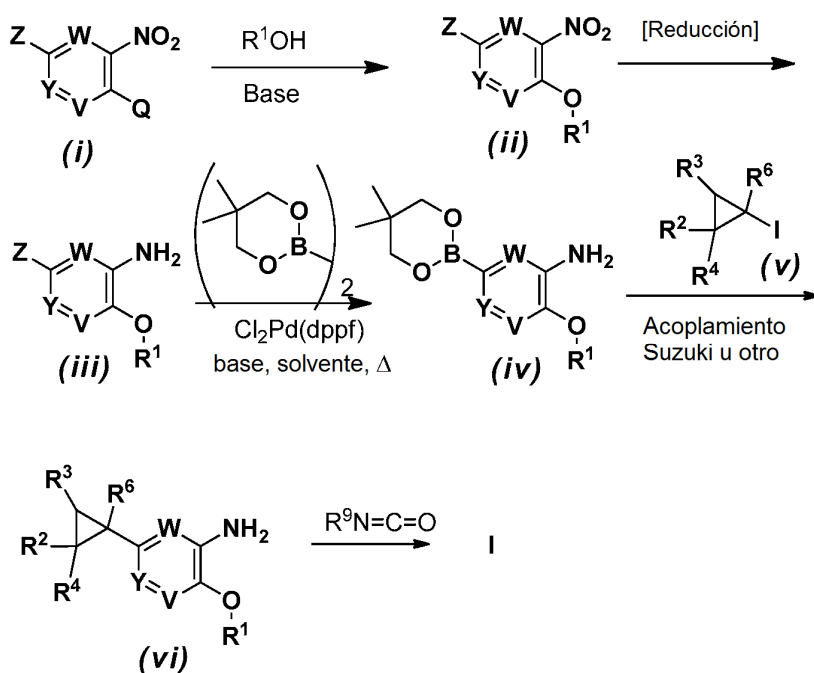
60 Métodos para la síntesis de ácido cis-yodociclopropilo enantiopuro véase *Organic Process Research & Development* 2004, 8, 353-359.

65 Los compuestos de la invención I pueden ser preparados de conformidad con los siguientes esquemas de reacción utilizando transformaciones químicas familiares para cualquiera de competencia ordinaria en la técnica de química orgánica/medicinal. Referencias a muchas de estas transformaciones se pueden encontrar en March's Advanced

Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure, Quinta Edición por Michael B. Smith and Jerry March, Wiley-Interscience, New York, 2001, u otros texto estándares en la tópic de química orgánica sintética.

Los compuestos (i) donde Z es Cl, Br, o I y Q es un halógeno son comercialmente disponibles o pueden ser preparados utilizando transformaciones estándares conocidas por aquellos de competencia ordinaria en la técnica de química orgánica/médica. El tratamiento de un alcohol o fenol R^1OH y una base de intensidad adecuada para desprotonarlos, ideal en un solvente tal como THF, DMF, NMP seguido por (i), proporciona los aductos (ii). Dependiendo de los requerimientos estéricos y el grado de nucleofilicidad del alcóxido, el calentamiento puede ser requerido. Las bases adecuadas para alcoholes incluyen, pero no se limitan a, hidruro de sodio y organometálicos tales como reactivo de alquil litio o Grignard. Normalmente, los fenoles son desprotonados con bases como carbonato de potasio o sodio. La reducción del grupo nitro en los compuestos (ii) para proporcionar anilinas (iii) puede ser efectuada por varios medios que incluyen hidrogenación catalítica y disolución de reducciones de metal tanto en sus varias formas. Véase: *Modern Synthetic Reactions*, Segunda Edición por Herbert O. House, Benjamin Cummings, Menlo Park, California, 1972. Un método preferido para efectuar esta reducción sin remoción del sustituyente halógeno Z involucra agitar una solución de (ii) en un solvente alcohólico húmedo con un ácido tal como cloruro de amonio y zinc finamente dividido. La anilina (iii) puede ser acoplada con dímeros de éster de boronato tales como bis(neopentilglicolato)diboro por calentamiento en un solvente tal como DMSO, dioxano o DMF en la presencia de una base tal como acetato de potasio y un catalizador tal como $Cl_2Pd(dppf)$ para dar ésteres de arilboronato (iv). El acoplamiento del éster o ácido borónico (iv) con yoduro de ciclopropilo sustituido de estructura (v), preferiblemente bajo las condiciones de Suzuki (Véase: Kotha, S. et al, *Tetrahedron*, 58:9633-9695 (2002)) proporciona compuestos de la estructura general (iv). Normalmente, esta reacción se realiza por calentamiento a aproximadamente $95\text{ }^\circ\text{C}$ del haluro y el éster o ácido borónico con una base tal como fosfato de potasio o sodio tribásico o carbonato de potasio o sodio en un solvente tal como dioxano, DMF, THF, o NMP usando un catalizador tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio o $Cl_2Pd(dppf)$. Muchas variaciones en esta reacción que involucran el uso de diferentes temperaturas, solventes, bases, condiciones anhidras, catalizadores, derivados de boronato y subrogados de haluro tales como triflatos, se conocen por aquellos expertos en la técnica de medicina química/orgánica. Recientemente, se han reportado condiciones leves para el acoplamiento de derivados de ácido borónico sensibles. Véase: Kinzel, T.; Zhang, Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132(40), 14073-14075. Condiciones de acoplamiento relacionadas para la conversión de (iv) y otros intermediarios descritos en esquemas de reacción posteriores en compuestos de la invención incluyen el Heck (olefina, Véase Heck, R. F. et al *J. Org. Chem.* 1979, (44), 4078), Stille (organoestano, Véase Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986, (25), 508), Sonogashira (acetileno Véase: Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* 1975, 16(50), 4467-4470.), y Negishi (organozinc) reacciones de acoplamiento. El tratamiento de anilinas (vi) con un isocianato $R^9N=C=O$, proporciona compuestos de urea de la invención I ($Z = OR^1$). Normalmente, esta reacción se realiza en un solvente tal como THF, a una temperatura entre ambiente y el punto de ebullición del solvente.

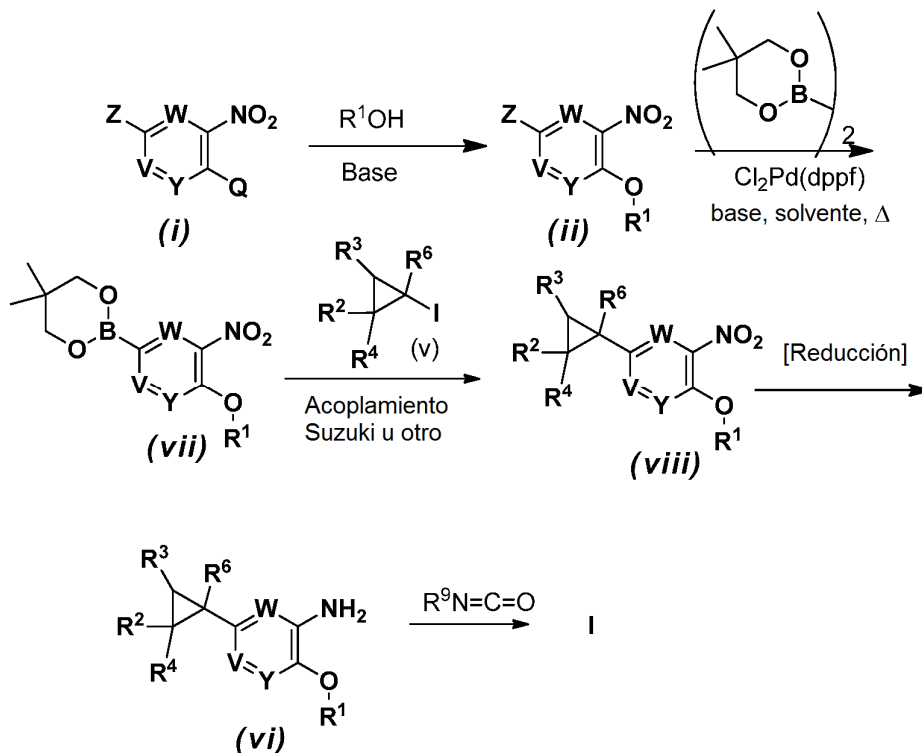
Esquema 1



El Esquema de reacción 2 describe una preparación de compuestos de la invención I similar a aquella del Esquema de reacción 1 pero con las transformaciones realizadas en un orden diferente. En este esquema de reacción el

acoplamiento Suzuki o relacionado se realiza en el intermediario (vii) para proporcionar la anilina (viii) la cual es derivatizada por reacción de un isocianato $R^9N=C=O$ para proporcionar los compuestos de la invención I ($Z = OR^1$).

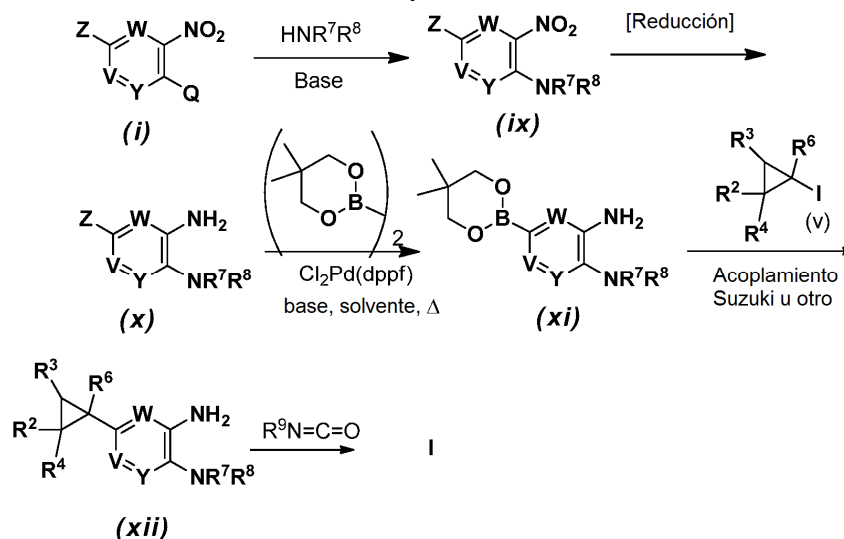
Esquema 2



- El tratamiento de compuestos (i) con aminas HNR^7R^8 (Esquema de reacción 4) y una base adecuada en un solvente tal como THF, DMF, NMP, o similares proporciona los intermediarios (ix). En general se requiere el calentamiento. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a aminas terciarias alifáticas o un exceso de la amina primaria o secundaria de reacción HNR^7R^8 . La reducción de nitroaromáticos (ix) bajo las condiciones descritas anteriormente proporciona las anilinas primarias (x) las cuales pueden ser transformadas en ésteres y/o ácidos borónicos (xi) como en el Esquema de reacción 1. El acoplamiento de (xi) con un ciclopropil yodo (v) adecuado, proporciona el compuesto (xii) el cual puede ser tratado con un isocianato como se describe en el Esquema de reacción 1 para dar los compuestos de la invención I ($Z = NR^7R^8$).

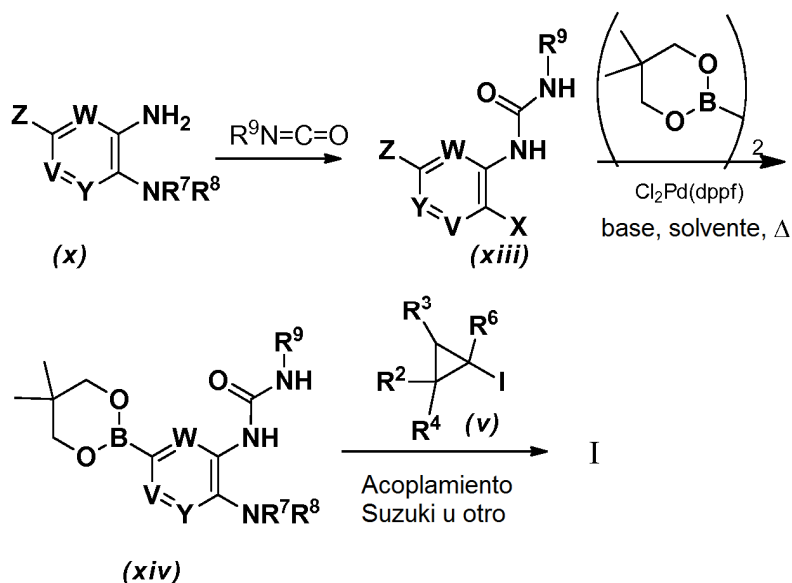
El Esquema de reacción 3 fue omitido inadvertidamente.

Esquema 4



En el Esquema de reacción 5 el orden de las etapas sintéticas se cambia a partir de aquel mostrado en el Esquema de reacción 4. Por consiguiente, la anilina (x) es funcionalizada por tratamiento con $R^9N=C=O$ para dar las ureas (xiii). Las ureas (xiii) pueden ser convertidas a los ésteres borónicos (xiv) por métodos descritos previamente. Los ésteres borónicos (xiv) pueden ser acoplados con el yoduro (v) mediante una reacción de acoplamiento Suzuki o relacionada para proporcionar los compuestos de la invención I.

Esquema 5



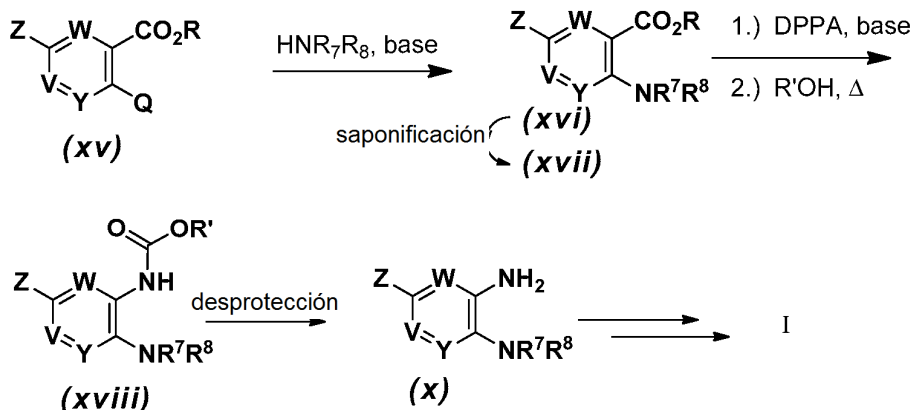
10 El Esquema de reacción 6 describe un método adicional para la preparación de compuestos de la invención I. Alternativamente, (xv) puede reaccionar con aminas primarias o secundarias HNR_7R_8 , ya sea en exceso o en la presencia de una base adecuada tal como una amina terciaria alifática, opcionalmente en la presencia de un solvente tal como DMF o NMP, a temperatura elevada para proporcionar aductos (xvi). Los ésteres (xvi) pueden ser convertidos a los ácidos carboxílicos correspondientes bajo varias condiciones familiares a aquellos de habilidad ordinaria en la técnica. En general esto se efectúa usando un hidróxido de metal alcali (MOH) en solución acuosa, preferiblemente con un co-solvente orgánico tal como metanol o THF. Los ácidos carboxílicos (xvii) pueden ser convertidos a azidas de acilo las cuales se reacomodan (reacomodo Curtius) después del calentamiento para formar isocianatos los cuales pueden ser atrapados por alcoholes $\text{R}'\text{OH}$ para proporcionar carbamatos (xviii). Muchas variaciones en el reacomodo Curtius son familiares para aquellos expertos en la técnica de química medicinal/orgánica las cuales tienen utilidad para la transformación de ácidos carboxílicos tales como (xvii) en carbamatos (xviii) o las aminas relacionadas (x). La transformación de carbamatos (xviii) en las anilinas correspondientes (x) se efectúa en una manera la cual depende de la naturaleza del grupo R' . Normalmente, las condiciones ácidas ($\sim 4\text{M HCl}$ en dioxano o $\sim 1:1$ de $\text{TFA-CH}_2\text{Cl}_2$) son usadas para carbamatos de ácido lábil ($\text{R}' = \text{t-Bu}$). Los carbamatos bencílicos son en general, desdoblados a las anilinas correspondientes por exposición a gas de hidrógeno en la presencia de un catalizador de metal noble tal como Pd o Pt o por hidrogenólisis de transferencia de base. Los métodos para la transformación de anilinas (x) en los compuestos de la invención I se describen en los esquemas de reacción previos.

15

20

25

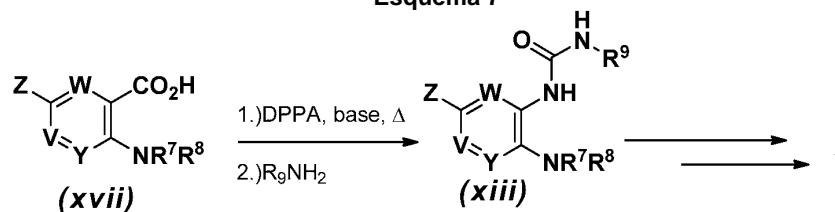
Esquema 6



5 El Esquema de reacción 7 describe una preparación de compuestos de la invención I similar a aquella del Esquema de reacción 6 en la cual el isocianato intermediario formado en el reacomodo Curtius es interceptado por una amina R_9NH_2 para generar el intermediario urea (xiii). El intermediario (xiii) es además transformado usando el acoplamiento Suzuki o relacionado en los compuestos de la invención I.

10

Esquema 7

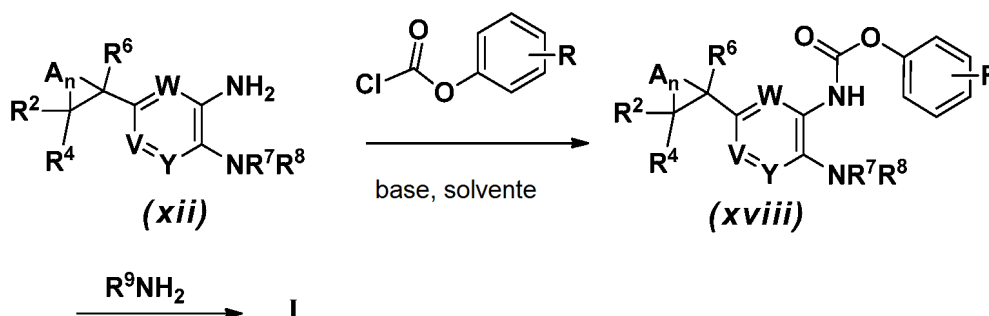


15

El intermediario (xii) es útil para la preparación de compuestos adicionales de la invención como se muestra en el Esquema de reacción 8. El tratamiento con un derivado de fenil cloroformiato y una base adecuada, en general en un solvente tal como diclorometano proporciona derivados de fenilcarbamato (xviii). Donde se requiere reactividad mayor que aquella disponible con los derivados de cloroformiato de fenilo ($\text{R} = \text{H}$), pueden ser empleados carbamatos relacionados donde R es un sustituyente de electrón atrayente tal como un grupo p-nitro. Las bases adecuadas incluyen pero no se limitan a piridinas y aminas terciarias alifáticas. Estos derivados pueden ser aislados o usados en la siguiente reacción sin aislamiento. En el evento, pueden reaccionar con aminas R_9NH_2 para dar compuestos de la invención I.

20

Esquema 8

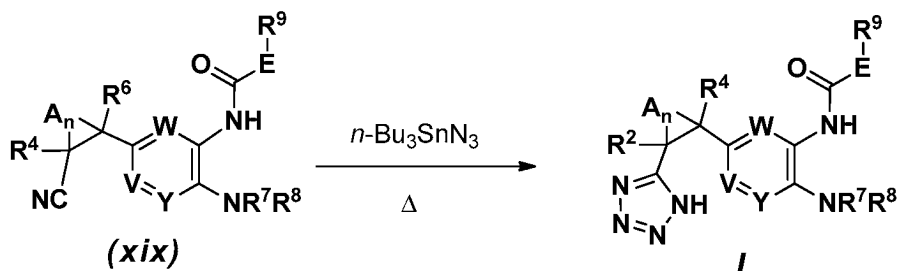


25 Los intermediarios preparados en los esquemas de reacción anterior pueden requerir elaboración adicional con el fin de ser convertidos en los compuestos de la invención. Ejemplos de estos se proporcionan en los siguientes esquemas de reacción.

30

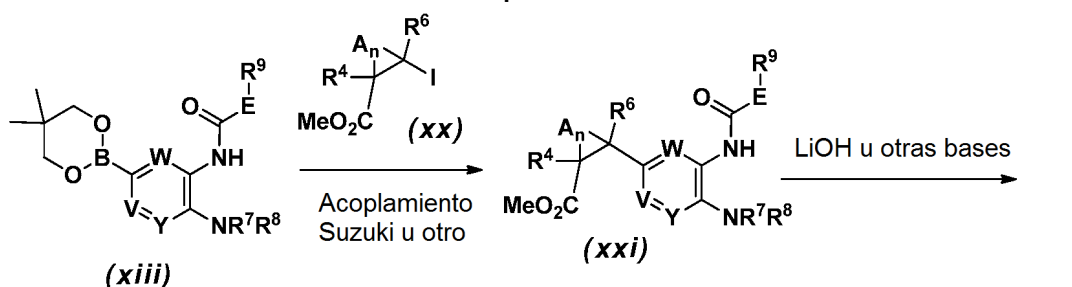
El Esquema de reacción 9 ilustra la conversión de nitrilos (xix) en compuestos de tetrazol de la invención I. Normalmente, el nitrilo es preparado por química descrita anteriormente y calentado con una azida tal como tributiltinazida en un solvente tal como tolueno en o cerca del punto de ebullición. Esta metodología podría ser usada para preparar varios derivados de cicloalquil tetrazol.

Esquema 9



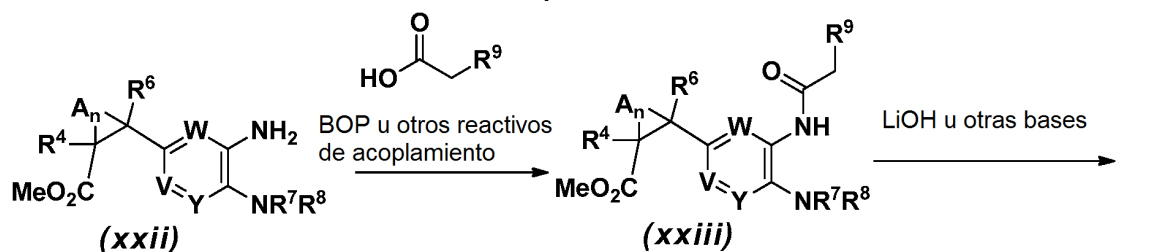
5 El Esquema de reacción 10 ilustra la transformación de intermediarios o compuestos de la invención en intermediarios o compuestos adicionales de la invención por interconversiones del grupo funcional. El éster borónico (xxi) descrito previamente, puede ser acoplado al yoduro (xx) mediante un acoplamiento Suzuki o relacionado para dar el éster (xxi). La hidrólisis del éster (xxi) puede ser realizada por tratamiento con hidróxido en solventes acuosos/orgánicos mezclados o acuosos para proporcionar un compuesto de la invención I. Otras condiciones, (hidrogenación catalítica para los ésteres bencílicos, hidrólisis de ácido de t-butilésteres, por ejemplo), pueden ser seleccionadas por uno de habilidad ordinaria en la técnica. Esta metodología podría ser usada para preparar derivados de acilsulfonamida heteroaromática, cicloalquilo o cicloalqueno, o alifática además de los derivados de fenilo mostrados.

Esquema 10



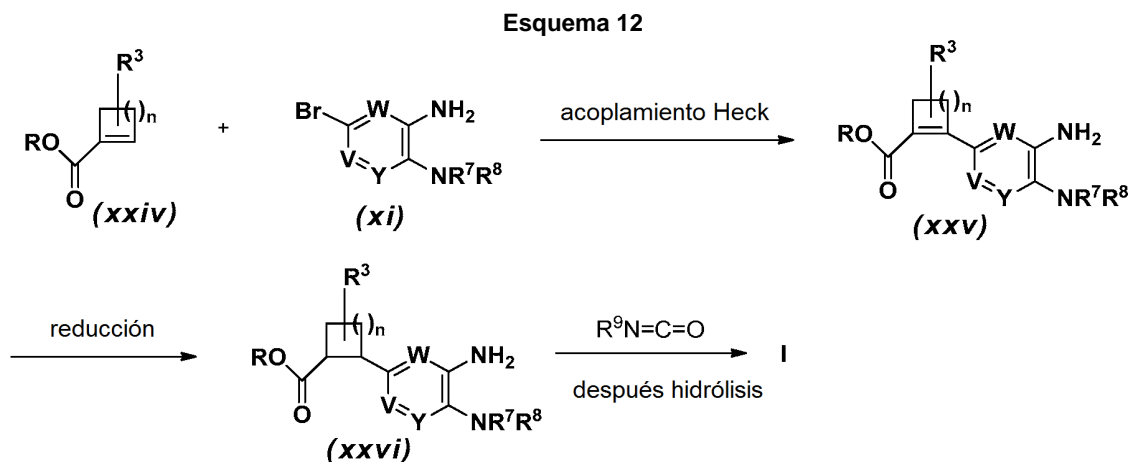
15 Como se muestra en el Esquema de reacción 11, los compuestos (xxii) (preparados por los métodos descritos anteriormente) pueden ser acoplados con ácidos carboxílicos usando reactivos de acoplamiento peptídico tales como Bop, Pybop, HATU o un reactivo similar y una base adecuada en un solvente tal como THF, DMF, NMP, o similares para proporcionar los intermediarios (xxiii). El uso de tales reactivos de acoplamiento peptídico ha sido revisado por Han, S-Y et al, *Tetrahedron*, 60:2447-2467 (2004). Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a aminas terciarias alifáticas. Alternativamente, las aminas (xxii) pueden reaccionar con cloruros de ácido de la fórmula $\text{R}^9\text{CH}_2\text{COCl}$ para dar las amidas (xxiii), nuevamente en un solvente en la presencia de una base. La conversión de (xxiii) a compuestos de la invención I se realiza por hidrólisis del éster por métodos descritos previamente para proporcionar un compuesto de la invención I.

Esquema 11

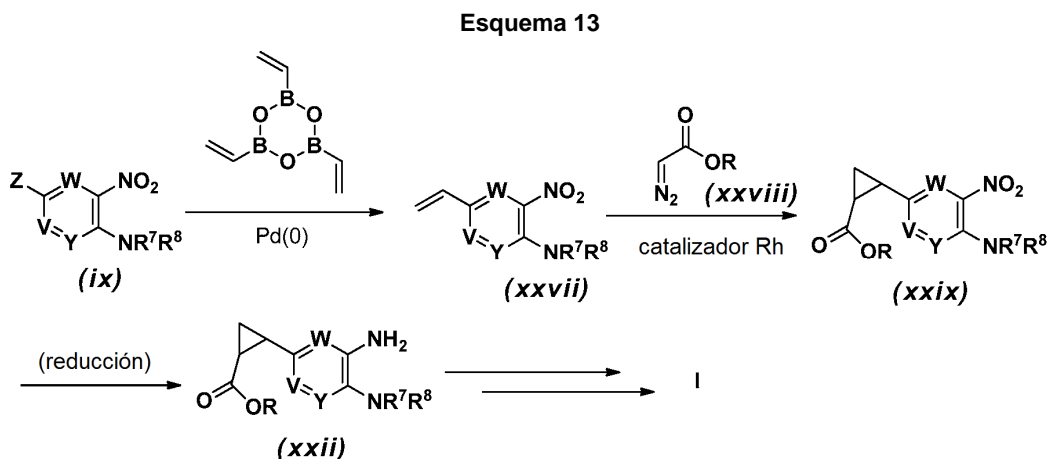


30 El Esquema de reacción 12 describe métodos para preparar derivados de cicloalquilo de 4-7 carbonos. Los cicloalquenos (xxiv) donde $n = 1-4$, pueden ser preparados por muchos métodos conocidos por un experto en la técnica o son comercialmente disponibles, pueden ser acoplados al bromuro previamente (x) mediante condiciones de acoplamiento Heck estándar para dar el cicloalqueno (xxv). El cicloalqueno (xxv) puede ser reducido por varios métodos conocidos, que incluyen pero no se limitan a Pd/C y H_2 en un solvente tal como acetato de etilo para dar el cicloalcano (xxvi). La anilina (xxvi) puede entonces ser tratada secuencialmente con los isocianatos $\text{R}^9\text{N}=\text{C}=\text{O}$ y una base acuosa, tal como pero no limitado a LiOH como se describe previamente, para dar un compuesto de la

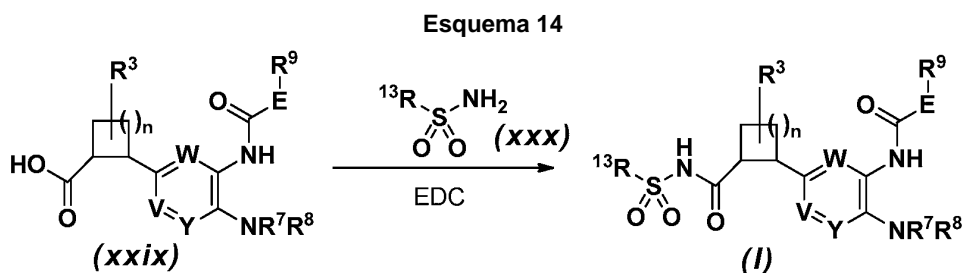
invención I.



5 El Esquema de reacción 13 demuestra un método alternativo para instalar un ciclopropilo en el haluro de arilo (ix). En el esquema de reacción, el grupo etileno puede ser instalado mediante un acoplamiento Suzuki de 2,4,6-trivinil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano y el haluro de arilo (ix) para dar el análogo de estireno (xxvii). El éster de ciclopropilo (xxix) puede ser sintetizado mediante un carbeno generado con el diazoacetato (xxviii) y un catalizador de Ru o Cu (referencia). Esto proporcionará una mezcla separable de ésteres de ciclopropilo cis y trans. La reducción del análogo nitro (xxix) proporcionará la anilina previamente descrita (xxii) la cual puede ser convertida a un compuesto de Fórmula I por métodos previamente descritos.



15 Los ácidos carboxílicos (xxix), los cuales son compuestos de la invención I, pueden además ser elaborados a acilsulfonamidas, las cuales son también compuestos de la invención I. Se conocen varios métodos por un experto en la técnica para la preparación de acilsulfonamidas a partir de ácidos carboxílicos, que incluyen tratamiento con una sulfonamida (xxx) en la presencia de un agente de acoplamiento, tal como EDC y una base tal como TEA en un solvente tal como DCM.



25

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos son ofrecidos como ilustrativos, como un alcance parcial y modalidades particulares de la invención y no significan ser limitantes del alcance de la invención. Las abreviaturas y símbolos químicos tienen sus significados habituales y usuales a menos que se indique de otro modo. A menos que se indique de otro modo, los compuestos descritos en el presente documento han sido preparados, aislados y caracterizados usando los esquemas de reacción y otros métodos descritos en el presente documento o pueden ser preparados usando los mismos.

10 HPLC/MS Y MÉTODOS DE HPLC ANALÍTICOS/PREPARATORIOS EMPLEADOS EN LA CARACTERIZACIÓN O PURIFICACIÓN DE EJEMPLOS

Se realizó HPLC/MS analítico usando los siguientes métodos:

15 Método A: cromatografías líquidas Shimadzu SCL-10A y Espectrómetros de Masas Waters MICROMASS® ZQ (Gas de Desolvatación: Nitrógeno; Temp. de desolvatación. 250 °C; Temp. de Fuente de Ión: 120 °C; Condiciones de Electrorroció positivo) usando el siguiente método: Gradiente Lineal de 0 % hasta 100 % de solvente B durante 4 min; visualización UV a 220 nm; Columna: Waters Sunfire C18 2.1 mm x 30 mm; partícula 2.5 µm (Calentado a temp. 40 °C); Velocidad de flujo: 1 ml/min; Fase móvil A: 10 % de MeOH, 90 % de Agua, 0.1 % de TFA; Fase móvil B: 90 % de MeOH, 10 % de Agua, 0.1 % de TFA;

20 Método B: Waters Acquity SDS usando el siguiente método: Gradiente Lineal de 2 % hasta 98 % de solvente B durante 1.6 min; visualización UV a 220 nm; Columna: BEH C18 2.1 mm x 50 mm; partícula 1.7 µm (Calentado a Temp. 50 °C); Velocidad de flujo: 1 ml/min; Fase móvil A: 100 % de Agua, 0.05 % de TFA; Fase móvil B: 100 % de Acetonitrilo, 0.05 % de TFA;

25 Método C: Fenomenex-Luna C18 3 µm 4.6 x 30mm, 0 % B-95 %B con velocidad de flujo 4 mL/min y tiempo de gradiente 2 min; Fase móvil A: 10 % de Agua/90 % de Acetonitrilo con 10 mM de NH₄OAc; Fase móvil B: 10 % de Agua/90 % de Acetonitrilo con 10 mM de NH₄OAc, longitud de onda 220 nm.

30 Método D: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas 1.7-µm; Fase móvil A: agua con 0.05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo con 0.05 % de TFA; Temperatura: 50°C; Gradiente: 2-98 % B durante 1 minuto, después a 0.5-minuto de retención a 100 % B; Flujo: 0.8 mL/min.

35 Método E: Fenomenex Luna C18, 2.0 x 30 mm, partículas 5-µm; Fase móvil A: 10:90 agua:MeOH 0.1 % de TFA; Fase móvil B: 10:90 agua:MeOH 0.1 %TFA; Temperatura: TA; Gradiente: 0-100 % B durante 2 minutos, después una retención de 0.5 minutos a 100 % B; Flujo: 1.5 mL/min.

40 Método F: Fenomenex Luna C18, 2.0 x 30 mm, partículas 5-µm; Fase móvil A: 10:90 agua:MeOH 0.1 % de TFA; Fase móvil B: 10:90 agua:MeOH 0.1 %TFA; Temperatura: TA; Gradiente: 0 % B por una retención de 0.2 min, después 0-100 %B durante 2.5 minutos, después una retención de 3 minutos a 100 % B; Flujo: 1.5 mL/min.

45 Método G: YMC S5 ODS, 4.6 x 50 mm, partículas 1.7-µm; Fase móvil A: 10 % de MeOH-90 % de H₂O-0.2 % de H₃PO₄; Fase móvil B: 90 % de MeOH-10 % de H₂O-0.2 % de H₃PO₄; Temperatura: 40°C; Gradiente: 0-100 % B durante 4 minutos, después una retención de 1 minuto a 100 % B; Flujo: 4 mL/min.

Se realizó cromatografía de SFC quiral preparatoria usando el siguiente método:

50 Método H: Berger SFC MGII, visualización UV a 220 nm; Columna: Chiral Whelk-O, 25 x 3 cm ID, 5 µm; Velocidad de flujo: 85.0 mL/min, Fase móvil: 80/20, CO₂/MeOH.

Método I: Thar 350, visualización UV a 220 nm; Columna: AD-H, 5 x 25 cm ID, 5 µm; presión BPR: 100 bars, Temperatura: 40 °C, Velocidad de flujo: 250 mL/min, Fase móvil: 92/8, CO₂/MeOH.

55 Se realizó cromatografía SFC quiral analítica en un SFC Analítico Berger usando el siguiente método:

Método J: visualización UV a 220 nm; Columna: Chiral Whelk-O, 250 x 4.6 mm ID, 5 µm; Velocidad de flujo: 2 mL/min, Fase móvil: 80/20, CO₂/MeOH.

60 Método K: SFC analítico Thar, visualización UV a 220-400 nm; Columna: AD-H, 0.46 x 25 cm ID, 5 µm; presión BPR: 100 bars, Temperatura: 35 °C, Velocidad de flujo: 3 mL/min, Fase móvil: 93/7, CO₂/MeOH.

65 Método L: Waters Acquity UPLC Columna: BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas 1.7-µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % B durante 3 minutos, después una retención de 0.75-minutos a 100 % B; Flujo: 1.11 mL/min.

Método M: Waters Acquity UPLC Columna: BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas 1.7- μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % B durante minutos, después una retención de 0.75-minutos a 100 % B; Flujo: 1.11 mL/min.

5

NMR EMPLEADO EN LA CARACTERIZACIÓN DE EJEMPLOS

Se obtuvieron espectros de ^1H RMN (a menos que se indique de otro modo) con espectrómetros de transformación JEOL o Bruker FOURIER® que operan a 400 MHz o 500 MHz. Se realizaron experimentos de ^1H -nOe en algunos casos para elucidación requioquímica con un espectrómetro de transformación 400 MHz Bruker FOURIER®.

10

Se reportaron datos espectrales como cambios químicos (multiplicidad, número de hidrógenos, constantes de acoplamiento en Hz) y son reportados en ppm (unidades δ) con relación a ya sea un estándar interno (tetrametilsilano = 0 ppm) para espectros de ^1H RMN, o son referenciados al pico de solvente residual (2.49 ppm para $\text{CD}_3\text{SOCD}_2\text{H}$, 3.30 ppm para CD_2HOD , 1.94 para CHD_2CN , 7.26 ppm para CHCl_3 , 5.32 ppm para CDHCl_2).

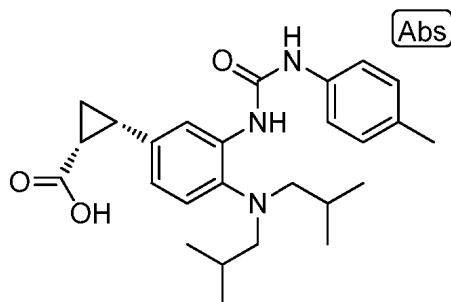
15

Ejemplo 1- Método A

Enantiómero 1 y Enantiómero 2

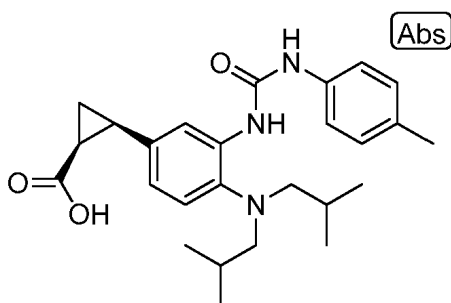
20

Enantiómero 1: ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico



25

Enantiómero 2: ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico



1A. 4-bromo-N,N-diisobutil-2-nitroanilina

30

Se calentaron 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzoceno (7 g, 31.8 mmol) y diisobutilamina (12.23 ml, 70.0 mmol) a 130 °C por 3 h. Entonces se enfrió a TA, la purificación mediante cromatografía instantánea dio 1A (sólido rojo brillante, 8.19 g, 24.88 mmol, 78 % de rendimiento) LC-MS Anal. Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$ 328.08, encontrado $[\text{M}+3]$ 331.03, $T_r = 2.63$ min (Método A).

35

1B. N,N-diisobutil-2-nitro-4-vinilanilina

A una solución de 1A (1 g, 3.04 mmol) en etanol (15.00 mL) y tolueno (5 mL) (sonicación para romper lo sólido) se agregó complejo de 2,4,6-trivinil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano piridina (0.589 g, 3.64 mmol) seguido por K_3PO_4 (1.289 g, 6.07 mmol) y agua (2.000 mL). La mezcla de reacción se purgó con Argón por 2 min y después se agregó $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.351 g, 0.304 mmol). Después se calentó a 80 °C en un baño de aceite por 8 h. La LC-MS indicó terminación. Se diluyó con EtOAc (10 mL) y agua (5 mL) y se filtró a través de una almohadilla de Celite, se enjuagó con EtOAc (2x30 mL). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x30 mL), los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 1B (aceite anaranjado, 800 mg, 2.89 mmol, 95 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc.

45

para $C_{16}H_{24}N_2O_2$ 276.18, encontrado [M+H] 277.34, $T_r = 2.41$ min (Método A). 1H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.73 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.60 (dd, J=17.5, 10.9 Hz, 1H), 5.63 (dd, J=17.6, 0.4 Hz, 1H), 5.20 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.00 - 2.89 (m, 4H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 0.84 (d, J=6.6 Hz, 12H).

5 1C. 2-(4-(diisobutilamino)-3-nitrofenil) ciclopropancarboxilato de (1R,2S)-etilo racémico

A una solución de 1B (800 mg, 2.61 mmol) en DCM (15 mL) se agregó dímero acetato de rodio(II) (230 mg, 0.521 mmol) seguido por una adición lenta de una solución de diazoacetato de etilo (0.811 mL, 7.82 mmol) en CH_2Cl_2 (5.00 mL) por un periodo de 2 h mediante una bomba de jeringa. La mezcla de reacción se convirtió en una solución roja oscura y se agitó a TA por 1 h extra. La LC-MS indicó la aparición de dos picos con la masa molecular deseada, el solvente se removió *in vacuo* y la purificación mediante cromatografía instantánea dio 1C (isómero cis) (aceite amarillo, 220 mg, 0.607 mmol, 23.30 % de rendimiento) y isómero trans (aceite amarillo, 300 mg, 0.828 mmol, 31.8 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para $C_{20}H_{30}N_2O_4$ 362.22, encontrado [M+H] 363.27, $T_r = 2.34$ min (cis), 2.42 min (trans) (Método A), isómero cis: 1H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.62 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.02 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 2H), 2.89 (d, J=7.3 Hz, 4H), 2.53 - 2.44 (m, 1H), 2.07 (ddd, J=9.2, 7.9, 5.7 Hz, 1H), 1.87 (dquin, J=13.5, 6.8 Hz, 2H), 1.67 (dt, J=7.3, 5.5 Hz, 1H), 1.37 - 1.30 (m, 1H), 0.99 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.82 (d, J=6.6 Hz, 12H) isómero trans: 1H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.43 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 4.18 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.89 (d, J=7.3 Hz, 4H), 2.46 (ddd, J=9.2, 6.4, 4.2 Hz, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 3H), 1.62 - 1.54 (m, 1H), 1.34 - 1.23 (m, 4H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 12H).

1D. 2-(3-amino-4-(diisobutilamino)fenil) ciclopropancarboxilato de (1R,2S)-etilo racémico

A una solución agitada de 1C (isómero cis) (220 mg, 0.607 mmol) en EtOAc (6 mL) se agregó paladio en carbono (64.6 mg, 0.061 mmol) y la suspensión se hidrogenó (1 atm, balón) a TA por 1 h. La LC-MS indicó terminación. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta filtrada se enjuagó con EtOAc (2x30 mL). Los filtrados y enjuagados combinados se evaporaron *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 1D (aceite amarillo ligero, 140 mg, 0.421 mmol, 69.4 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para $C_{20}H_{32}N_2O_2$ 332.25, encontrado [M+H] 333.34, $T_r = 2.22$ min (Método A). 1H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 6.95 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.64 - 6.59 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.87 (qd, J=7.1, 0.9 Hz, 2H), 2.56 (d, J=7.0 Hz, 4H), 2.47 (q, J=8.6 Hz, 1H), 2.01 (ddd, J=9.4, 7.8, 5.7 Hz, 1H), 1.78 - 1.61 (m, 3H), 1.24 (ddd, J=8.6, 7.9, 5.1 Hz, 1H), 0.92 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.89 (dd, J=6.6, 0.9 Hz, 12H).

Ejemplo racémico 1. Ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico racémico

A una solución de 1D (140 mg, 0.421 mmol) en THF (4mL) se agregó 1-isocianato-4-metilbenceno (0.079 mL, 0.632 mmol). La solución resultante se agitó a TA por 3 h. La LC-MS indicó terminación. La mezcla de reacción se concentró y se usó sin purificación en la siguiente etapa. El éster crudo (180 mg, 0.387 mmol) se disolvió en THF (4 mL), se agregó NaOH (acuoso 1N) (1.160 mL, 1.160 mmol). Después se agregó MeOH (1 mL) para disolver lo precipitado y se convirtió en una solución amarilla clara. Después de 60 h, la reacción se completó por LC-MS. La mayoría de MeOH y THF se removió *in vacuo* y lo crudo se diluyó con 2 mL de agua, el pH se ajustó a aprox. 2, usando HCl 1N acuoso. La fase acuosa después se extrajo con EtOAc (3x10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea dio el ejemplo racémico 1 (espuma amarilla, 110 mg, 0.251 mmol, 65.0 % de rendimiento), LC-MS Anal. Calc. para $C_{26}H_{35}N_3O_3$ 437.27, encontrado [M+H] 438.29, $T_r = 4.22$ min (Método A). 1H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 10.15 (br. s., 1H), 7.42 - 7.35 (m, 3H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 7.10 (d, J=8.1 Hz, 2H), 3.22 (d, J=6.6 Hz, 4H), 2.54 (q, J=8.6 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.16 - 1.98 (m, 3H), 1.61 (dt, J=7.3, 5.6 Hz, 1H), 1.40 (td, J=8.3, 5.3 Hz, 1H), 1.01 (br. s., 12H).

Ejemplo 1, Enantiómero 1 y Enantiómero 2. Separación quiral del ejemplo racémico 1 (Método H) dio el enantiómero 1 $T_r = 9.042$ min (Método J). $[a]_D^{24} = -11.11$ (c 7.02 mg/mL, MeOH) y enantiómero 2 $T_r = 10.400$ min (Método J). $[a]_D^{24} = +11.17$ (c 7.02 mg/mL, MeOH) como enantiómeros únicos. La estereoquímica absoluta fue confirmada en el ejemplo 1 método B.

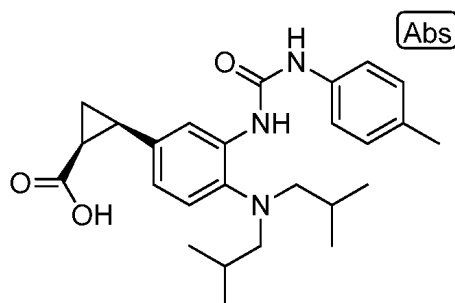
Enantiómero 1: LC-MS Anal. Calc. para $C_{26}H_{35}N_3O_3$ 437.27, encontrado [M+H] 438.25, $T_r = 4.19$ min (Método A). 1H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.12 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 7.02 (t, J=7.7 Hz, 2H), 6.89 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 2.60 (q, J=8.6 Hz, 1H), 2.50 (d, J=7.0 Hz, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.71 - 1.55 (m, 3H), 1.35 (td, J=8.3, 5.1 Hz, 1H), 0.76 (dd, J=6.6, 2.2 Hz, 12H).

Enantiómero 2: LC-MS Anal. Calc. para $C_{26}H_{35}N_3O_3$ 437.27, encontrado [M+H] 438.24, $T_r = 4.18$ min (Método A). 1H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.11 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 7.13 - 7.07 (m, 2H), 7.05 - 6.98 (m, 2H), 6.89 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 2.59 (q, J=8.7 Hz, 1H), 2.49 (d, J=7.3 Hz, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.70 - 1.53 (m, 3H), 1.34 (td, J=8.2, 5.0 Hz, 1H), 0.75 (dd, J=6.6, 2.0 Hz, 12H).

Ejemplo 1 - Método B

Enantiómero 1 y Enantiómero 2

5 Enantiómero 2: ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico

**1E. 4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-N,N-diisobutil-2-nitroanilina**

10

Se combinaron 1A (10 g, 30.4 mmol), 5,5,5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (7.55 g, 33.4 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0.556 g, 0.759 mmol) y acetato de potasio (8.94 g, 91 mmol) en un matraz de fondo redondo, y se agregó DMSO (100 mL). Se evacuó y relleno nuevamente con N₂ tres veces, después se calentó a 80 °C por 8 h. La reacción se completó por LC-MS. Se enfrió a TA y se hizo pasar a través de un obturador corto de gel de sílice, se enjuagó con una mezcla de Hexano/EtOAc (5:1) (3x100 mL). Después de remover el solvente *in vacuo*, la purificación mediante cromatografía instantánea dio 1E (aceite anaranjado, 9 g, 22.36 mmol, 73.6 % de rendimiento), LC-MS Anal. Calc. para C₁₉H₃₁BN₂O₄ 362.24, encontrado [M+H] 295.18 (masa de ácido borónico), T_r = 3.65 min (Método A). ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.13 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 4H), 3.00 - 2.92 (m, 4H), 1.93 (dquin, J=13.5, 6.8 Hz, 2H), 1.02 (s, 6H), 0.93 - 0.79 (m, 12H).

15

1F. 2-(4-(diisobutilamino)-3-nitrofenil) ciclopropanocarboxilato de (1S,2R)-etilo

A 1E (9 g, 22.36 mmol) en un matraz de fondo redondo de 500 ml se agregó 1,4-dioxano (60 mL). Después de disolverse, se agregó carbonato de cesio (15.30 g, 47.0 mmol). A la suspensión después se agregó agua (30 mL) lentamente. Llegando a ser una solución homogénea. Después se agregó 2-yodociclopropanocarboxilato de (1R,2R)-etilo enantiopuro (5.90 g, 24.59 mmol) (Para la síntesis véase Organic Process Research & Development 2004, 8, 353-359). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno por 25 min. Después se agregó aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1.824 g, 2.236 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno por otros 10 min. Llegando a ser solución de color marrón oscuro. Esta mezcla después se agitó bajo nitrógeno a 87 °C por 22 h. La LC-MS indicó formación del producto y agotamiento del material de partida. Entonces se enfrió a TA. Después de remover el solvente bajo presión reducida, se diluyó con EtOAc (50 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 1F (aceite anaranjado oscuro, 3.2 g, 8.83 mmol, 39.5 % de rendimiento), LC-MS Anal. Calc. para C₂₀H₃₀N₂O₄ 362.22, encontrado [M+H] 363.3, T_r = 3.89 min (Método A). ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) 57.65 - 7.60 (m, 1H), 7.29 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 2H), 2.89 (d, J=7.3 Hz, 4H), 2.48 (q, J=8.6 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J=9.2, 7.9, 5.7 Hz, 1H), 1.87 (dquin, J=13.5, 6.8 Hz, 2H), 1.67 (dt, J=7.3, 5.5 Hz, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H), 0.99 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.82 (d, J=6.6 Hz, 12H).

1G. 2-(3-amino-4-(diisobutilamino)fenil) ciclopropanocarboxilato de (1S,2R)-etilo

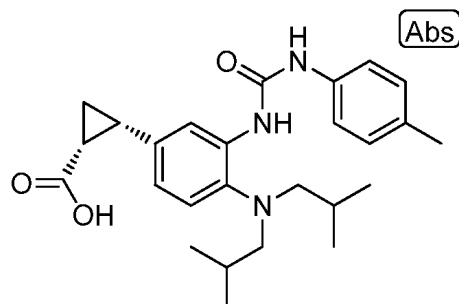
A una solución agitada de 1F (5.5 g, 15.17 mmol) en EtOAc (150 mL) se agregó paladio en carbono (1.615 g, 1.517 mmol) y la suspensión se hidrogenó (1 atm, balón) por 1.5 h. La LC-MS indicó terminación. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta filtrada se enjuagó con EtOAc (2x50 mL). Los filtrados y enjuagados combinados se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 1G (aceite amarillo, 4.5 g, 13.53 mmol, 89 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₂₀H₃₂N₂O₂ 332.25, encontrado [M+H] 333.06, T_r = 2.88 min (Método A). ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 6.95 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.68 - 6.58 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.93 - 3.81 (m, 2H), 2.57 (d, J=7.3 Hz, 4H), 2.47 (q, J=8.6 Hz, 1H), 2.01 (ddd, J=9.4, 7.8, 5.5 Hz, 1H), 1.78 - 1.59 (m, 3H), 1.30 - 1.18 (m, 1H), 0.92 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.89 (dd, J=6.6, 0.9 Hz, 12H).

50

Se preparó el Ejemplo 1, enantiómero 2 siguiendo los procedimientos de reducción, formación de urea y saponificación básica en el ejemplo racémico 1, método A excepto que la saponificación se llevó a cabo a 50 °C por 8 h en lugar de a TA. El análisis analítico quiral verificado fue el enantiómero 2, T_r = 10.646 min (Método J). La estereoquímica absoluta fue confirmada con referencia a la referencia: Organic Process Research & Development 2004, 8, 353-359.

55

Enantiómero 1, Método B: ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico



5 **1H. Enantiómero único de 2-(3-amino-4-(diisobutilamino)fenil) ciclopropanocarboxilato de (1R,2S)-etilo**

Se preparó 1H siguiendo el procedimiento como en el ejemplo 1, enantiómero 2, método B utilizando enantiopuro 2-yodociclopropanocarboxilato de (1S,2S)-etilo. Esto se obtuvo a través de resolución quiral modificando el procedimiento en Organic Process Research & Development 2004, 8, 353-359, usando (R)-(+)-N-bencil- α -metilbencilamina en lugar de (S)-(-)-N-bencil- α -metilbencilamina). LC-MS Anal. Calc. para $C_{20}H_{32}N_2O_2$ 332.25, encontrado [M+H] 333.06, T_r = 2.88 min (Método A). 1H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 6.95 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.68 - 6.58 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.93 - 3.81 (m, 2H), 2.57 (d, J=7.3 Hz, 4H), 2.47 (q, J=8.6 Hz, 1H), 2.01 (ddd, J=9.4, 7.8, 5.5 Hz, 1H), 1.78 - 1.59 (m, 3H), 1.30 - 1.18 (m, 1H), 0.92 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.89 (dd, J=6.6, 0.9 Hz, 12H).

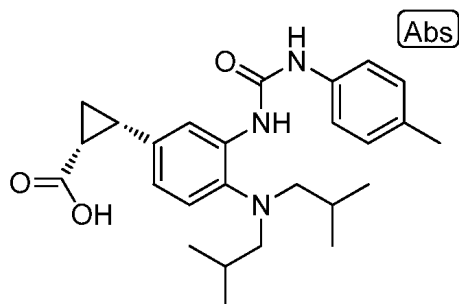
15 **Nota:** 1H también se hizo a través de separación quiral (Método I) de 2-(3-amino-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropanocarboxilato de (1R,2S)-etilo racémico. Análisis analítico quiral (Método K) mostró 1H como un enantiómero único (99 % de ee).

Ejemplo 1, se preparó el enantiómero 1 siguiendo los procedimientos de reducción, formación de urea y saponificación básica en el ejemplo racémico 1, método A usando 1H excepto que la saponificación se llevó a cabo a 50 °C por 8 h en lugar de a TA. El análisis analítico quiral verificado fue el enantiómero 1 con 97.8 % de ee (Método J).

25 **Ejemplo 1 - Método C**

Enantiómero 1

ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico



30 **11. Diastereómero 1: (R)-4-bencil-3-((1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-nitrofenil)ciclopropanocarbonil)oxazolidin-2-ona**

35 Diastereómero 2: (R)-4-bencil-3-((1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-nitrofenil)ciclopropanocarbonil)oxazolidin-2-ona: se disolvió 1C (1.2 g, 3.31 mmol) en THF (20 mL), se agregó NaOH (1N acuoso) (8.28 mL, 8.28 mmol). Se formó precipitado en sierra, después se agregó MeOH (5.00 mL) y se convirtió en una solución amarilla clara. La reacción se monitoreó por LC-MS. Después de 24 h, la reacción se completó. La mayoría de MeOH y THF se removió *in vacuo* y lo crudo se diluyó con 10 mL de agua, el pH se ajustó a aprox. 2, usando HCl 1N acuoso. La fase acuosa después se extrajo con EtOAc (3x30 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar 1.1 g del ácido deseado como una espuma anaranjada. Esta se usó sin purificación en la etapa subsecuente. A una solución del ácido crudo de la etapa previa (1132 mg, 3.39 mmol) en THF (15 mL) enfriado en un baño de agua helada, se agregó N-metilmorfolina (0.447 mL, 4.06 mmol) seguido por adición lenta de cloruro de pivaloilo (0.500 mL, 4.06 mmol). Después de agitación en un baño de agua helada por 30 min, la mezcla de reacción después se enfrió a -78 °C. En un matraz de reacción separado, se agregó por goteo

nBuLi (1.354 mL, 3.39 mmol) a una solución de (R)-4-benciloxazolidin-2-ona (600 mg, 3.39 mmol) en THF (15.00 mL). Después de 45 min a -78 °C, la solución se canuló en la mezcla de anhídrido a -78 °C. Después de 30 min, el baño enfriante se removió y la solución se dejó calentar a TA. Después de 1 h, la LC-MS indicó terminación. La reacción se apagó por adición de NH₄Cl acuoso saturado. La solución después se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 1I, Diastereómero 1 (aceite amarillo, 600 mg, 1.216 mmol, 35.9 % de rendimiento). Diastereómero 2 (aceite amarillo, 450 mg, 0.912 mmol, 26.9 % de rendimiento) LC-MS Anal. Calc. para C₂₈H₃₅N₃O₅ 493.26, encontrado: [M+H] 494.23, T_r = 5.26 min (Diastereómero 1). T_r = 5.25 min (Diastereómero 2) (Método A).
 Diastereómero 1: ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.56 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 4H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 7.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.37 (ddt, J=9.6, 7.3, 3.6 Hz, 1H), 4.11 - 4.06 (m, 2H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 3.22 (dd, J=13.4, 3.5 Hz, 1H), 2.89 (d, J=7.3 Hz, 4H), 2.77 - 2.66 (m, 2H), 1.97 - 1.81 (m, 3H), 1.52 - 1.44 (m, 1H), 0.82 (d, J=6.6 Hz, 12H); Diastereómero 2: ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.62 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.19 (m, 4H), 7.09 - 6.97 (m, 3H), 4.45 (ddt, J=10.2, 7.2, 3.0 Hz, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 2.80 (d, J=7.3 Hz, 4H), 2.52 (dd, J=13.3, 3.2 Hz, 1H), 2.19 (dd, J=13.2, 10.3 Hz, 1H), 2.03 (dt, J=7.2, 5.8 Hz, 1H), 1.72 (dquin, J=13.4, 6.8 Hz, 2H), 1.45 (ddd, J=8.3, 7.3, 5.3 Hz, 1H), 0.64 (dd, J=6.6, 2.0 Hz, 12H).

1J. 2-(4-(diisobutilamino)-3-nitrofenil) ciclopropancarboxilato de (1R,2S)-metilo

A una solución de 1I, Diastereómero 1 (460 mg, 0.932 mmol) en THF (6mL) a 0 °C se agregó peróxido de hidrógeno (0.228 mL, 3.73 mmol). Después se agregó una solución de monohidrato hidróxido de litio (44.6 mg, 1.864 mmol) en agua (2.000 mL) a la solución de THF fría y se agitó por 6 h. La LC-MS indicó terminación, después 2 mL de Na₂SO₃ acuoso saturado se agregó seguido por 3 mL de NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se concentró para remover la mayoría del THF. La solución después se diluyó con 5 mL de agua. La solución acuosa se acidificó con HCl acuoso 1N y se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar 300 mg de ácido. A una solución del ácido crudo de la etapa previa (300 mg, 0.897 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó 6 gotas de H₂SO₄ concentrado. La solución resultante se agitó a 50 °C por 6 h. Después de que la LC-MS indicó terminación, el solvente se removió bajo presión reducida. Fue después diluido con 5 mL de agua, la capa acuosa después se extrajo con EtOAc (3x20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 1J (aceite anaranjado, 260 mg, 0.746 mmol, 83 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₁₉H₂₈N₂O₄ 348.20, encontrado: [M+H] 349.31, T_r = 3.87 min (Método A). ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.04 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.90 (d, J=7.3 Hz, 4H), 2.54 - 2.44 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.89 (dquin, J=13.5, 6.8 Hz, 2H), 1.67 (dt, J=7.5, 5.5 Hz, 1H), 1.42 - 1.31 (m, 1H), 0.83 (dd, J=6.6, 1.1 Hz, 12H).

1K. 2-(3-amino-4-(diisobutilamino)fenil) ciclopropancarboxilato de (1R,2S)-metilo

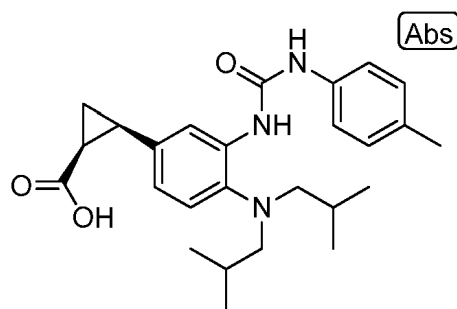
A una solución agitada de 1J (100 mg, 0.287 mmol) en EtOAc (5mL) se agregó paladio en carbono (30.5 mg, 0.029 mmol) y la suspensión se hidrogenó (1 atm, balón) por 2 h. La LC-MS indicó terminación. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta filtrada se enjuagó con EtOAc (20 mL). Los filtrados y enjuagados combinados se concentraron. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 1K (aceite amarillo, 90 mg, 0.287 mmol, 99 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₁₉H₃₀N₂O₂ 318.23, encontrado: [M+H] 319.31, T_r = 2.72 min (Método A). ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 6.95 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 4.08 (br. s., 2H), 3.42 (s, 3H), 2.58 (d, J=7.0 Hz, 4H), 2.52 - 2.42 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.79 - 1.59 (m, 3H), 1.32 - 1.22 (m, 1H), 0.94 - 0.84 (m, 12H).

Se preparó el Enantiómero 1 siguiendo el procedimiento de formación de urea y saponificación en el ejemplo racémico 1, método A. El análisis analítico quiral verificado fue enantiómero 1 con 98.1 % ee (Método J).

Ejemplo 1 - Método C

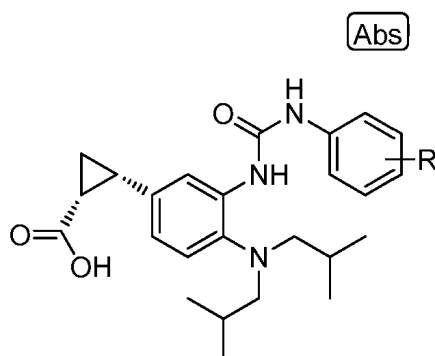
Enantiómero 2

ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico



Se preparó el Ejemplo 1, Enantiómero 2 siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 1 enantiómero 1 método C usando el diastereómero 2 en lugar del diastereómero 1. El análisis analítico quiral verificado fue enantiómero 2 con 94.0 % ee (Método J).

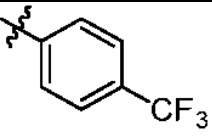
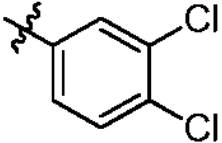
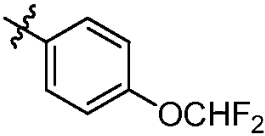
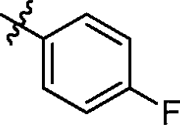
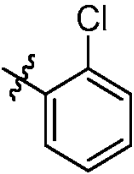
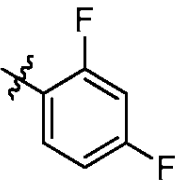
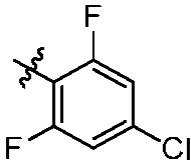
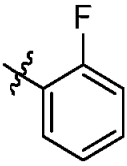
Ejemplo 2-16

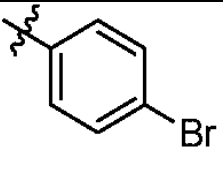
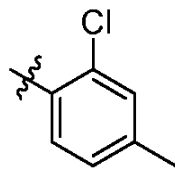
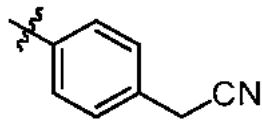
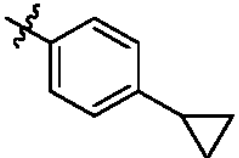


10

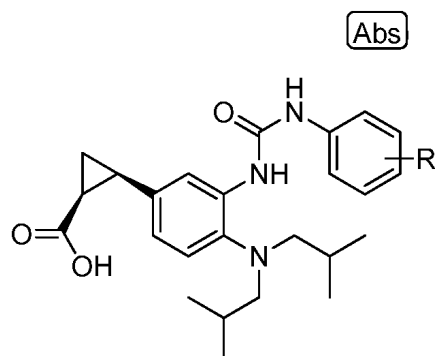
Se prepararon los Ejemplos 2-16 siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 1, Enantiómero 1 método C usando los isocianatos correspondientes.

Ej. No.	Nombre	R	Tr (min) Método A	[M+H] ⁺
2	ácido (1R,2S)-2-(3-(3-(4-clorofenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropan carboxílico		3.53	458.26
3	ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(2-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)ciclopropan carboxílico		3.39	49.32
4	ácido (1R,2S)-2-(3-(3-(2,4-diclorofenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropan carboxílico		3.64	492.25
5	ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(4-		3.60	492.26

	(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)ciclopropan carboxílico			
6	ácido (1R,2S)-2-(3-(3-(3,4-diclorofenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropan carboxílico		3.71	492.19
7	ácido (1R,2S)-2-(3-(3-(4-(difluorometoxi)fenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropan carboxílico		3.27	490.31
8	ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(4-fluorofenil)ureido)fenil)ciclopropan carboxílico		3.18	442.30
9	ácido (1R,2S)-2-(3-(3-(2-clorofenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropan carboxílico		3.31	458.26
10	ácido (1R,2S)-2-(3-(3-(2,4-difluorofenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropan carboxílico		3.24	460.31
11	ácido (1R,2S)-2-(3-(3-(4-cloro-2,6-difluorofenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropan carboxílico		3.42	494.26
12	ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(2-fluorofenil)ureido)fenil)ciclopropan carboxílico		3.13	442.29
13	ácido (1R,2S)-2-(3-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropan carboxílico		3.47	504.22

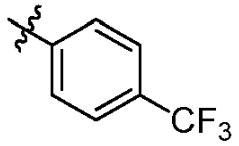
				
14	ácido (1R,2S)-2-(3-(3-(2-cloro-4-metilfenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropan carboxílico		3.46	472.27
15	ácido (1R,2S)-2-(3-(3-(4-(cianometil)fenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropan carboxílico		2.90	463.32
16	ácido (1R,2S)-2-(3-(3-(4-ciclopropilfenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropan carboxílico		3.43	464.32

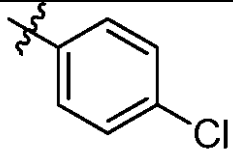
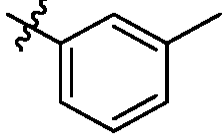
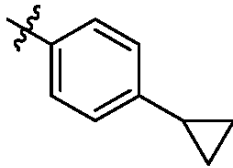
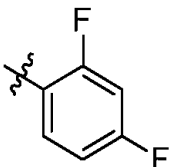
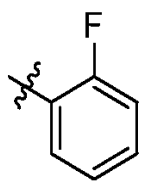
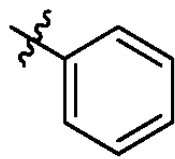
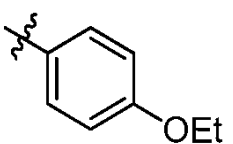
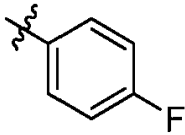
Ejemplo 17-26

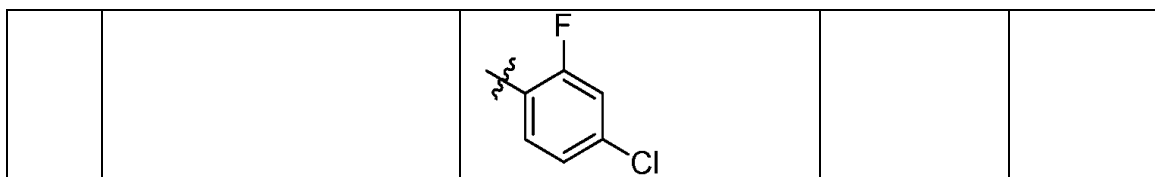


5

Los Ejemplos 17-26 se prepararon siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 1, Enantiómero 2 método C usando los isocianatos correspondientes.

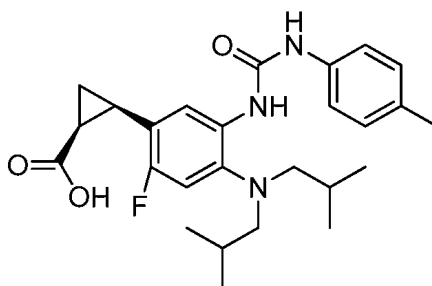
Ej. No.	Nombre	R	Tr (min) Método A	[M+H] ⁺
17	ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)ciclopropan carboxílico		3.43	492.32

18	ácido (1S,2R)-2-(3-(3-(4-clorofenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropan carboxílico		3.44	458.28
19	ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(m-tolil)ureido)fenil)ciclopropan carboxílico		3.26	438.35
20	ácido (1S,2R)-2-(3-(3-(4-ciclopropilfenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropan carboxílico		3.43	464.36
21	ácido (1S,2R)-2-(3-(3-(2,4-difluorofenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropan carboxílico		3.24	460.30
22	ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(2-fluorofenil)ureido)fenil)ciclopropan carboxílico		3.14	442.30
23	ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-fenilureido)fenil)ciclopropan carboxílico		3.10	424.34
24	ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(4-etoxifenil)ureido)fenil)ciclopropan carboxílico		3.26	468.25
25	ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(4-fluorofenil)ureido)fenil)ciclopropan carboxílico		3.18	442.19
26	ácido (1S,2R)-2-(3-(3-(4-cloro-2-fluorofenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropan carboxílico		3.50	476.23

**Ejemplo 27****Ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-2-fluoro-5-(3-p-tolil)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico**

5

(Enantiómero 1 y Enantiómero 2)

**10 27A. 4-bromo-5-fluoro-N,N-diisobutil-2-nitroanilina**

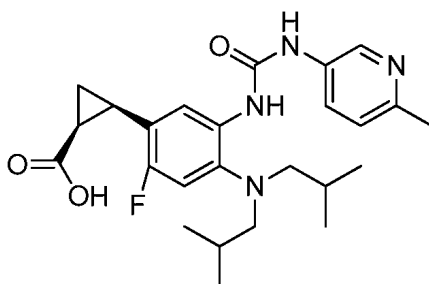
A una solución de 1-bromo-2,4-difluoro-5-nitrobenzono (1 g, 4.20 mmol) en NMP (2 mL) se agregó diisobutilamina (0.597 g, 4.62 mmol) seguido por base de Hunig (0.881 mL, 5.04 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 140 °C por 2 h. La LC-MS indicó terminación. Después del enfriamiento a TA, se diluyó con agua (10 mL) y EtOAc (20 mL). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3x20 mL) y la capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 27A (sólido amarillo/anaranjado, 0.8 g, 2.304 mmol, 54.8 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₁₄H₂OBrFN₂O₂ 346.07, encontrado [M+3H] 349.12. T_r = 4.24 min (Método A). ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.01 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.92 (d, J=7.3 Hz, 4H), 1.94 (dquin, J=13.5, 6.8 Hz, 2H), 0.85 (d, J=6.4 Hz, 12H).

Se preparó el Ejemplo racémico 27 siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 1 método A usando 27A. LC-MS Anal. Calc. para C₂₆H₃₄FN₃O₃ 455.26, encontrado [M+H] 456.34. T_r = 3.72 min (Método A). ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.50 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.24 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.11 (d, J=1.4 Hz, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 4H), 1.57 (q, J=8.3 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.15 (td, J=7.8, 6.7 Hz, 1H), 0.78 (dquin, J=13.4, 6.7 Hz, 2H), 0.50 - 0.42 (m, 2H), -0.02 (dd, J=7.9, 6.9 Hz, 12H).

Se obtuvieron el Ejemplo 27 enantiómero 1 y enantiómero 2 a través de separación quiral del ejemplo racémico 27 (Método H). Enantiómero 1, T_r = 4.002 min, Enantiómero 2, T_r = 5.297 min (Método J). 1: LC-MS Anal. Calc. para C₂₄H₃₄FN₃O₃ 455.26, encontrado [M+H] 456.26. T_r = 3.71 min (Método A). ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.97 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 6.77 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.55 - 2.41 (m, 5H), 2.31 (s, 3H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.68 - 1.53 (m, 3H), 1.37 (td, J=8.3, 5.1 Hz, 1H), 0.73 (d, J=6.6 Hz, 12H). Enantiómero 2: LC-MS Anal. Calc. para C₂₆H₃₄FN₃O₃ 455.26, encontrado [M+H] 456.28. T_r = 3.73 min (Método A). ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.94 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.77 (d, J=11.4 Hz, 1H), 2.55 - 2.40 (m, 5H), 2.31 (s, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.67 - 1.53 (m, 3H), 1.35 (td, J=8.3, 5.0 Hz, 1H), 0.73 (d, J=6.6 Hz, 12H).

Ejemplo 28

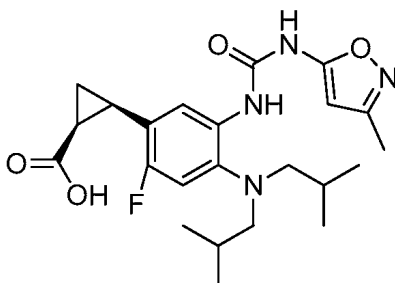
40 **ácido racémico (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-2-fluoro-5-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico**



Se preparó el Ejemplo racémico 28 siguiendo el procedimiento para el ejemplo racémico 27 excepto por usar el siguiente método de formación de urea: A una solución de trifósgeno (21.95 mg, 0.074 mmol) en THF (2 mL) se
 5 agregó 6-metilpiridin-3-amina (20 mg, 0.185 mmol) y base de Hunig (0.068 mL, 0.388 mmol). Después de la agitación por 1 h, se agregó 2-(5-amino-4-(diisobutilamino)-2-fluorofenil)ciclopropancarboxilato de (1S,2R)-etilo (97 mg, 0.277 mmol) en THF (2.000 mL). La solución resultante se agitó a TA por 16 h. La LC-MS indicó formación del producto. Después de remover solvente, el éster crudo se disolvió en THF (2.000 mL) y agua (1.000 mL) después se
 10 agregó hidróxido de sodio 1N acuoso (0.555 mL, 0.555 mmol). Después se agregó MeOH (1 mL) para disolver lo precipitado y se convirtió en una solución amarilla clara. La reacción se monitoreó por LC-MS. Después de 4 días, la reacción se completó. La mayoría de MeOH y THF se removió *in vacuo* y lo crudo se diluyó con 2 mL de agua, el pH se ajustó a aprox. 4, usando HCl 1N acuoso. La fase acuosa después se extrajo con EtOAc (3x10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por HPLC preparativa dio el ejemplo racémico 28 (sólido amarillo, 12.8 mg, 0.028 mmol, 15.01 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₂₅H₃₃FN₄O₃ 456.25, encontrado [M+H] 457.22 T_r = 3.01 min (Método A). ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (br. s., 1H), 8.47 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.92 - 7.66 (m, 3H), 7.16 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J=1.4 Hz, 1H), 2.72 - 2.59 (m, 4H), 2.45 - 2.34 (m, 4H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.63 (dquin, J=13.3, 6.6 Hz, 2H), 1.30 (t, J=7.2 Hz, 2H), 0.83 (t, J=6.9 Hz, 12H).

20 Ejemplo 29

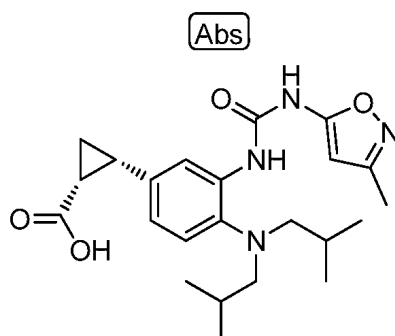
ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-2-fluoro-5-(3-(3-metilisoxazol-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico racémico



El Ejemplo racémico 29 se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo racémico 27 excepto por usar el siguiente método de formación de urea: A una solución de 2-(5-amino-4-(diisobutilamino)-2
 30 fluorofenil)ciclopropancarboxilato de rac-(1R,2S)-etilo (75 mg, 0.214 mmol) en THF (1 ml) a TA, se agregó carbonocloridato de 4-nitrofenilo (45.3 mg, 0.225 mmol). La mezcla se agitó a TA por 30 min. A esta mezcla de reacción se agregaron 3-metilisoxazol-5-amina (63.0 mg, 0.642 mmol) y TEA (0.089 ml, 0.642 mmol). La reacción se calentó a 50 °C por 16 h. después se dejó entrar a TA. La mezcla cruda se hizo pasar a través de un obturador de gel de sílice, se enjuagó con EtOAc (3x20 mL. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para proporcionar 2-(4-(diisobutilamino)-2-fluoro-5-(3-(3-metilisoxazol-5-il)ureido)fenil) ciclopropancarboxilato de rac-
 35 (1R,2S)-etilo como un residuo marrón. Una solución de la urea cruda formada anteriormente se disolvió en THF (1.8 mL), después se agregó una solución de monohidrato hidróxido de litio (27.1 mg, 0.645 mmol) en agua (0.6 mL). Se agregó MeOH (0.6 mL) para disolver lo precipitado y se convirtió en una solución amarilla clara. La reacción se monitoreó por LC-MS. Después de 12 h, la reacción se completó. La mayoría de MeOH y THF se removió *in vacuo* y lo crudo se diluyó con 5 mL de agua, el pH se ajustó a aprox. 4, usando HCl 1N acuoso. La fase acuosa después se
 40 extrajo con EtOAc (2x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por HPLC preparativa dio el ejemplo racémico 29 (aceite amarillo, 42 mg, 0.094 mmol, 43.8 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₂₃H₃₁FN₄O₄ 446.23, encontrado [M+H] 447.4 T_r = 1 min (Método B). ¹H RMN (500MHz, METANOL-d₄) δ 7.89 -7.77 (m, 1H), 6.88 - 6.74 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 2.72 - 2.57 (m, 4H), 2.52 - 2.37 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.42 - 1.31 (m, 1H), 0.87 (dd, J=7.9, 6.9 Hz, 12H).

Ejemplo 30

ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(3-metilisoxazol-5-il)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico



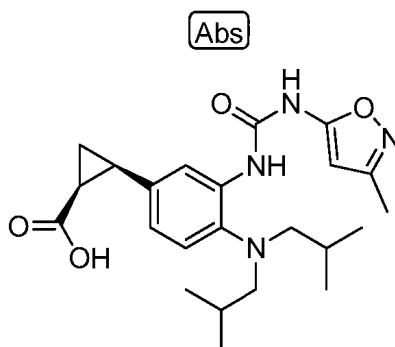
5

El Ejemplo 30 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 29 usando 1H y 3-metilisoxazol-5-amina. LC-MS Anal. Calc. para $C_{23}H_{32}N_4O_4$ 428.24, encontrado $[M+H]$ 429.4, $T_r = 0.9$ min (Método B). 1H RMN (400MHz, METANOL- d_4) δ 7.97 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J=8.1, 1.5$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 2.69 (d, $J=7.0$ Hz, 4H), 2.61 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.76 - 1.58 (m, 3H), 1.41 - 1.31 (m, 1H), 0.90 (dd, $J=6.6, 1.1$ Hz, 12H).

10

Ejemplo 31

15 **ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(3-metilisoxazol-5-il)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico**

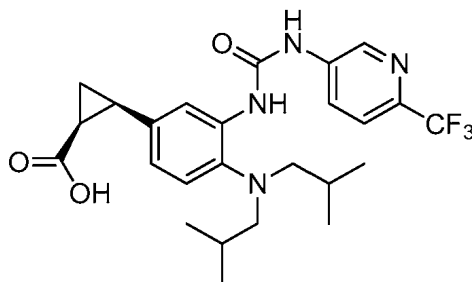


El Ejemplo 31 se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 29 usando 1G y 3-metilisoxazol-5-amina. LC-MS Anal. Calc. para $C_{23}H_{32}N_4O_4$ 428.24, encontrado $[M+H]$ 429.4, $T_r = 0.9$ min (Método B). 1H RMN (400MHz, METANOL- d_4) δ 7.97 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J=8.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 2.69 (d, $J=7.0$ Hz, 4H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.09 (ddd, $J=9.4, 7.8, 5.3$ Hz, 1H), 1.76 - 1.58 (m, 3H), 1.36 (ddd, $J=8.6, 7.7, 4.8$ Hz, 1H), 0.90 (dd, $J=6.6, 1.1$ Hz, 12H).

20

Ejemplo 32

ácido racémico (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico



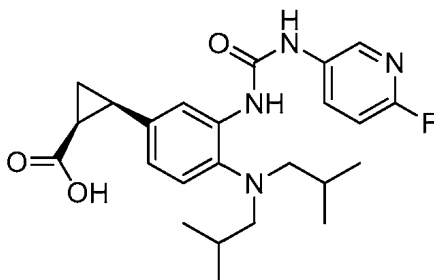
30

El Ejemplo 32 se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 29 usando 1G y 6-(trifluorometil)piridin-3-amina. LC-MS Anal. Calc. para $C_{25}H_{31}F_3N_4O_3$ 492.23, encontrado $[M+H]$ 493.5, $T_r = 0.97$ min (Método B). 1H RMN

(500MHz, METANOL-d₄) δ 8.68 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.33 (dd, J=8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 4H), 2.60 (d, J=7.9 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.76 - 1.59 (m, 3H), 1.35 (d, J=5.0 Hz, 1H), 0.89 (d, J=6.9 Hz, 12H).

5 Ejemplo 33

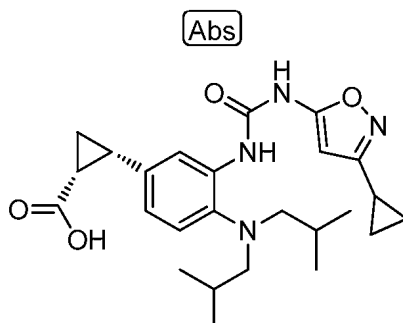
ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(6-fluoropiridin-3-il)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico racémico



10 El Ejemplo 33 se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 29 usando 1G y 6-fluoropiridin-3-amina. LC-MS Anal. Calc. para C₂₄H₃₁FN₄O₃ 442.24, encontrado [M+H] 443.5, T_r = 0.87 min (Método B). ¹H RMN (500MHz, METANOL-d₄) δ 8.22 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.88 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 2.63 (d, J=6.9 Hz, 4H), 2.59 (d, J=7.9 Hz, 1H), 2.13 - 1.98 (m, 1H), 1.78 - 1.59 (m, 3H), 1.34 (d, J=4.5 Hz, 1H), 0.93 - 0.84 (m, 12H).

Ejemplo 34

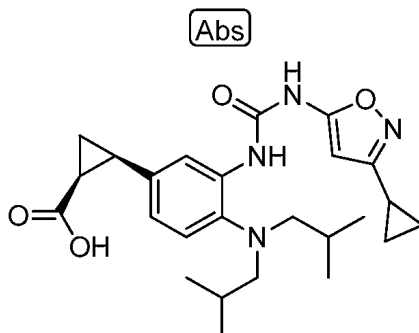
20 ácido (1R,2S)-2-(3-(3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropanocarboxílico



25 El Ejemplo 34 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 29 utilizando 1H y 3-ciclopropilisoxazol-5-amina. LC-MS Anal. Calc. para C₂₅H₃₄N₄O₄ 454.26, encontrado [M+H] 455.4, T_r = 0.94 min (Método B). ¹H RMN (500MHz, METANOL-d₄) δ 7.96 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 2.67 - 2.61 (m, 4H), 2.58 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.74 - 1.60 (m, 3H), 1.34 (dd, J=8.4, 3.0 Hz, 1H), 1.08 - 1.00 (m, 2H), 0.91 - 0.85 (m, 12H), 0.85 - 0.81 (m, 2H).

Ejemplo 35

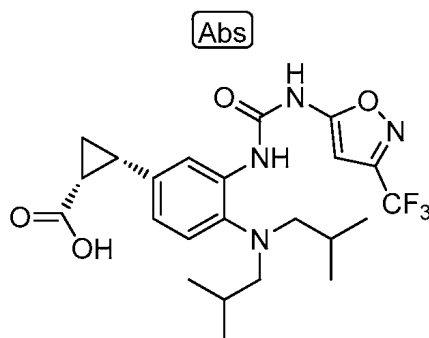
30 ácido (1S,2R)-2-(3-(3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropanocarboxílico



El Ejemplo 35 se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 29 utilizando el 1G y 3-ciclopropilisoxazol-5-amina. LC-MS Anal. Calc. para $C_{25}H_{34}N_4O_4$ 454.26, encontrado $[M+H]$ 455.23, $T_r = 3.47$ min (Método A). 1H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.26 (br. s., 1H), 7.92 (s, 1H), 7.55 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 2.71 - 2.53 (m, 5H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 3H), 1.42 (td, $J=8.3, 5.1$ Hz, 1H), 1.11 - 1.00 (m, 2H), 0.90 (dd, $J=6.6, 2.0$ Hz, 12H), 0.88 - 0.83 (m, 2H).

Ejemplo 36

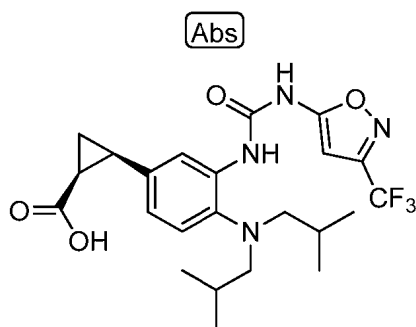
ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(3-(trifluorometil)isoxazol-5-il)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico



El Ejemplo 36 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 29 utilizando 1H y 3-(trifluorometil)isoxazol-5-amina. LC-MS Anal. Calc. para $C_{23}H_{29}F_3N_4O_4$ 482.21, encontrado $[M+H]$ 483.4, $T_r = 1.04$ min (Método B). 1H RMN (500MHz, METANOL- d_4) δ 7.99 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 2.68 - 2.62 (m, 4H), 2.59 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.74 - 1.61 (m, 3H), 1.40 - 1.30 (m, 1H), 0.88 (dd, $J=6.7, 1.2$ Hz, 12H).

Ejemplo 37

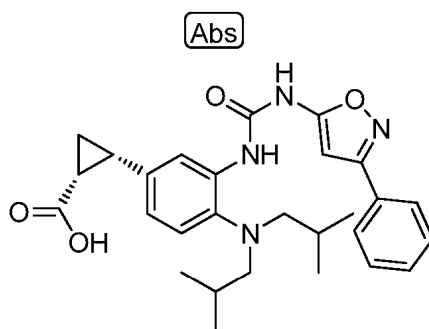
ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(3-(trifluorometil)isoxazol-5-il)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico



El Ejemplo 37 se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 29 utilizando 1G y 3-(trifluorometil)isoxazol-5-amina. LC-MS Anal. Calc. para $C_{23}H_{29}F_3N_4O_4$ 482.21, encontrado $[M+H]$ 483.3, $T_r = 1.03$ min (Método B). 1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 - 8.18 (m, 1H), 8.03 - 7.82 (m, 1H), 7.26 - 7.07 (m, 1H), 6.96 - 6.79 (m, 1H), 2.71 - 2.58 (m, 4H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 2.11 - 1.86 (m, 1H), 1.68 - 1.52 (m, 2H), 1.47 - 1.35 (m, 1H), 1.33 - 1.18 (m, 1H), 0.85 (dd, $J=6.9, 3.0$ Hz, 12H).

Ejemplo 38

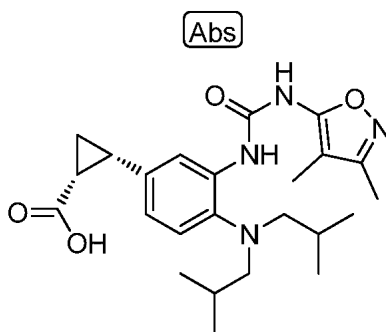
ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(3-fenilisoxazol-5-il)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico



El Ejemplo 38 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 29 utilizando 1H y 3-fenilisoxazol-5-amina. LC-MS Anal. Calc. para $C_{28}H_{34}N_4O_4$ 490.26, encontrado $[M+H]$ 491.5, $T_r = 1.02$ min (Método B). 1H RMN (500MHz, METANOL- d_4) δ 8.01 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.10 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.65 (d, $J=6.9$ Hz, 4H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.76 - 1.59 (m, 3H), 1.40 - 1.31 (m, 1H), 0.89 (dd, $J=6.7, 1.2$ Hz, 12H).

Ejemplo 39

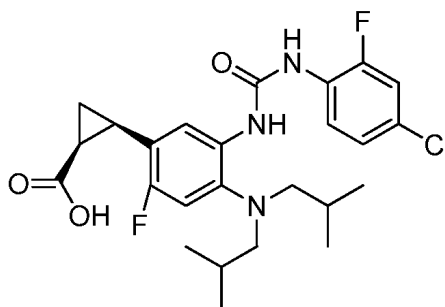
ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(3,4-dimetilisoxazol-5-il)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico



Ejemplo 39 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 29 utilizando 1H y 3,4-dimetilisoxazol-5-amina. LC-MS Anal. Calc. para $C_{24}H_{34}N_4O_4$ 442.26, encontrado $[M+H]$ 443.4, $T_r = 0.90$ min (Método B). 1H RMN (500MHz, METANOL- d_4) δ 7.94 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J=6.9$ Hz, 4H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.73 - 1.56 (m, 3H), 1.35 - 1.27 (m, 1H), 0.86 (d, $J=6.9$ Hz, 12H).

Ejemplo 40

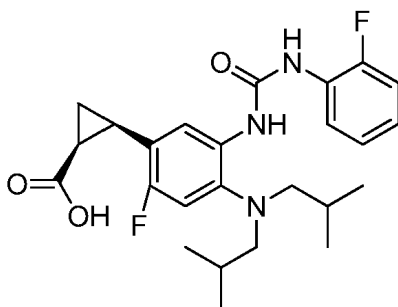
ácido (1S,2R)-2-(5-(3-(4-cloro-2-fluorofenil)ureido)-4-(diisobutilamino)-2-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico racémico



El Ejemplo racémico 40 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 27 utilizando el isocianato correspondiente. LC-MS Anal. Calc. para $C_{25}H_{30}ClF_2N_3O_3$ 493.19, encontrado $[M+H]$ 494.12, $T_r = 3.91$ min (Método A). 1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (td, $J=8.9, 5.0$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (dt, $J=8.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=11.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=10.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 2.75 - 2.60 (m, 4H), 2.40 (q, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.66 (dquin, $J=13.4, 6.7$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 0.82 (dd, $J=11.1, 6.7$ Hz, 12H).

Ejemplo 41

ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-2-fluoro-5-(3-(2-fluorofenil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico racémico



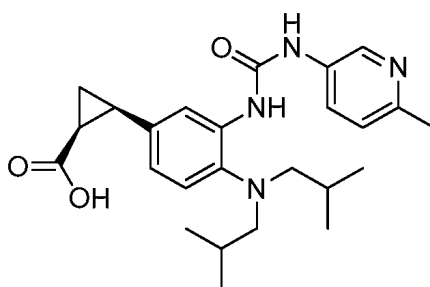
5

El Ejemplo racémico 41 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 27 utilizando el isocianato correspondiente. LC-MS Anal. Calc. para $C_{25}H_{31}F_2N_3O_3$ 459.23, encontrado $[M+H]$ 460.19. $T_r = 3.65$ min (Método A). 1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (s, 1H), 8.10 - 8.01 (m, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 1H), 7.65 (dt, $J=8.2, 3.1$ Hz, 1H), 7.23 (ddd, $J=11.5, 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.92 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 2.76 - 2.61 (m, 4H), 2.41 (q, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.66 (dquin, $J=13.4, 6.7$ Hz, 2H), 1.35 - 1.24 (m, 2H), 0.83 (dd, $J=11.6, 6.7$ Hz, 12H).

10

Ejemplo 42

ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico racémico



15

El Ejemplo racémico 42 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 28 utilizando 1G y 3-amino-6-metilpiridina. LC-MS Anal. Calc. para $C_{25}H_{34}N_4O_3$ 438.26, encontrado $[M+H]$ 439.19. $T_r = 2.63$ min (Método A). 1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 2H), 7.87 - 7.77 (m, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 7.09 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J=8.2, 1.7$ Hz, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 4H), 2.43 - 2.32 (m, 4H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.61 (dquin, $J=13.3, 6.6$ Hz, 2H), 1.42 - 1.34 (m, 1H), 1.28 - 1.20 (m, 1H), 0.84 (dd, $J=6.7, 3.2$ Hz, 12H).

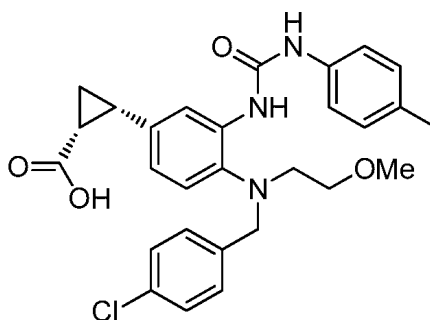
20

Ejemplo 43

ácido (1R,2S)-2-(4-((4-clorobencil)(2-metoxietil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico

(Enantiómero 1 y Enantiómero 2)

30



43A. 4-((4-clorobencil)(2-metoxietil)amino)-3-nitrobenzaldehído

A un matraz que contiene 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído (258 mg, 1.525 mmol) en DMF (6 mL) se agregó clorhidrato de N-(4-clorobencil)-2-metoxietanamina (300 mg, 1.270 mmol) y carbonato de cesio (497 mg, 1.525 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 2 h. La LC-MS indicó formación del producto. Después del enfriamiento a TA, se diluyó con EtOAc (20 mL) y agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3x20 mL), los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 43A (aceite amarillo, 360 mg, 1.032 mmol, 81 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₁₇H₁₇ClN₂O₄ 348.09, encontrado [M+H] 349.18. T_r = 3.46 min (Método A). ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.85 (s, 1H), 8.24 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.18 (m, 5H), 4.57 (s, 2H), 3.59 - 3.50 (m, 2H), 3.48 - 3.39 (m, 2H), 3.27 (s, 3H).

43B. N-(4-clorobencil)-N-(2-metoxietil)-2-nitro-4-vinilanilina

A una solución de yoduro de metiltrifenilfosfonio (0.627 g, 1.755 mmol) en THF (8 mL) se enfrió a -78 °C, se agregó nBuLi (0.619 mL, 1.548 mmol). La suspensión se convirtió en suspensión anaranjada/marrón, después se agitó en un baño de agua helada por 1 h. Después se agregó 43A (0.36 g, 1.032 mmol) en THF (4.00 mL) por goteo a la mezcla de reacción a -78°C y se calentó hasta TA durante 3 h. Se diluyó con agua (10 mL) y EtOAc (20 mL). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3x20 mL) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 43B (aceite amarillo, 0.16 g, 0.461 mmol, 44.7 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₁₈H₁₉ClN₂O₃ 346.11, encontrado [M+H] 347.17. T_r = 3.91 min (Método A). ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.72 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 4H), 7.16 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.62 (dd, J=17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.69 (d, J=17.6 Hz, 1H), 5.28 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 5H).

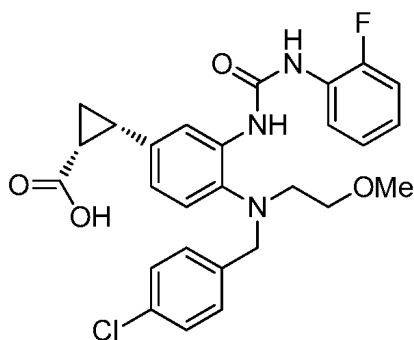
43C. ácido (1R,2S)-2-(4-((4-clorobencil)(2-metoxietil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico racémico

Se preparó 43C siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 1, método A usando 43B. LC-MS Anal. Calc. para C₂₈H₃₀ClN₃O₄ 507.19, encontrado [M+H] 508.27. T_r = 3.61 min (Método A). ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.80 (br. s., 1H), 9.32 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 - 7.89 (m, 2H), 7.38 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 3H), 7.10 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.03 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.95 (td, J=7.8, 6.7 Hz, 1H), 1.40 - 1.33 (m, 1H), 1.22 (td, J=7.9, 4.5 Hz, 1H) (Nota: un triplete de CH₂ es enterrado bajo el pico de agua)

Enantiómero 1 y Enantiómero 2 ácido (1R,2S)-2-(4-((4-clorobencil)(2-metoxietil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico

La separación quiral de 43 C dio el Enantiómero 1 y el Enantiómero 2 como enantiómeros únicos (Método H). Enantiómero 1, T_r = 12.736 min y Enantiómero 2, T_r = 14.547 min (Método J). Enantiómero 1: LC-MS Anal. Calc. para C₂₈H₃₀ClN₃O₄ 507.19, encontrado [M+H] 508.13. T_r = 3.60 min (Método A). ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.39 (s, 1H), 8.21 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 - 7.08 (m, 4H), 7.00 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 5H), 2.95 (t, J=5.0 Hz, 2H), 2.58 (q, J=8.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.62 (dt, J=7.5, 5.4 Hz, 1H), 1.32 (td, J=8.3, 5.1 Hz, 1H) Enantiómero 2: LC-MS Anal. Calc. para C₂₈H₃₀ClN₃O₄ 507.19, encontrado [M+H] 508.10. T_r = 3.61 min. ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.18 - 7.08 (m, 4H), 6.99 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.92 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.84 - 6.75 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.32 - 3.18 (m, 5H), 2.94 (t, J=5.0 Hz, 2H), 2.57 (q, J=8.5 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 1.32 (td, J=8.1, 5.2 Hz, 1H).

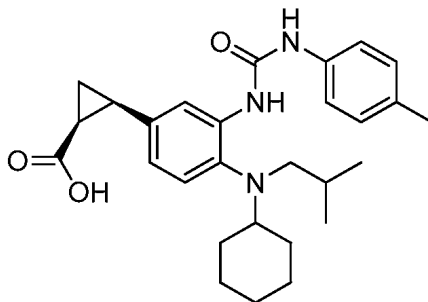
50 Ejemplo 44**ácido (1R,2S)-2-(4-((4-clorobencil)(2-metoxietil)amino)-3-(3-(2-fluorofenil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico racémico**



El Ejemplo racémico 44 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 43 utilizando el isocianato correspondiente. LC-MS Anal. Calc. para $C_{27}H_{27}ClFN_3O_4$ 511.17, encontrado $[M+H]$ 512.22. $T_r = 3.58$ min (Método A). 1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.33 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.12 (td, $J=8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 5H), 7.20 - 7.09 (m, 1H), 7.06 - 6.95 (m, 2H), 6.73 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.05 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.43 (q, $J=8.4$ Hz, 1H), 1.93 (ddd, $J=9.3, 7.6, 5.9$ Hz, 1H), 1.40 - 1.30 (m, 1H), 1.20 (td, $J=8.2, 4.5$ Hz, 1H) (Nota: un triplete CH_2 enterrado bajo el pico de solvente).

10 Ejemplo 45

ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico racémico



15

45A. 4-bromo-N-ciclohexil-N-isobutil-2-nitroanilina

A una solución de ciclohexanamina (2.309 mL, 20.17 mmol) CH_2Cl_2 3N (100 mL) enfriada a 0 °C, se agregó trietilamina (4.22 mL, 30.2 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C por 5 min antes de agregar por goteo cloruro de isobutirilo (2.54 mL, 24.20 mmol). La mezcla se agitó y se dejó calentar a TA lentamente. Después de 2 h, la LC-MS indicó terminación. La mezcla de reacción se apagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, entonces se extrajo con CH_2Cl_2 (3x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1N acuoso, salmuera, después se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar 2.3g de sólido blanco y este se usó sin purificación en la siguiente etapa. A una solución de N-ciclohexilisobutiramida cruda obtenida en la etapa previa (2.3 g, 13.59 mmol) en THF (50 mL) se agregó lentamente hidruro de litio aluminio (27.2 mL, 27.2 mmol). La solución resultante se sometió a reflujo a 70 °C por 16 h. La LC-MS indicó agotamiento del material de partida. Después del apagado Fieser, lo sólido se filtró. Después de la separación de las dos capas, la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3x30 mL) y la capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar 2 g de sólido blanco. Una suspensión que contiene 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (1.417 g, 6.44 mmol), carbonato de cesio (4.20 g, 12.88 mmol) y N-isobutilciclohexanamina cruda obtenida anteriormente (1 g, 6.44 mmol) en DMF (6 mL) se calentó a 120 °C por 12 h. La LC-MS mostró el producto deseado. La mezcla se concentró bajo presión reducida y directamente se purificó por cromatografía instantánea para dar 45A (sólido anaranjado, 1.5 g, 3.38 mmol, 52.4 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para $C_{16}H_{23}BrN_2O_2$ 354.09, encontrado $[M+3H]$ 356.91. $T_r = 4.40$ min (Método A).

35

45B. ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico racémico

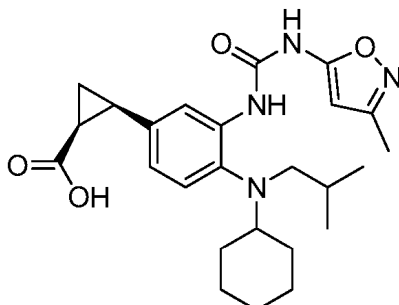
Se preparó 45B siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 1, Método A usando 45 A. LC-MS Anal. Calc. para $C_{28}H_{37}N_3O_3$ 463.28, encontrado $[M+H]$ 464.25. $T_r = 3.29$ min, (Método A). 1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 2H), 7.08 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J=7.9, 2.0$ Hz, 1H), 3.37 (br. s., 3H), 2.24 (s, 3H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.67 (d, $J=11.9$ Hz, 2H), 1.50 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 1.42 - 1.34 (m, 1H), 1.33 - 0.93 (m, 7H), 0.80 (d, $J=6.4$ Hz, 6H) (un protón enterrado bajo el pido DMSO)

40

Ejemplo 46

ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-(3-(3-metilisoxazol-5-il)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico racémico

5



El Ejemplo racémico 46 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 45 utilizando 3-metilisoxazol-5-amina siguiendo el método de formación de urea del ejemplo 29. LC-MS Anal. Calc. para $C_{25}H_{34}N_4O_4$ 454.26, encontrado [M+H] 455.3. $T_r = 0.91$ min (Método B). 1H RMN (500MHz, METANOL- d_4) δ 8.11 - 7.98 (m, 1H), 7.18 - 6.82 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 2.86 - 2.72 (m, 2H), 2.64 - 2.49 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.68 - 1.62 (m, 1H), 1.60 - 1.51 (m, 1H), 1.46 - 1.32 (m, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 2H), 1.20 - 1.10 (m, 2H), 1.09 - 1.00 (m, 1H), 0.82 (br. s., 6H).

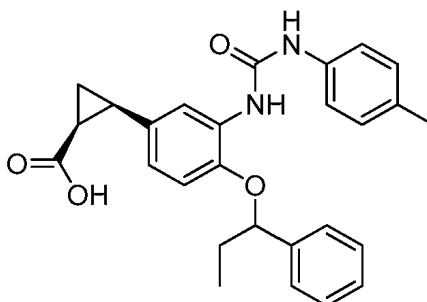
10

Ejemplo 47

ácido (1S,2R)-2-(4-(1-fenilpropoxi)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico

(Mezcla racémica de cuatro diastereómeros)

20

**47A. 4-bromo-1-(metoximetoxi)-2-nitrobenceno**

A una solución de 4-bromo-2-nitrofenol (1 g, 4.59 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) se agregó base de Hunig (1.202 mL, 6.88 mmol) seguido por clorometil metil éter (MOM-Cl) (0.418 mL, 5.50 mmol). La solución resultante se agitó a TA por 4 h. La LC- MS indicó terminación, se diluyó con CH_2Cl_2 (10 mL) y agua (10 mL), la capa acuosa se extrajo adicionalmente con CH_2Cl_2 (2x20 mL), los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 47A (aceite amarillo, 1.1 g, 4.20 mmol, 92 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para $C_8H_8BrNO_4$ 260.96, $T_r = 2.89$ min (Método A). 1H RMN (400MHz, CLOROFORMO- d) δ 7.95 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J=9.0$, 2.4 Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.53 (s, 3H).

30

47B. 1-(metoximetoxi)-2-nitro-4-vinilbenceno

35

A una solución de 48A (1.1 g, 4.20 mmol) en etanol (10.0 mL) y tolueno (5.00 mL), se agregó complejo 2,4,6-trivinil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano piridina (0.814 g, 5.04 mmol) seguido por K_3PO_4 (1.337 g, 6.30 mmol) y agua (2.000 mL). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno por 10 min y después se agregó paladio tetraquis (0.243 g, 0.210 mmol). Después se calentó bajo nitrógeno a 80 °C en un baño de aceite por 8 h. La LC-MS mostró terminación. Se diluyó con EtOAc (20 mL) y se filtró a través de una almohadilla de Celite, se enjuagó con EtOAc. Después se diluyó con 20 mL de agua, la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x20 mL), los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 47B (aceite amarillo, 750 mg, 3.59 mmol, 85 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para $C_{10}H_{11}NO_4$ 209.07. $T_r = 2.87$ min (Método A). 1H RMN (400MHz, CLOROFORMO- d) δ 7.86 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=8.9$, 2.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.20 (m, 1H), 6.68 (dd, $J=17.6$, 11.0 Hz, 1H), 5.82 - 5.64 (m, 1H), 5.37 -

45

5.28 (m, 3H), 3.55 (s, 3H).

47C. (2-(4-(metoximetoxi)-3-nitrofenil)ciclopropancarboxilato de 1S,2R)-etilo racémico

5 A una solución de 47B (740 mg, 3.54 mmol) en CH₂Cl₂ (18 mL) se agregó dímero acetato de Rodio (235 mg, 0.531 mmol) seguido por una adición lenta de una solución de diazoacetato de etilo (0.734 mL, 7.07 mmol) en CH₂Cl₂ (3.00 mL) por un periodo de 1 h mediante una bomba de jeringa. La mezcla de reacción se convirtió en una solución verde oscuro. Después de la agitación a TA por 2 días, la LC-MS indicó terminación. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, se enjuagó con CH₂Cl₂ (2x30 mL). El solvente se removió *in vacuo* y la purificación mediante
10 cromatografía instantánea dio 47C (aceite anaranjado, 280 mg, 0.759 mmol, 21.45 % de rendimiento) y el isómero trans de 47C (aceite anaranjado, 350 mg, 1.185 mmol, 33.5 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para: C₁₄H₁₇NO₆ 295.11, encontrado [M+H] 252.15 (masa del fenol correspondiente). T_r = 2.80 min (Método A). ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.72 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.25 (d, J=2.0 Hz, 2H), 3.94 (qd, J=7.1, 1.9 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 2.11 (ddd, J=9.1, 8.0, 5.6 Hz, 1H), 1.66 (dt, J=7.4, 5.4 Hz, 1H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 1.06 (t, J=7.2 Hz, 3H).

47D. 2-(4-hidroxi-3-nitrofenil)ciclopropancarboxilato de (1S,2R)-etilo racémico

20 A un matraz que contiene 47C (280 mg, 0.759 mmol) se agregó HCl en dioxano (3414 µl, 13.65 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C por 12 h. Después del enfriamiento a TA, se diluyó con EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x20 mL), los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 47D (aceite amarillo, 140 mg, 0.474 mmol, 62.4 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₁₂H₁₃NO₅ 251.08, encontrado [M+H] 252.15 (masa del fenol correspondiente). T_r = 2.69 min (Método A). ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.08 - 7.96 (m, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 1H), 7.06 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.03 - 3.85 (m, 2H), 2.60 - 2.44 (m, 1H), 2.11 (ddd, J=9.0, 7.9, 5.7 Hz, 1H), 1.67 (dt, J=7.3, 5.5 Hz, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 1H), 1.08 (t, J=7.2 Hz, 3H).

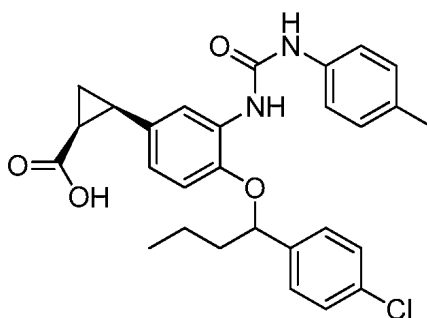
47E. Mezcla racémica de diastereómeros del ácido (1S,2R)-2-(4-(1-fenilpropoxi)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico

30 A una solución de trifetilfosfina (70.5 mg, 0.269 mmol) en THF (1 mL) se agregó DIAD (0.052 mL, 0.269 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 10 min. Después se agregó por goteo una solución de 47D (45 mg, 0.179 mmol) y 1-fenilpropan-1-ol (24.39 mg, 0.179 mmol) en THF (1.000 mL). La mezcla de reacción después se agitó a TA por 16
35 h. La LC-MS indicó un nuevo pico no molar, se diluyó con EtOAc (10 mL) y agua (5 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 2-(3-nitro-4-(1-fenilpropoxi)fenil)ciclopropancarboxilato de (1S,2R)-etilo (aceite amarillo, 70 mg, 0.133 mmol, 74.1 % de rendimiento) con aprox. 70 % de pureza. Este se usó sin purificación adicional en la etapa subsecuente. A una solución agitada del producto obtenido anteriormente (70 mg, 0.133 mmol) en acetato de etilo (4.00 mL) se agregó paladio en carbono (28.2 mg, 0.027 mmol) y la suspensión se hidrogenó (1 atm, balón) por 1 h. La LC-MS indicó terminación. La suspensión después se filtró a través de una almohadilla de Celite. La torta filtrada se enjuagó con EtOAc (2x20 mL). Los filtrados y enjuagados combinados se evaporaron *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 40 mg de anilina. A una solución de esta anilina cruda en THF (2 mL) se agregó 1-isocianato-4-metilbenceno (26.5 mg, 0.199 mmol). La solución resultante se agitó a TA por 2 h. La LC-MS indicó terminación. La mezcla de reacción se concentró, después el éster crudo se disolvió en THF (2.000 mL) y agua (1.000 mL) después se agregó hidróxido de sodio (acuoso 1N) (0.398 mL, 0.398 mmol). Se agregó MeOH (1 mL) para disolver lo precipitado y se convirtió en una solución amarilla clara. Después de 60 h, la reacción se completó. La mayoría de MeOH y THF se removió *in vacuo* y lo crudo se diluyó con 2 mL de agua, el pH se ajustó a aprox. 4, usando HCl 1N
45 acuoso. La fase acuosa después se extrajo con EtOAc (3x20 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La HPLC preparativa dio 47E racémico (sólido amarillo, 21.3 mg, 0.048 mmol, 36.1 % de rendimiento), como una mezcla diastereomérica. LC-MS Anal. Calc. para: C₂₇H₂₈N₂O₄ 444.20, encontrado [M+H] 445.17. T_r = 3.59 min (Método A). ¹H RMN (500MHz, MeOD) δ 7.98 (s, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 6H), 7.20 (td, J=6.1, 2.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.68 (dt, J=8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.57 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 5.08 - 4.96 (m, 1H), 2.47 (q, J=8.8 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.03 (dt, J=14.4, 7.2 Hz, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 1H), 1.58 - 1.47 (m, 1H), 1.28 - 1.18 (m, 1H), 0.96 (t, J=7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 48

60 ácido (1S,2R)-2-(4-(1-(4-clorofenil)butoxi)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico

(Mezcla racémica de cuatro diastereómeros)



48A. 4-bromo-1-(1-(4-clorofenil)butoxi)-2-nitrobencono

5 A una solución de trifenilfosfina (1704 mg, 6.50 mmol) en THF (20 mL) se agregó DIAD (1.263 mL, 6.50 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 10 min. Después una solución de 4-bromo-2-nitrofenol (944 mg, 4.33 mmol) y 1-(4-clorofenil)butan-1-ol (800 mg, 4.33 mmol) en THF (10.00 mL) se agregó por goteo. La mezcla de reacción después se agitó a TA por 1 h. La LC-MS indicó terminación, se diluyó con EtOAc (10 mL) y agua (5 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x10 mL) y la capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 48A (aceite amarillo, 1.3 g, 3.38 mmol, 78 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₁₆H₁₅BrClNO₃ 382.99, encontrado [M+H] 252.15 (masa del fenol correspondiente). T_r = 4.22 min (Método A). ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.91 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 4H), 6.75 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.24 - 5.20 (m, 1H), 2.11 - 1.97 (m, 1H), 1.83 (ddt, J=14.0, 10.1, 5.6 Hz, 1H), 1.58 - 1.48 (m, 1H), 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3H) (un protón enterrado bajo pico de impureza).

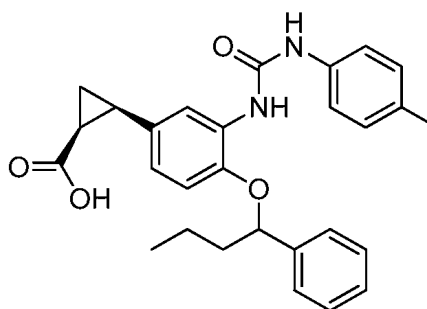
48B. ácido (1S,2R)-2-(4-(1-(4-clorofenil)butoxi)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico racémico

Se obtuvo 48B siguiendo el procedimiento del ejemplo 47 usando 48A. LC-MS Anal. Calc. para C₂₈H₂₉ClN₂O₄ 492.18, encontrado [M+H] 493.25. T_r = 3.90 min (Método A). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.32 (s, 1H), 8.04 (t, J=2.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 4H), 7.11 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.72 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.65 - 6.54 (m, 1H), 5.37 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.41 (q, J=7.8 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 1H), 1.53 - 1.42 (m, 1H), 1.39 - 1.27 (m, 2H), 1.22 - 1.12 (m, 1H), 0.92 (t, J=7.4 Hz, 3H).

25 Ejemplo 49

ácido (1S,2R)-2-(4-(1-fenilbutoxi)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico

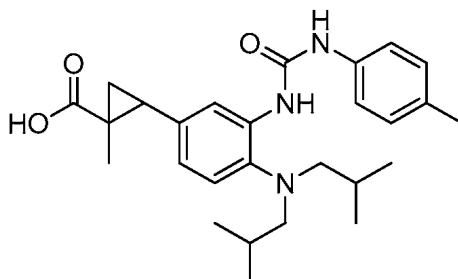
(Mezcla racémica de diastereómeros)



El Ejemplo 49 se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 47 utilizando 1-fenilbutan-1-ol. LC-MS Anal. Calc. para C₂₈H₃₀N₂O₄ 458.22, encontrado [M+H] 459.19. T_r = 3.73 min (Método A). ¹H RMN (500MHz, MeOD) δ 7.97 (s, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 6H), 7.20 (td, J=5.8, 2.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.68 (dt, J=8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.57 (dd, J=8.7, 1.7 Hz, 1H), 5.10 (ddd, J=8.2, 5.2, 3.5 Hz, 1H), 2.47 (q, J=8.4 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.06 - 1.90 (m, 2H), 1.82 - 1.69 (m, 1H), 1.57 - 1.41 (m, 2H), 1.39 - 1.27 (m, 1H), 1.27 - 1.18 (m, 1H), 0.91 (t, J=7.4 Hz, 3H).

Ejemplo 50**ácido 2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)-1-metilciclopropanocarboxílico**

5 (Racémico)

**50A. (E)-etil 3-(4-(diisobutilamino)-3-nitrofenil)-2-metilacrilato**

10

A una solución de hidruro de sodio (25.9 mg, 0.647 mmol) en 2 mL de THF a 0 °C, se agregó 2-(diétoxifosforil)propanoato de etilo (154 mg, 0.647 mmol) por goteo. La suspensión resultante se convirtió en una solución clara. Después de la agitación a la misma temperatura por 30 min, se agregó lentamente una solución de 4-(diisobutilamino)-3-nitrobenzaldehído en 3 mL de THF (150 mg, 0.539 mmol) y la solución resultante se calentó hasta TA y se agitó por 4 h. La LC-MS mostró formación del producto, se diluyó con EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x10 mL), los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 50A (aceite amarillo, 50 mg, 0.138 mmol, 25.6 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₂₀H₃₀N₂O₄ 362.22, encontrado [M+H] 363.24. T_r = 4.23 min (Método A).

15

20

50B. ácido 2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)-1-metilciclopropanocarboxílico racémico

Se preparó diazometano como sigue: A una solución de 40 % de KOH acuoso (1 mL, 0.138 mmol) y éter dietílico (2 mL) a 0 °C, se agregó 1-metil-1-nitrosourea (85 mg, 0.414 mmol). La urea se disolvió muy lentamente; Se usó un matraz Erlenmeyer de plástico; el área de superficie grande entre capas Et₂O y H₂O parece mejorar la extracción de diazometano. La solución se agitó brevemente, después la capa de éter amarillo se agregó a una solución de 51A (50 mg, 0.138 mmol) y acetato de paladio (2.478 mg, 0.011 mmol) en éter dietílico (2 mL) a 0 °C. Después de 1 h, la LC-MS indicó el pico deseado, la mezcla de reacción se apagó con 2 gotas de ácido acético y se diluyó con 5 mL de agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía instantánea (0-50 % de EtOAc en Hexanos, 12 g) dio 20 mg del producto contaminado con material de partida. Después se obtuvo 50B usando el material anterior siguiendo los procedimientos de hidrogenación, formación de urea e hidrólisis básica para el ejemplo 1, método A. LC-MS Anal. Calc. para C₂₇H₃₇N₃O₃ 451.28, encontrado [M+H] 452.32. T_r = 3.65 min (Método A). ¹H RMN (500MHz, MeOD) δ 7.85 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.07 (dd, J=1.4, 8.4 Hz, 3H), 6.80 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.58 (dd, J=6.9, 1.5 Hz, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.70 - 1.56 (m, 3H), 1.15 (dd, J=6.9, 4.5 Hz, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.82 (dd, J=6.7, 2.2 Hz, 12H).

25

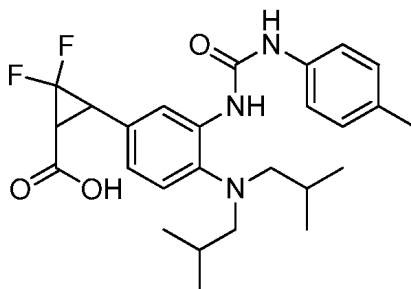
30

35

40

Ejemplo 51

40

ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)-2,2-difluorociclopropanocarboxílico racémico

51A: 3-(4-(diisobutilamino)-3-nitrofenil)acrilato de (Z)-etilo

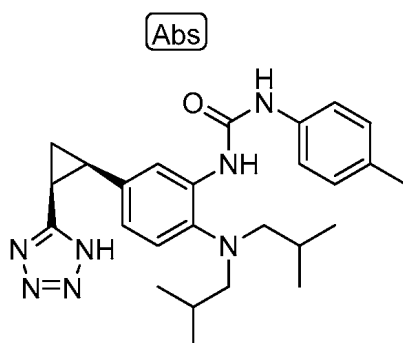
Un vial de presión se cargó con ácido (4-(diisobutilamino)-3-nitrofenil)borónico (1.7 g, 5.78 mmol), 3-yodoacrilato de (Z)-etilo (1.306 g, 5.78 mmol) y carbonato de potasio (1.702 g, 17.34 mmol) en DMF (10 mL) y agua (1 mL). La suspensión se desgasificó con nitrógeno por 1 min. Se agregó Pd(Ph₃P)₄ (0.668 g, 0.578 mmol), se desgasificó con nitrógeno por otro 1 min y el vial se selló y calentó a 90 °C durante la noche. Después del enfriamiento a TA, se filtró a través de una almohadilla de Celite y los enjuagues se concentraron. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 51A (aceite anaranjado, 1.09 g, 3.13 mmol, 54.1 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₁₉H₂₈N₂O₄ 348.20, encontrado [M+H] 349.3. T_r = 1.27 min (Método B). ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.90 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J=12.8 Hz, 1H), 5.87 (d, J=12.8 Hz, 1H), 4.24 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.06 - 2.90 (m, 4H), 2.05 - 1.86 (m, 2H), 1.42 - 1.21 (m, 3H), 0.91 - 0.76 (m, 12H).

51B: 3-(3-amino-4-(diisobutilamino)fenil)-2,2-difluorociclopropancarboxilato de etilo racémico

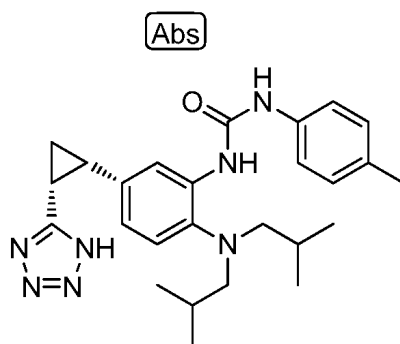
Un matraz de fondo redondo de dos cuellos equipado con un condensador a reflujo, se cargó con fluoruro de sodio (8.44 mg, 0.201 mmol) y 51A (0.7 g, 2.009 mmol) en dimetilacetona (0.532 ml, 5.02 mmol). Se calentó a 105 °C bajo nitrógeno, mientras se agregó lentamente 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de trimetilsililo (1.006 g, 4.02 mmol) usando una bomba de jeringa mediante una aguja de Teflón por un periodo de 5 h. Después de terminación de la adición, la mezcla de reacción se agitó por 20 min extras, después se enfrió a TA y se diluyó con 30 ml de EtOAc. La solución se lavó con agua, 5 % de bicarbonato de sodio acuoso, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se removió bajo presión reducida. Al producto crudo obtenido anteriormente (16 mg, 0.040 mmol) en MeOH (3 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó 10 % de Pd/C (0.427 mg, 4.02 μmol). La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (balón de hidrógeno) por 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró para obtener 3-(3-amino-4-(diisobutilamino)fenil)-2,2-difluorociclopropancarboxilato de etilo (aceite amarillo ligero, 11 mg, 0.030 mmol, 74.3 % de rendimiento). A esta amina cruda (11 mg, 0.030 mmol) en THF (1 mL) se agregó 1-isocianato-4-metilbenceno (7.95 mg, 0.060 mmol). La solución se agitó a TA por 2 h. Se concentró *in vacuo* y el producto crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación. Este éster crudo se disolvió en THF (1 mL), se agregó una solución de LiOH (2.62 mg, 0.110 mmol) en agua (0.1 mL), después se agregó metanol (0.3 mL) y se convirtió en una solución amarilla clara. La reacción se monitoreó por LC-MS. Después de 2 h, la reacción se completó. La mayoría de MeOH y THF se removió *in vacuo* y lo crudo se diluyó con 2 mL de agua, el pH se ajustó a aprox. 4, usando HCl 1N acuoso. La fase acuosa después se extrajo con EtOAc (3x5 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Lo purificado mediante HPLC preparativa dio 51B (4.8 mg, 10.14 μmol, 27.8 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₂₆H₃₃F₂N₃O₃ 473.25, encontrado [M+H] 474.5. T_r = 1.05 min (Método B). ¹H RMN (500MHz, METANOL-d₄) δ 7.94 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.12 (t, J=8.2 Hz, 3H), 6.88 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 2.72 (dd, J=14.4, 7.9 Hz, 1H), 2.62 (d, J=6.9 Hz, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.77 - 1.61 (m, 2H), 0.84 (d, J=6.4 Hz, 12H).

Ejemplo 52

40 Enantiómero 1: 1-(5-((1R,2S)-2-(1H-tetrazol-5-il)ciclopropil)-2-(diisobutilamino)fenil)-3-(p-tolil)urea



45 Enantiómero 2: 1-(5-((1S,2R)-2-(1H-tetrazol-5-il)ciclopropil)-2-(diisobutilamino)fenil)-3-(p-tolil)urea



52A: (1S,2R)-N-(2-cianoetil)-2-(4-(diisobutilamino)-3-nitrofenil)ciclopropancarboxamida

5 Se disolvió 1D (1.2 g, 3.31 mmol) en THF (9 mL), se agregó una solución de LiOH (0.238 g, 9.93 mmol) en agua (3 mL). Se agregó metanol (3 mL) para disolver lo sólido y se convirtió en una solución amarilla clara. La reacción se agitó a TA durante la noche, después la mayoría de MeOH y THF se removió *in vacuo* y lo crudo se diluyó con 2 mL de agua, el pH se ajustó a aprox. 2, usando HCl 1N acuoso. La fase acuosa después se extrajo con EtOAc (3x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. A una solución del ácido crudo obtenido anteriormente (1.1 g, 3.29 mmol) en DCM (9 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0.576 mL, 6.58 mmol) y DMF (2.55 µl, 0.033 mmol), la mezcla de reacción se agitó a TA por 2 h. Se concentró *in vacuo*, se secó bajo alto vacío por 1 h. A una solución de cloruro del ácido obtenida anteriormente en THF (9.00 mL) a 0°C se agregó 3-aminopropanonitrilo (0.277 g, 3.95 mmol) y TEA (1.375 mL, 9.87 mmol). La solución se agitó a TA por 2 h. Después se agregó agua (20ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 52A (aceite amarillo ligero, 1.03 g, 2.67 mmol, 81 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₂₁H₃₀N₄O₃ 386.23, encontrado [M+H] 387.6. T_r = 1.05 min (Método B). ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.61 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 1H), 7.06 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.54 - 3.38 (m, 1H), 3.34 - 3.19 (m, 1H), 2.90 (dd, J=7.2, 1.0 Hz, 4H), 2.51 - 2.21 (m, 3H), 2.02 - 1.82 (m, 3H), 1.73 (dt, J=7.2, 5.4 Hz, 1H), 1.39 - 1.30 (m, 1H), 0.93 - 0.76 (m, 12H).

52B: 4-((1R,2S)-2-(1H-tetrazol-5-il)ciclopropil)-N,N-diisobutil-2-nitroanilina

25 Se mezclaron 52A (1.03 g, 2.67 mmol), trifetilfosfina (1.398 g, 5.33 mmol), DEAD (2.423 mL, 5.33 mmol), azida de trimetilsililo (0.707 mL, 5.33 mmol) y THF (20 mL) y se agitó a TA bajo nitrógeno. Después de 24 h, la LC-MS indicó aprox. 50 % de terminación, se agregó otro equivalente de trifetilfosfina, DEAD y azida de trimetilsililo, se agitó a TA por otras 24h. La LC-MS indicó aprox. 70 % de terminación. El solvente y exceso azida de trimetilsililo se removieron cuidadosamente *in vacuo* detrás del escudo. Después de remover solvente *in vacuo*, el residuo se disolvió en THF (10 mL), y se agregó NaOH 1N acuoso (2.67 mL, 2.67 mmol). Después de la agitación a TA por 24 h, la reacción fue aproximadamente 40 % completada. Se agregó 0.5 equivalente de NaOH 1N acuoso adicional y se agitó a TA por otras 24 h. La LC-MS indicó terminación, después el solvente se removió *in vacuo*, el residuo se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con éter dietílico (2x20 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 1N acuoso hasta pH = 2, después se extrajo con EtOAc (3x20 mL), la capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 52B (0.399 g, 1.113 mmol, 41.8 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₁₈H₂₆N₆O₂ 358.21, encontrado [M+H] 359.2. T_r = 1.03 min (Método B). ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.61 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.6 Hz, 1H), 2.87 (d, J=7.3 Hz, 4H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 1.97 (q, J=6.2 Hz, 1H), 1.91 - 1.73 (m, 3H), 0.79 (d, J=6.6 Hz, 12H).

52C: 1-(5-((1R,2S)-2-(1H-tetrazol-5-il)ciclopropil)-2-(diisobutilamino)fenil)-3-(p-tolil)urea racémica

40 Se obtuvo 52C siguiendo los procedimientos de hidrogenación y formación de urea en el ejemplo 1, método A. LC-MS Anal. Calc. para C₂₆H₃₅N₇O 461.29, encontrado [M+H] 462.5.

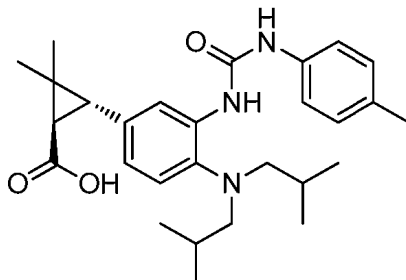
45 T_r = 0.93 min (Método B). ¹H RMN (400MHz, METANOL-d₄) δ 8.05 - 7.92 (m, 1H), 7.76 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.64 - 6.51 (m, 1H), 2.80 - 2.64 (m, 2H), 2.60 (dd, J=7.0, 3.1 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.64 - 1.51 (m, 2H), 0.82 (dd, J=6.6, 2.0 Hz, 12H).

50 52D: Separación quiral (Método G) de 52C dio elución más rápida del enantiómero 1: 1-(5-((1R,2S)-2-(1H-tetrazol-5-il)ciclopropil)-2-(diisobutilamino)fenil)-3-(p-tolil)urea: LC-MS Anal. Calc. para C₂₆H₃₅N₇O 461.29, encontrado [M+H] 462.5. T_r = 0.93 min (Método B). ¹H RMN (400MHz, METANOL-d₄) δ 7.73 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 2H), 7.13 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 2.66 - 2.52 (m, 6H), 2.32 (s, 3H), 1.84 (q, J=6.2 Hz, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 3H), 0.82 (d, J=6.6 Hz, 12H). Elución más lenta del enantiómero 2: 1-(5-((1S,2R)-2-(1H-tetrazol-5-il)ciclopropil)-2-(diisobutilamino)fenil)-3-(p-tolil)urea: LC-MS Anal. Calc. para C₂₆H₃₅N₇O 461.29,

encontrado [M+H] 462.5. $T_r = 0.93$ min. ^1H RMN (400MHz, METANOL- d_4) δ 7.74 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.40 - 7.24 (m, 2H), 7.13 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J=8.3, 2.1$ Hz, 1H), 2.70 - 2.50 (m, 6H), 2.32 (s, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 1H), 1.68 - 1.50 (m, 3H), 0.82 (d, $J=6.6$ Hz, 12H).

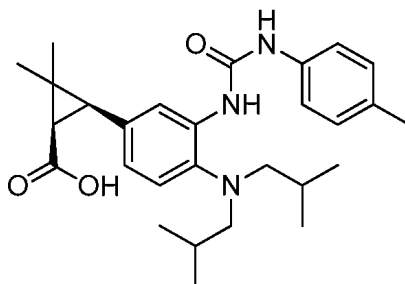
5 Ejemplo 53

ácido (1R,3R)-3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico racémico



10

ácido (1R,3S)-3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico racémico



15 53A: N,N-diisobutil-4-(2-metilprop-1-en-1-il)-2-nitroanilina

A una solución de yoduro de isopropiltrifenilfosfonio (4.54 g, 10.51 mmol) en DMF (11 ml) se agregó lentamente una solución de terc-butóxido de potasio (1.258 g, 11.21 mmol) en DMF (9 ml) a 0 °C con agitación, y la mezcla resultante se agitó por 30 min. Después se agregó una solución de 4-(diisobutilamino)-3-nitrobenzaldehído (1.95 g, 7.01 mmol) en DMF (5 ml) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se calentó hasta TA lentamente y se agitó por 1 h. Después de que la LC-MS indicó terminación, se agregó una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (10 mL) a la mezcla de reacción para apagar la reacción, y la mezcla resultante se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2x15mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 53 A (aceite amarillo, 1.05 g, 3.45 mmol, 49.2 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ 304.22, encontrado [M+H] 305.5. $T_r = 1.33$ min (Método B).

53B: Mezcla de cis y trans 3-(4-(diisobutilamino)-3-nitrofenil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de etilo

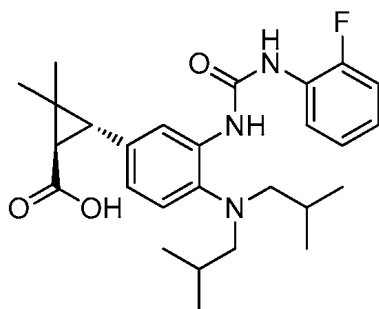
A una solución de 53A (0.59 g, 1.938 mmol) en DCM (10 mL) se agregó Dímero de acetato de rodio(II) (0.086 g, 0.194 mmol) seguido por una adición lenta de una solución de diazoacetato de etilo (0.402 mL, 3.88 mmol) en DCM (1 mL) por un periodo de 4 h, mediante una bomba de jeringa. La mezcla de reacción se volvió de un color oscuro. La LC-MS indicó solamente 20 % de conversión, la mezcla de reacción después se calentó a 40 °C y se agregó otro lote de diazoacetato de etilo (0.402 mL, 3.88 mmol) en DCM (1 mL) por un periodo de 4 h mediante una bomba de jeringa. La LC-MS indicó aprox. 70 % de terminación y la aparición de dos picos con la masa deseada. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, se enjuagó con DCM (2x100 mL). El solvente combinado se removió *in vacuo* y se concentró, para dar lo crudo. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 53B como una mezcla de dos isómeros (cis y trans) (aceite amarillo ligero, 400 mg, 1.024 mmol, 52.8 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ 390.25, encontrado [M+H] 391.25. $T_r = 4.22$ y 4.30 min (Método A).

Ejemplo 53 como una mezcla de ácidos trans y cis se obtuvo siguiendo los procedimientos de hidrogenación, formación de urea e hidrólisis básica en el ejemplo 1, método A utilizando 53B. Después, la purificación mediante HPLC preparativa separó los dos isómeros. Isómero trans: ácido (1R,3R)-3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)-2,2 dimetilciclopropanocarboxílico racémico: LC-MS Anal. Calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3$ 465.30, encontrado [M+H] 466.5. $T_r = 1.01$ min (Método B). ^1H RMN (500MHz, METANOL- d_4) δ 7.85 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.09 (dd, $J=18.3, 7.9$ Hz, 3H), 6.88 - 6.71 (m, 1H), 2.60 (d, $J=6.9$ Hz, 4H), 2.36 - 2.19 (m, 4H), 1.94 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 1.77 - 1.55 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.84 (d, $J=6.9$ Hz, 12H); Isómero cis: ácido (1R,3S)-3-(4-

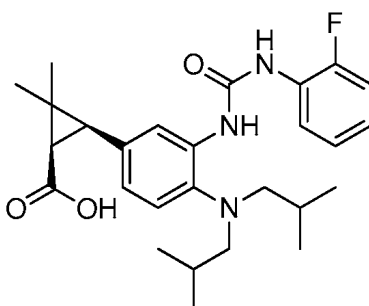
(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico racémico: LC-MS Anal. Calc. para $C_{28}H_{39}N_3O_3$ 465.30, encontrado $[M+H]$ 466.4. $T_r = 1.00$ min (Método B). 1H RMN (500MHz, METANOL- d_4) δ 7.76 (s, 1H), 7.27 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.85 - 6.76 (m, 1H), 2.58 (d, $J=6.9$ Hz, 4H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.81 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 1.75 - 1.59 (m, 2H), 1.32 (d, $J=11.4$ Hz, 6H), 0.84 (d, $J=6.4$ Hz, 12H).

Ejemplo 54

10 **ácido racémico** (1R,3R)-3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(2-fluorofenil)ureido)fenil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico



15 **ácido racémico** (1R,3S)-3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(2-fluorofenil)ureido)fenil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico

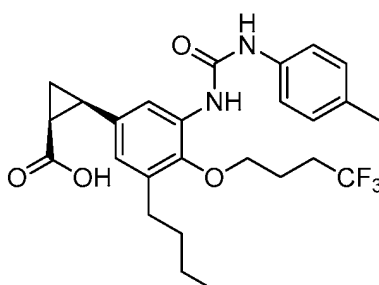


20 El Ejemplo 54 se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento como en el ejemplo 53 utilizando el isocianato correspondiente: Isómero trans :ácido (1R,3R)-3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(2-fluorofenil)ureido)fenil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico racémico: LC-MS Anal. Calc. para $C_{27}H_{36}N_3O_3$ 469.27, encontrado $[M+H]$ 470.4. $T_r = 1.01$ min (Método B). 1H RMN (500MHz, METANOL- d_4) δ 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.80 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.16 - 7.02 (m, 4H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 2.71 - 2.53 (m, 5H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.71 (s, 2H), 1.37 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.87 (d, $J=6.4$ Hz, 12H); Isómero cis:ácido (1R,3S)-3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(2-fluorofenil)ureido)fenil)-2,2-

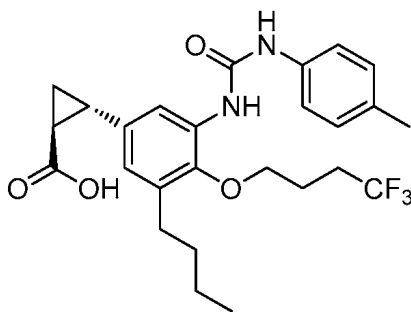
25 dimetilciclopropanocarboxílico racémico: LC-MS Anal. Calc. para $C_{27}H_{36}N_3O_3$ 469.27, encontrado $[M+H]$ 470.4. $T_r = 0.98$ min (Método B). 1H RMN (500MHz, METANOL- d_4) δ 7.85 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.19 - 6.97 (m, 4H), 6.83 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 2.62 (d, $J=6.9$ Hz, 4H), 2.43 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 1.81 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 2H), 1.32 (d, $J=12.4$ Hz, 6H), 0.87 (d, $J=6.9$ Hz, 12H).

Ejemplo 55

30 **ácido (1S,2R)-2-(3-butil-5-(3-(p-tolil)ureido)-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico racémico**



35 **ácido (1S,2S)-2-(3-butil-5-(3-(p-tolil)ureido)-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico racémico**



55A: 4-bromo-1-(but-3-en-2-iloxi)-2-nitrobenzene

5 A una solución agitada de but-3-en-2-ol (6.56 g, 91 mmol) en THF (5 mL) a -78 °C se agregó n-Butillitio (27.3 mL, 68.2 mmol) por goteo. La solución se calentó a 0 °C y se agitó por 10 min. Después se enfrió nuevamente a -78 °C, se agregó 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzene (10 g, 45.5 mmol) y se dejó calentar a TA con agitación. Después la
 10 mezcla de reacción se calentó a 50 °C por 20 min. Después del enfriamiento a TA, la mezcla de reacción se transfirió en 10 mL de HCl 1N acuoso. Después de separación de las capas, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x 30 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 55A (aceite amarillo, 8.45 g, 31.1 mmol, 68.3 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₁₀H₁₀BrNO₃ 270.98, no mostró la masa deseada. T_r = 1.05 min (Método B). ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.06 - 6.88 (m, 1H),
 15 6.03 - 5.76 (m, 1H), 5.42 - 5.12 (m, 2H), 4.89 (t, J=6.4 Hz, 1H), 1.52 (d, J=6.4 Hz, 3H).

55B: (E)-4-bromo-2-(but-2-en-1-il)-6-nitrofenol

20 Una solución de 55 A (8 g, 29.4 mmol) en 10 mL diglime se colocó bajo nitrógeno y calentó a 150 °C por 5h. Después del enfriamiento a TA, la purificación mediante cromatografía instantánea dio 55B (sólido amarillo, 7.07 g, 26.0 mmol, 88 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₁₀H₁₀BrNO₃ 270.98. T_r = 1.16 min (Método B). ¹H RMN (400MHz, METANOL-d₄) δ 8.05 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.48 (m, 1H), 5.80 - 5.40 (m, 2H), 3.44 - 3.26 (m, 2H), 1.80 - 1.58 (m, 3H).

25 55C: (E)-5-bromo-1-(but-2-en-1-il)-3-nitro-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)benzene

30 Se agregaron trifetilfosfina (1.446 g, 5.51 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (1.072 mL, 5.51 mmol) a una solución de (E)-4-bromo-2-(but-2-en-1-il)-6-nitrofenol (1 g, 3.68 mmol) y 4,4,4-trifluorobutan-1-ol (0.706 g, 5.51 mmol) en THF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche bajo nitrógeno. Después de la concentración, la purificación mediante cromatografía instantánea dio 55C (1.01 g, 2.64 mmol, 71.9 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₁₄H₁₅BrF₃NO₃ 381.02. T_r = 1.22 min (Método B).

55D: (E)-1-(but-2-en-1-il)-3-nitro-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)-5-vinilbenzene

35 A una solución de 55C (1.5 g, 3.92 mmol) en etanol (12 mL) y tolueno (4 mL) (sonicación para romper lo sólido) se agregó complejo 2,4,6-trivinil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano piridina (1.01 g, 6.25 mmol) seguido por fosfato de potasio (tribásico) (1.250 g, 5.89 mmol) y agua (1.6 mL). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno por 2 min y después se agregó Pd(Ph₃P)₄ (0.454 g, 0.392 mmol), se purgó con nitrógeno por otros 1 min. Después se calentó a 80 °C por
 40 8 h. Se diluyó con EtOAc (10 mL) y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, se enjuagó con EtOAc (3x20 mL). Los enjuagues combinados se concentraron y la purificación mediante cromatografía instantánea dio 55D (aceite anaranjado, 0.913g, 2.77 mmol, 70.6 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₁₆H₁₈F₃NO₃ 329.12. T_r = 3.89 min (Método A). ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.78 - 7.66 (m, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 1H), 6.76 - 6.56 (m, 1H), 5.86 - 5.69 (m, 1H), 5.65 - 5.48 (m, 2H), 5.45 - 5.33 (m, 1H), 4.11 - 3.93 (m, 2H), 3.47 - 3.33 (m, 2H), 2.52 - 2.24 (m, 2H), 2.18 - 1.98 (m, 2H), 1.82 - 1.65 (m, 3H).

45 55E: 2-(3-(but-2-en-1-il)-5-nitro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil) ciclopropanocarboxilato de (E)-etilo

50 A una solución de 55D (0.9 g, 2.73 mmol) en DCM (12 mL) se agregó dímero de acetato de rodio(II) (0.121 g, 0.273 mmol) seguido por adición lenta de una solución de diazoacetato de etilo (0.567 mL, 5.47 mmol) en DCM (1.2 mL) por un periodo de 6 h mediante una bomba de jeringa a TA. La mezcla de reacción se convirtió en una solución roja oscura. La LC-MS indicó aprox. 65 % de terminación. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, se enjuagó con DCM (2x20 mL). El solvente se removió *in vacuo* y se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 55E como una mezcla de isómeros cis y trans (aceite amarillo, 0.591 g, 1.423 mmol, 52.1 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₂₀H₂₄F₃NO₅ 415.16, encontrado [M+H] 416.18. T_r = 4.09 min
 55 (Método A).

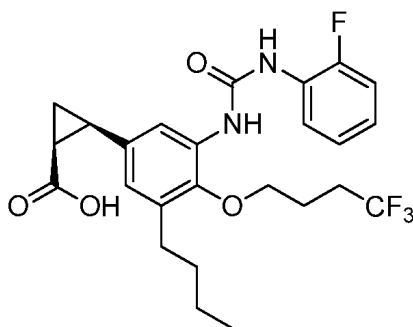
55F: 2-(3-amino-5-butil-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)ciclopropanocarboxilato de etilo

Se recuperó 55E (30 mg, 0.072 mmol) en metanol (5 mL) y se agregaron agua (0.5 mL), zinc (47.2 mg, 0.722 mmol) y cloruro de amonio (38.6 mg, 0.722 mmol). Se agitó a TA por 30 min, la LC-MS indicó terminación. Se diluyó con DCM (20 mL) se hizo pasar a través de una almohadilla de Celite. Los enjuagues se concentraron y se usaron en la etapa subsecuente sin purificación. A una solución de la anilina cruda obtenida anteriormente (0.2 g, 0.481 mmol) en metanol (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó 10 % Pd en C (0.051 g, 0.048 mmol). La mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (balón de hidrógeno) por 1 h. La mezcla de reacción después se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró para obtener 55F como un aceite amarillo ligero. Lo crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LC-MS Anal. Calc. para $C_{20}H_{28}F_3NO_3$ 387.20, encontrado $[M+H]$ 388.26. $T_r = 3.36$ y 3.58 min (Método A).

55G: Una mezcla de ácidos trans y cis se obtuvo siguiendo los procedimientos de hidrogenación, formación de urea e hidrólisis básica en el ejemplo 1, método A usando 55F. Después la purificación mediante HPLC preparativa separó los dos isómeros. Isómero cis: ácido (1S,2R)-2-(3-butil-5-(3-(p-tolil)ureido)-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico racémico (5.4 mg, 10.96 μ mol, 11.42 % de rendimiento) LC-MS Anal. Calc. para $C_{26}H_{31}N_2O_4$ 492.22, encontrado $[M+H]$ 493.4. $T_r = 1.09$ min (Método B). 1H RMN (500MHz, METANOL- d_4) δ 7.67 - 7.52 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.66 (d, J=2.0 Hz, 1H), 3.81 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.59 - 2.51 (m, 2H), 2.46 - 2.32 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.38 (d, J=7.4 Hz, 3H), 0.95 (t, J=7.2 Hz, 3H); Isómero trans : ácido (1S,2S)-2-(3-butil-5-(3-(p-tolil)ureido)-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico racémico (11.7 mg, 0.024 mmol, 24.73 % de rendimiento) LC-MS Anal. Calc. para $C_{26}H_{31}N_2O_4$ 492.22, encontrado $[M+H]$ 493.4. $T_r = 1.09$ min (Método B). 1H RMN (500MHz, METANOL- d_4) δ 7.70 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.86 - 6.74 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.61 - 2.49 (m, 3H), 2.45 - 2.33 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.10 - 1.95 (m, 3H), 1.64 - 1.51 (m, 3H), 1.44 - 1.22 (m, 3H), 0.95 (t, J=7.2 Hz, 3H).

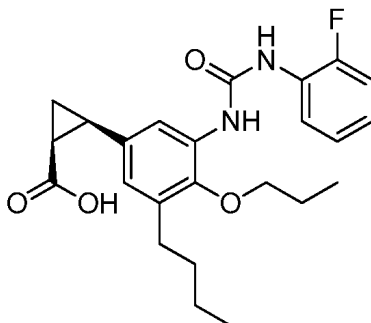
Ejemplo 56**ácido rac-(1S,2R)-2-(3-butil-5-(3-(2-fluorofenil)ureido)-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico**

30



Se obtuvo el Ejemplo 56 siguiendo el mismo procedimiento en el ejemplo 55 con el isocianato correspondiente. Solamente isómero cis se aisló. LC-MS Anal. Calc. para $C_{25}H_{28}F_4N_2O_4$ 496.20, encontrado $[M+H]$ 497.4. $T_r = 1.07$ min (Método B). 1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 - 8.09 (m, 1H), 7.70 - 7.57 (m, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 7.08 - 6.93 (m, 1H), 6.76 - 6.58 (m, 1H), 3.85 - 3.69 (m, 2H), 2.60 - 2.45 (m, 6H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.14 - 1.94 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 1.60 - 1.17 (m, 4H), 0.98 - 0.88 (m, 3H).

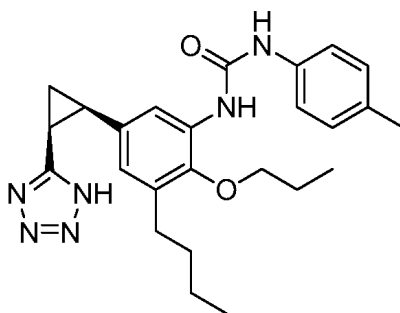
35

Ejemplo 57**ácido (1S,2R)-2-(3-butil-5-(3-(2-fluorofenil)ureido)-4-propoxifenil)ciclopropanocarboxílico racémico**

5

El Ejemplo 57 se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento en el ejemplo 55 utilizando 1-yodopropano y 2-fluorofenilisocianato. Solamente se aisló el isómero cis. LC-MS Anal. Calc. para $C_{24}H_{29}FN_2O_4$ 428.21, encontrado [M+H] 429.3. $T_r = 1.06$ min (Método B). 1H RMN (500MHz, METANOL- d_4) δ 8.11 - 8.02 (m, 1H), 7.76 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 3H), 6.83 (d, J=1.5 Hz, 1H), 3.74 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.62 - 2.46 (m, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.84 (d, J=7.4 Hz, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 3H), 1.38 (d, J=7.4 Hz, 3H), 1.04 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.94 (t, J=7.4 Hz, 3H).

10

Ejemplo 58**15 1-(5-((1R,2S)-2-(1H-tetrazol-5-il)ciclopropil)-3-butil-2-propoxifenil)-3-(p-tolil)urea racémico****20 58A: (1S,2R)-2-(3-((E)-but-2-en-1-il)-5-nitro-4-propoxifenil)-N-(2-cianoetil)ciclopropanocarboxamida racémico**

Una solución de ácido (1R,2S)-2-(3-((E)-but-2-en-1-il)-5-nitro-4-propoxifenil)ciclopropanocarboxílico racémico (intermediario del ejemplo 57) (1 g, 3.13 mmol) en DCM (9 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0.548 mL, 6.26 mmol) y DMF (2.425 μ l, 0.031 mmol), la mezcla de reacción se agitó a TA por 2 h. La LC-MS indicó terminación. Se concentró *in vacuo*, se secó bajo alto vacío por 1 h. A una solución de cloruro del ácido obtenida anteriormente en THF (9.00 mL) a 0 °C se agregó 3-aminopropionitrilo (0.263 g, 3.76 mmol) y TEA (1.309 mL, 9.39 mmol). La solución se agitó a TA por 12 h. La reacción se completó por LC-MS, después se agregó agua (20 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 58A (aceite amarillo ligero, 0.793 g, 2.135 mmol, 68.2 % de rendimiento) LC-MS Anal. Calc. para $C_{20}H_{25}N_3O_4$ 371.18, encontrado [M+H] 372.2. $T_r = 1.00$ min (Método B). 1H RMN (400MHz, CLOROFORMO- d) δ 7.52 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 1H), 6.69 - 6.50 (m, 1H), 5.63 - 5.42 (m, 2H), 3.94 - 3.77 (m, 2H), 3.49 - 3.33 (m, 3H), 3.31 - 3.20 (m, 1H), 2.50 - 2.20 (m, 3H), 2.05 - 1.90 (m, 1H), 1.79 (sxt, J=7.1 Hz, 2H), 1.72 - 1.58 (m, 4H), 1.32 (td, J=8.3, 5.2 Hz, 1H), 1.01 (t, J=7.4 Hz, 3H).

20

25

30

35 58B: 5-((1R,2S)-2-(1H-tetrazol-5-il)ciclopropil)-3-butil-2-propoxianilina racémico

Se mezclaron 58A (550 mg, 1.481 mmol), trifenilfosfina (1165 mg, 4.44 mmol), DIAD (0.864 mL, 4.44 mmol), azida de trimetilsililo (0.590 mL, 4.44 mmol) y THF (20 mL) y se agitó a TA bajo nitrógeno. Después de 48 h, la LC-MS indicó que la reacción se completó. El solvente y exceso azida de trimetilsililo se removieron cuidadosamente *in vacuo* detrás del escudo. El residuo se secó bajo vacío durante la noche y después se disolvió en THF (20 mL), después se agregó NaOH 1N acuoso (1.481 mL, 1.481 mmol). Después de la agitación a TA por 24 h, la reacción fue aproximadamente 40 % completada, después se agregó 0.5 equiv., de NaOH 1N acuoso adicional y se agitó a TA por otras 24 h. La LC-MS indicó que la reacción se completó, el solvente se removió *in vacuo*. La capa acuosa se acidificó con HCl 1N acuoso hasta pH= aprox. 2, después se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Los extractos

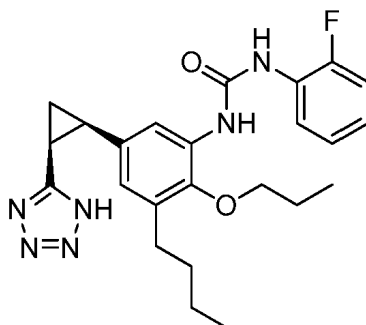
40

combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante HPLC preparativa dio 5-((1S,2R)-2-(3-((E)-but-2-en-1-il)-5-nitro-4-propoxifenil)ciclopropil)-1H-tetrazol (317 mg, 0.923 mmol, 62.3 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₁₇H₂₁N₅O₃ 343.16, encontrado [M+H] 344.1. T_r = 1.00 min (Método B). A una solución del compuesto nitro obtenido anteriormente (317 mg, 0.923 mmol) en MeOH (5

- 5 ml) se agregó 10 % de Pd en carbono (98 mg, 0.092 mmol). La mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (balón de hidrógeno) por 2 h. Después la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró para dar 58B (aceite amarillo, 255 mg, 0.808 mmol, 88 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₁₇H₂₅N₅O 315.21, encontrado [M+H] 316.2. T_r = 0.79 min (Método B).
- 10 Ejemplo 58. A una solución de 58B (30 mg, 0.095 mmol) en THF (1 mL) se agregó 1-isocianato-4-metilbenceno (0.0306 ml, 0.243 mmol). La solución se agitó a TA por 12 h. Después se concentró *in vacuo* y la purificación por HPLC preparativa dio el ejemplo 58 (14 mg, 0.031 mmol, 32.8 % de rendimiento). LC/MS, m/z 449.4(M+1). LC-MS Anal. Calc. para C₂₅H₃₂N₆O₂ 448.26, encontrado [M+H] 449.4. T_r = 1.06 min (Método B). ¹H RMN (500MHz, METANOL-d₄) δ 7.68 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.38 (d, J=2.0 Hz, 1H), 3.64 (d, J=5.0 Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.48 - 2.37 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.85 (d, J=6.9 Hz, 1H), 1.76 (d, J=6.9 Hz, 2H), 1.67 (d, J=5.9 Hz, 1H), 1.41 - 1.30 (m, 2H), 1.26 - 1.15 (m, 2H), 1.00 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.88 (t, J=7.4 Hz, 3H).

Ejemplo 59

- 20 **1-(5-((1R,2S)-2-(1H-tetrazol-5-il)ciclopropil)-3-butil-2-propoxifenil)-3-(2-fluorofenil)urea racémica**

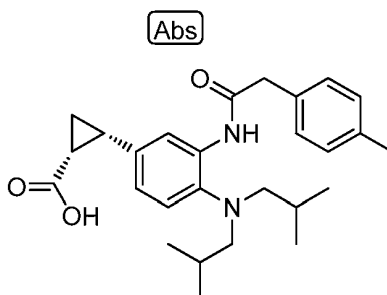


Se obtuvo el Ejemplo 59 siguiendo el mismo procedimiento como en el ejemplo 58 utilizando 2-fluorofenilisocianato.

25 LC-MS Anal. Calc. para C₂₄H₂₉N₆O₂ 452.23, encontrado [M+H] 453.4. T_r = 1.04 min (Método B). ¹H RMN (500MHz, METANOL-d₄) δ 8.15 - 8.04 (m, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 7.07 - 6.97 (m, 1H), 6.41 (d, J=2.0 Hz, 1H), 3.68 (d, J=3.0 Hz, 2H), 2.81 - 2.59 (m, 2H), 2.49 - 2.33 (m, 2H), 1.81 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.73 - 1.63 (m, 1H), 1.44 - 1.31 (m, 2H), 1.23 (s, 2H), 1.02 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.90 (t, J=7.4 Hz, 3H).

- 30 **Ejemplo 60**

ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(2-(p-tolil)acetamido)fenil)ciclopropancarboxílico

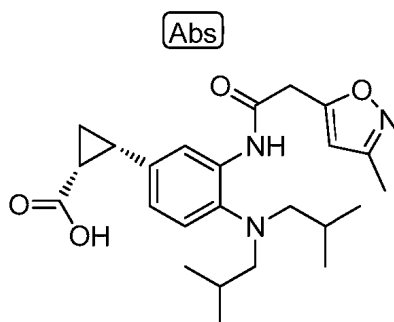


- 35 A una solución de 1H (22.0 mg, 0.0660 mmol) en DMF (1 mL) a TA se agregó ácido 2-(p-tolil)acético (19.9 mg, 0.132 mmol), seguido por EDC (25.4 mg, 0.132 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (20.3 mg, 0.132 mmol) y Base de Hunig (0.0350 mL, 0.199 mmol). La mezcla se agitó a TA por 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con NaOH 1N acuoso, HCl 1N acuoso, agua, salmuera, se secó sobre
- 40 MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 2-(4-(diisobutilamino)-3-(2-(p-tolil)acetamido)fenil)ciclopropancarboxilato de (1R,2S)-etilo (aceite incoloro, 16 mg, 0.662 mmol, 52 % de rendimiento). A un matraz que contiene éster obtenido anteriormente (16.0 mg, 0.0340 mmol) se agregó monohidrato hidróxido de litio (27.8 mg, 0.662 mmol), seguido por agua (0.300 mL) y MeOH (0.400 mL). La mezcla se agitó a 50 °C por 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y el pH se ajustó a aprox. 2, usando HCl 1N acuoso.

La fase acuosa después se extrajo con EtOAc (3x10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación mediante HPLC preparativa dio el ejemplo 60 (9.70 mg, 0.0220 mmol, 33.6 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₂₇H₃₆N₂O₃ 436.27, encontrado [M+H] 437.2, T_r = 3.02 min (Método G). ¹H RMN (500MHz, METANOL-d₄) δ 8.30 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.18 - 7.14 (m, J=7.9 Hz, 2H), 7.14 - 7.10 (m, J=7.9 Hz, 2H), 7.05 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.52 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.46 (d, J=7.4 Hz, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.61 - 1.48 (m, 3H), 1.29 (td, J=8.2, 5.0 Hz, 1H), 0.77 - 0.71 (m, 12H).

Ejemplo 61

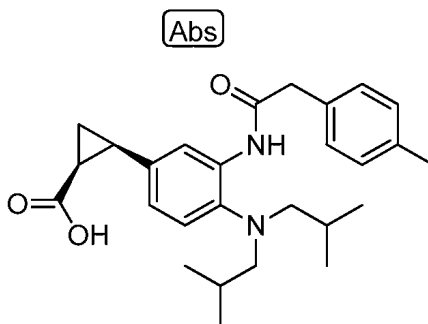
10 ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(2-(3-metilisoxazol-5-il)acetamido)fenil)ciclopropanocarboxílico



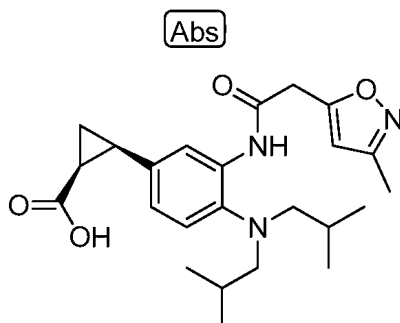
Se preparó el Ejemplo 61 siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 60 usando 1H y ácido 2-(3-metilisoxazol-5-il)acético. LC-MS Anal. Calc. para C₂₄H₃₃N₃O₄ 427.25, encontrado [M+H] 428.4, T_r = 3.80 min (Método G). ¹H RMN (500MHz, METANOL-d₄) δ 8.30 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.62 - 2.49 (m, 5H), 2.29 (s, 3H), 2.06 (ddd, J=9.2, 7.7, 5.4 Hz, 1H), 1.71 - 1.51 (m, 3H), 1.33 (td, J=8.2, 5.0 Hz, 1H), 0.94 - 0.79 (m, 12H).

20 Ejemplo 62

ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(2-(p-tolil)acetamido)fenil)ciclopropanocarboxílico



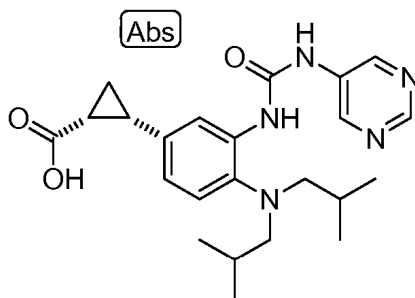
Se preparó el Ejemplo 62 siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 60 utilizando 1G y ácido 2-(p-tolil)acético. LC-MS Anal. Calc. para C₂₇H₃₆N₂O₃ 436.27, encontrado [M] 436.0, T_r = 2.96 min (Método G). ¹H RMN (500MHz, METANOL-d₄) δ 8.33 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 4H), 7.07 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.48 (d, J=7.4 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.66 - 1.48 (m, 3H), 1.32 (td, J=8.2, 5.0 Hz, 1H), 0.81 - 0.73 (m, 12H).

Ejemplo 63**ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(2-(3-metilisoxazol-5-il)acetamido)fenil)ciclopropanocarboxílico**

5

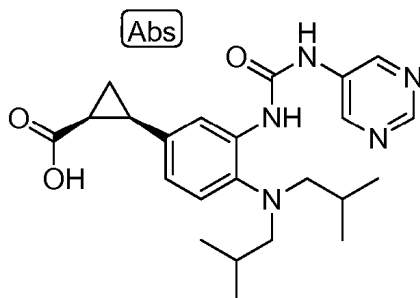
Se preparó el Ejemplo 63 siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 60 usando 1G y ácido 2-(3-metilisoxazol-5-il)acético. LC-MS Anal. Calc. para $C_{24}H_{33}N_3O_4$ 427.25, encontrado $[M+H]$ 427.5, $T_r = 1.53$ min (Método D). 1H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.65 (s, 1H), 7.37 - 7.08 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.20 (d, $J=6.4$ Hz, 4H), 2.63 (q, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.20 - 2.05 (m, 1H), 1.90 (dt, $J=13.4, 6.6$ Hz, 2H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.55 - 1.44 (m, 1H), 0.92 (d, $J=6.6$ Hz, 12H).

10

Ejemplo 6415 **ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(pirimidin-5-il)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico**

20

El Ejemplo 64 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 29 usando 1H y 5-aminopirimidina. LC-MS Anal. Calc. para $C_{23}H_{31}N_5O_3$ 425.24, encontrado $[M+H]$ 426.3, $T_r = 1.85$ min (Método E). 1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J=8.2, 1.7$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J=6.7, 1.2$ Hz, 4H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.62 (dquin, $J=13.4, 6.7$ Hz, 2H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 1.25 (td, $J=7.9, 4.5$ Hz, 1H), 0.85 (dd, $J=6.4, 3.0$ Hz, 12H).

25 **Ejemplo 65****ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(pirimidin-5-il)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico**

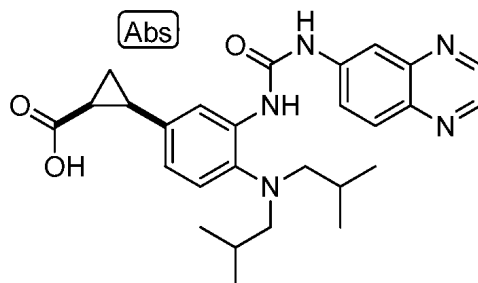
30

El Ejemplo 65 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 29 usando el 1G y 5-aminopirimidina. LC-MS Anal. Calc. para $C_{23}H_{31}N_5O_3$ 425.24, encontrado $[M+H]$ 426.3, $T_r = 1.76$ min (Método E). 1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J=8.2, 1.7$ Hz, 1H), 2.66 (d, $J=6.9$ Hz, 4H), 2.06 - 1.92 (m, 1H), 1.72 - 1.54 (m, 2H), 1.49 - 1.35 (m, 1H), 1.32 - 1.19

(m, 1H), 0.85 (dd, J=6.7, 3.2 Hz, 12H).

Ejemplo 66

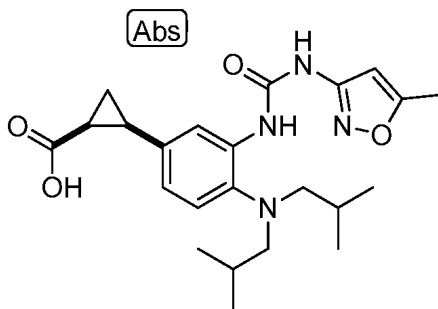
5 ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(quinoxalin-6-il)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico



10 El Ejemplo 66 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 29 usando 1G y quinoxalin-6-amina. Anal. Calc. para $C_{27}H_{33}N_5O_3$ 475.26, encontrado $[M+H]$ 476.4, $T_r = 1.40$ min (Método C). 1H RMN (500MHz, METANOL- d_4) δ 8.78 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.71 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.09 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 2.66 (d, J=6.9 Hz, 4H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 1.73 (dq, J=13.4, 6.8 Hz, 2H), 1.65 (dt, J=7.4, 5.2 Hz, 1H), 1.35 (td, J=8.2, 5.0 Hz, 1H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 12H).

15 Ejemplo 67

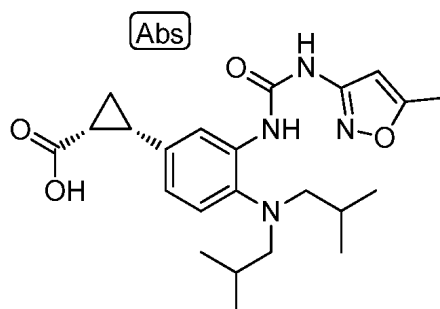
ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico



20 El Ejemplo 67 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 29 usando 1G y 5-metilisoxazol-3-amina. Anal. Calc. para $C_{23}H_{32}N_4O_4$ 428.24, encontrado $[M+H]$ 429.4, $T_r = 1.54$ min (Método C). 1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.53 (br. s., 1H), 7.93 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.84 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 2.64 (dd, J=6.9, 1.5 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.61 (dt, J=13.4, 6.7 Hz, 2H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.24 (td, J=8.2, 4.5 Hz, 1H), 0.83 (dd, J=6.4, 2.5 Hz, 12H).

Ejemplo 68

30 ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico



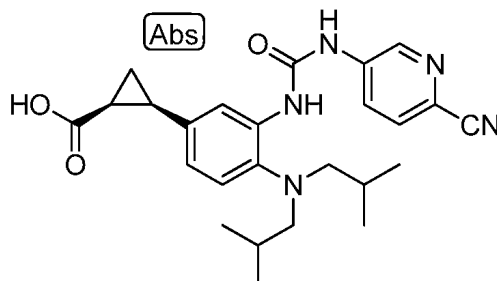
El Ejemplo 68 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 29 usando 1H y 5-metilisoxazol-3-amina. Anal. Calc. para $C_{23}H_{32}N_4O_4$ 428.24, encontrado $[M+H]$ 429.5, $T_r = 2.02$ min (Método E). 1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (br s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.09 (dd, J=8.4, 3.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.45 (br s, 1H),

2.63 (d, J=5.4 Hz, 4H), 2.36 (app d, J=3.0 Hz, 3H), 1.94 (d, J=7.4 Hz, 1H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.35 (br s, 1H), 1.24 - 1.16 (m, 1H), 0.97 - 0.70 (m, 12H).

Ejemplo 69

5

ácido (1S,2R)-2-(3-(3-(6-cianopiridin-3-il)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropanocarboxílico

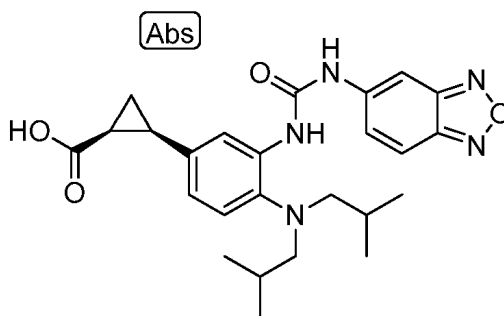


- 10 El Ejemplo 69 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 29 usando 1G excepto por usar el siguiente método de formación de urea: En un vial de muestra dram equipado con una barra agitadora se colocó el enantiómero de II (0.02 g, 0.060 mmol) y TEA (0.084 ml, 0.602 mmol). A esta solución agitada se agregó 5-isocianatopicolinonitrilo (0.026 g, 0.180 mmol) como una suspensión en THF (0.7 mL) y DCM (0.7 mL), y la reacción se agitó por 30 min a TA. La mezcla de reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 1 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron bajo una corriente de nitrógeno para dar 2-(3-(3-(6-cianopiridin-3-il)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropanocarboxilato de (1S,2R)-etilo. Se disolvió 2-(3-(3-(6-cianopiridin-3-il)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropanocarboxilato de (1S,2R)-etilo en THF (0.626 ml) y MeOH (0.626 ml). Se agregó hidróxido de litio (0.60 mmol, 0.3 mL) como una solución acuosa 2N y la mezcla se agitó durante la noche a TA, después se calentó a 40°C por 5.5 h. La reacción se enfrió a TA y el producto crudo se ajustó a pH neutral con HCl/dioxano, después se secó bajo una corriente de nitrógeno. La purificación por HPLC preparativa dio el ejemplo 69 (7.2 mg, 0.015 mmol, 25 %). Anal. Calc. para C₂₅H₃₁N₅O₃ 449.24, encontrado [M+H] 450.4, T_r = 3.87 min (Método F). ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.29 (br. s, 1H), 8.77 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.23 - 8.18 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 2.66 (dd, J=6.7, 2.2 Hz, 4H), 2.04 - 1.87 (m, 1H), 1.61 (dquin, J=13.2, 6.6 Hz, 2H), 1.42 - 1.35 (m, 1H), 1.24 (td, J=7.9, 4.5 Hz, 1H), 0.84 (dd, J=6.4, 3.5 Hz, 12H).

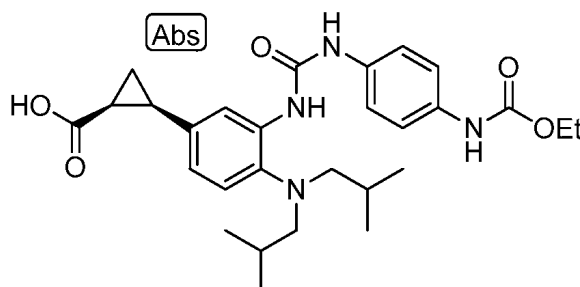
Ejemplo 70

30

ácido (1S,2R)-2-(3-(3-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropanocarboxílico



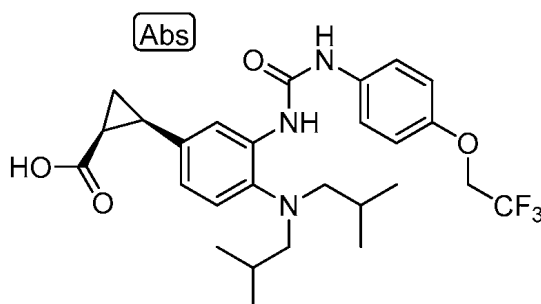
- El Ejemplo 70 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 29 usando 1G y benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-amina. Anal. Calc. para C₂₃H₃₂N₄O₄ 428.24, encontrado [M+H] 429.2, T_r = 2.39 min (Método D). ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.37 (br s, 1H), 8.24 (br. s., 1H), 8.20 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, J=9.9, 4.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.48 (dd, J=9.9, 3.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.2, 3.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J=7.9 Hz, 1H), 2.89 (d, J=4.5 Hz, 2H), 2.73 (d, J=4.5 Hz, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.85 (br s, 1H), 1.69 - 1.55 (m, 2H), 1.38 (br, s, 1H), 1.22 (dd, J=7.7, 4.2 Hz, 1H), 0.90 - 0.77 (m, 12H).

Ejemplo 71**ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(4-((etoxicarbonil)amino)fenil)ureido)fenil)ciclopropan carboxílico**

5

El Ejemplo 71 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 29 usando 1G y (4-aminofenil)carbamato de etilo. Anal. Calc. para $C_{28}H_{38}N_4O_5$ 510.28, encontrado $[M+H]$ 511.1, $T_r = 1.62$ min (Método L). 1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (br s, 1H), 9.31 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.37 (br s, 4H), 7.08 (dd, $J=8.2, 3.2$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.11 (qd, $J=6.9, 3.5$ Hz, 2H), 2.89 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 2.62 (d, $J=5.9$ Hz, 4H), 1.97 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 1.68 - 1.51 (m, 2H), 1.38 (br s, 1H), 1.24 (td, $J=6.9, 3.5$ Hz, 3H), 0.90 - 0.78 (m, 12H).

10

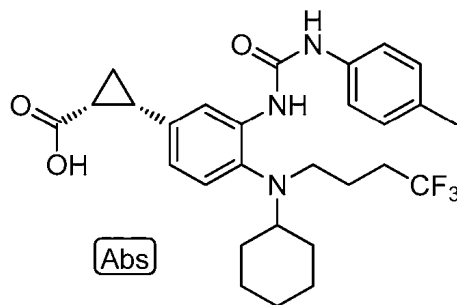
Ejemplo 72**ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)ureido)fenil)ciclopropan carboxílico**

15

El Ejemplo 72 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 29 usando 1G y 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)anilina en la formación de urea. Anal. Calc. para $C_{27}H_{34}F_3N_3O_4$ 521.25, encontrado $[M+H]$ 522.1, $T_r = 1.81$ min (Método L). 1H RMN (500MHz, METANOL- d_4) δ 7.90 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.39 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.99 - 6.89 (app m, 3H), 4.41 (q, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.6 (d, $J=6.9, 4H$), 2.06 (ddd, $J=9.2, 7.7, 5.9$ Hz, 1H), 1.74 - 1.57 (app m, 3H), 1.33 (td, $J=8.2, 5.0$ Hz, 1H), 0.86 (d, $J=6.4$ Hz, 12H).

20

25

Ejemplo 73**ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluorobutil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropan carboxílico**

30

73A. N-ciclohexil-4,4,4-trifluorobutanamida

En un matraz de fondo redondo de 100 ml con barra agitadora, se colocó ciclohexanamina (2.096 ml, 18.30 mmol) y ácido 4,4,4-trifluorobutanoico (2 g, 14.08 mmol) en DMF (15.64 ml). Se agregaron trietilamina (3.92 ml, 28.2 mmol) y BOP (6.85 g, 15.48 mmol) y la solución clara, marrón se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se

35

diluyó con 20 mL de agua y se formó un precipitado blanco después de la agitación. Lo precipitado se filtró y se lavó con agua (3 x 10 mL). Lo sólido se secó bajo presión reducida para dar 73A (sólido blanco, 2.994 g, 12.74 mmol, 91 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para $C_{10}H_{16}F_3NO$ 223.12, encontrado [M+H] 224.3. $T_r = 2.99$ min (Método F). 1H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 5.30 (br s, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 1H), 2.56 - 2.42 (m, 2H), 2.41 - 2.33 (m, 2H), 1.98 - 1.85 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.46 - 1.29 (m, 3H), 1.25 - 1.00 (m, 3H).

73B. N-(4,4,4-trifluorobutil)ciclohexilamina

En un matraz de fondo redondo de 100 ml con barra agitadora, se colocó hidruro de litio aluminio (26.8 ml, 26.8 mmol) como una solución 1M en THF. Se agregó 73A (2.994 g, 13.41 mmol) en porciones y se instaló un condensador a reflujo. El aparato se evacuó y se relleno nuevamente con nitrógeno tres veces, después la mezcla de reacción se agitó a reflujo en un baño de aceite. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, después se enfrió en un baño de hielo. Un mL de se agregó agua por goteo con agitación, seguido por 1 mL de 15 % de solución de NaOH, seguido por 3 mL de agua. Se agregó THF adicional para ayudar a la agitación y se agregó $MgSO_4$ anhidro. La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 73B (aceite incoloro, 2.49 g, 11.9 mmol, 89 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para $C_{10}H_{18}F_3N$ 209.14, encontrado [M+H] 210.2. $T_r = 0.58$ min (Método D). 1H RMN (400MHz, DMSO-de) δ 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.32 (br s, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 2.37 - 2.20 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.62 - 1.51 (m, 3H), 1.29 - 1.10 (m, 3H), 1.07 - 0.90 (m, 2H).

73C. 4-bromo-N-ciclohexil-2-nitro-N-(4,4,4-trifluorobutil)anilina

Una solución pura de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzoceno (0.061 ml, 0.500 mmol) y 73B (0.115 g, 0.550 mmol) se calentó a 130 °C por 2 h, después se dejó enfriar a TA. La purificación por cromatografía instantánea dio 73 C (aceite anaranjado, 0.113 g, 0.193 mmol, 39 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para $C_{16}H_{20}BrF_3N_2O_2$ 408.07, encontrado [M+H] 409.1. $T_r = 2.14$ min (Método C). 1H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.77 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.15 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.82 (tt, J=11.4, 3.3 Hz, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 4H), 1.67 - 1.55 (m, 3H), 1.40 - 1.25 (m, 2H), 1.25 - 1.12 (m, 2H), 1.10 - 0.97 (m, 1H).

73D. N-ciclohexil-4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-nitro-N-(4,4,4-trifluorobutil)anilina

En un vial de muestra de dos dram con barra agitadora, se colocó acetato de potasio (0.432 g, 4.40 mmol), 2-(2,2-dimetil-1,3,5-dioxaborinan-5-il)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (0.431 g, 1.906 mmol), 73C (0.600 g, 1.466 mmol) y $PdCl_2(dppf)$ (0.032 g, 0.044 mmol). El vial se evacuó y se relleno con nitrógeno (3x), después se agregó DMSO (2.094 ml). La mezcla de reacción se roció con nitrógeno por 20 min. La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche, después se enfrió a TA. La reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (4 x 10 mL). La capa orgánica separada se lavó con agua, después salmuera y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. Los orgánicos secos se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se disolvió en una cantidad mínima de DCM y se purificó por cromatografía instantánea para dar 73D (aceite anaranjado, 0.55 g, 1.24 mmol, 75 % de rendimiento). Anal. Calc. para $C_{21}H_{30}BF_3N_2O_4$ 442.23, encontrado [M+H] 375.4 (masa de ácido borónico), $T_r = 2.84$ min (Método F). 1H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.04 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 4H), 3.20 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.89 (tt, J=11.5, 3.3 Hz, 1H), 2.23 - 2.07 (m, 2H), 1.86 - 1.70 (m, 4H), 1.69 - 1.52 (m, 3H), 1.41 - 1.12 (m, 5H), 1.01 (s, 6H).

73E. 2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluorobutil)amino)-3-nitrofenil)ciclopropancarboxilato de (1R,2S)-etilo

Un vial de muestra de dos dram equipado con una barra agitadora y tapón de alivio de presión, se cargó con 73D (0.370 g, 0.837 mmol), 2-yodociclopropancarboxilato de (1S,2S)-etilo (0.241 g, 1.004 mmol), el cual se obtuvo a través de resolución quiral siguiendo el procedimiento en Organic Process Research & Development 2004, 8, 353-359, carbonato de cesio (0.572 g, 1.757 mmol), y $PdCl_2(dppf)$ (0.122 g, 0.167 mmol). El vial se evacuó y se relleno con nitrógeno (3X), después se agregaron dioxano (2.145 ml) y agua (1.073 ml). La mezcla de reacción se roció con nitrógeno por 15 min, después se calentó a 85 °C por 24 h. El vial se dejó enfriar a TA, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea dio 73E (aceite anaranjado, 0.137 g, 0.310 mmol, 37 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para $C_{22}H_{29}F_3N_2O_4$ 442.21, encontrado [M+H] 443.3, $T_r = 2.99$ min (Método F). 1H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.53 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.90 (qd, J=7.1, 0.9 Hz, 2H), 3.14 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.51 (q, J=8.6 Hz, 1H), 2.21 - 2.03 (m, 3H), 1.84 - 1.64 (m, 5H), 1.62 - 1.51 (m, 3H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.32 - 1.23 (m, 2H), 1.23 - 1.10 (m, 2H), 1.09 - 0.99 (m, 1H), 0.96 (t, J=7.2 Hz, 3H).

73F. 2-(3-amino-4-(ciclohexil(4,4,4-trifluorobutil)amino)fenil)ciclopropancarboxilato de (1R,2S)-etilo

En un matraz de fondo redondo de 10 ml con barra agitadora, se colocó cloruro de amonio (0.099 g, 1.858 mmol) y agua (0.194 ml). La mezcla se agitó para disolver el cloruro de amonio, después se agregó 73E (0.137 g, 0.310 mmol) como una solución en etanol (1.355 ml). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se agregó hojuela de zinc (0.162 g, 2.477 mmol) en una porción. La reacción se dejó calentar a TA. Después de 10 min, la mezcla de reacción se filtró a través de celite envasado y se concentró bajo presión reducida. La purificación

mediante cromatografía instantánea dio 73F (aceite rosa, 0.070 g, 0.172 mmol, 55 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para $C_{22}H_{31}F_3N_2O_2$ 412.23, encontrado $[M+H]$ 413.3, $T_r = 2.42$ min (Método F). 1H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 6.91 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J=8.1, 1.5$ Hz, 1H), 3.98 (br. s., 2H), 3.92 - 3.77 (m, 2H), 3.02 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.47 (q, $J=8.7$ Hz, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 3H), 1.82 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 1.73 (d, $J=12.5$ Hz, 2H), 1.65 (dt, $J=7.3, 5.4$ Hz, 1H), 1.58 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 1.54 - 1.45 (m, 2H), 1.35 - 1.11 (m, 5H), 1.06 (tt, $J=12.2, 3.1$ Hz, 1H), 0.90 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

73G. ácido (1R,2S)-2-(3-amino-4-(ciclohexil(4,4,4-trifluorobutil)amino) fenil)ciclopropancarboxílico

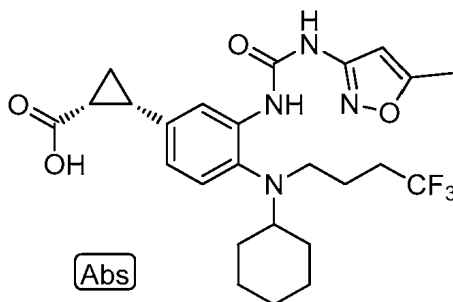
En un vial de muestra de un dram con barra agitadora se colocó LiOH (41.2 mg, 1.719 mmol) y agua (172 μ l). La mezcla se agitó para disolver el LiOH, después se agregó 73F (70.9 mg, 0.172 mmol) como una solución en MeOH (172 μ l) y THF (86 μ l). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C por 3 h, se agitó a TA por 3 días, y a 35 °C por 18 h. La reacción se neutralizó con HCl 4N en dioxano (430 μ l, 1.719 mmol) y se concentró bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó agua y el producto crudo se aisló por extracción con EtOAc (5 x 1 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron bajo una corriente de nitrógeno para dar 73G (sólido marrón, 0.065 g, 0.169 mmol, 98 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para $C_{20}H_{27}F_3N_2O_2$ 384.20, encontrado $[M+H]$ 385.4, $T_r = 0.77$ min (Método D).

Ejemplo 73. ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluorobutil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico

En un vial de muestra de un dram equipado con una barra agitadora se colocó 73G (25 mg, 0.065 mmol) y THF (0.5 mL). Después se agregó 1-isocianato-4-metilbenceno (0.014 mL, 0.111 mmol) a la solución agitada y la mezcla se agitó a 50°C. Después de 10 min, la mezcla se secó bajo una corriente de nitrógeno y la purificación mediante HPLC preparativa dio el ejemplo 73 (21.4 mg, 0.041 mmol, 62.9 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para $C_{28}H_{34}F_3N_3O_3$ 517.26, encontrado $[M+H]$ 518.3, $T_r = 2.61$ min (Método F). 1H RMN (500MHz, METANOL-d₄:CLOROFORMO-d) δ 8.09 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J=8.2, 1.7$ Hz, 1H), 2.99 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.58 (q, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.11 - 1.95 (m, 3H), 1.69 (d, $J=12.4$ Hz, 4H), 1.66 - 1.61 (m, 1H), 1.57 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 1.46 (quin, $J=7.7$ Hz, 2H), 1.33 (td, $J=8.2, 5.0$ Hz, 1H), 1.18 - 1.08 (m, 4H), 1.08 - 0.99 (m, 1H).

Ejemplo 74

ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluorobutil)amino)-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico



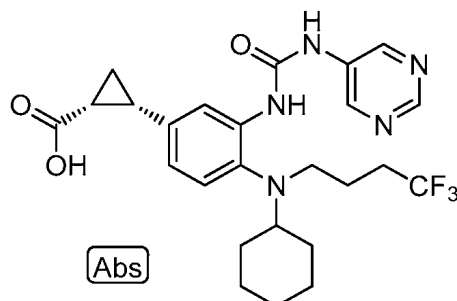
74A. (5-metilisoxazol-3-il)carbamato de 4-nitrofenilo

En un vial de muestra de un dram con barra agitadora, se colocó 5-metilisoxazol-3-amina (10.20 mg, 0.104 mmol) en THF (0.520 ml). A esta solución agitada se agregó carbonocloridato 4-nitrofenilo (0.023 g, 0.114 mmol) y la mezcla se agitó a TA por 20 min. El producto crudo (suspensión blanca) se usó sin purificación. LC-MS Anal. Calc. para $C_{11}H_9N_3O_5$ 263.05, encontrado $[M+H]$ 264.2, $T_r = 2.08$ min (Método F).

Ejemplo 74. El Ejemplo 74 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 1 con excepción de la etapa de formación de urea: se agregó 73G (22 mg, 0.057 mmol) a una suspensión agitada de 74A (15.06 mg, 0.057 mmol) en THF (0.5 mL). Se agregó trietilamina (0.024 mL, 0.172 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C mientras se agita. Después de 10 minutos de agitación, la mezcla se secó bajo una corriente de nitrógeno y se purificó por HPLC preparativa para dar el Ejemplo 74 (11.6 mg, 0.022 mmol, 37.9 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para $C_{25}H_{31}F_3N_4O_4$ 508.23, encontrado $[M+H]$ 509.4, $T_r = 0.96$ min (Método D). 1H RMN (500MHz, METANOL-d₄:CLOROFORMO-d) δ 8.17 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.11 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.21 (br. s., 1H), 3.08 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.60 (q, $J=8.6$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.19 - 2.02 (m, 3H), 1.90 (d, $J=10.4$ Hz, 2H), 1.72 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 1.66 (dt, $J=7.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.57 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 1.54 - 1.46 (m, 2H), 1.35 (td, $J=8.2, 5.0$ Hz, 1H), 1.30 - 1.11 (m, 4H), 1.10-1.05 (m, 1H).

Ejemplo 75

ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluorobutil)amino)-3-(3-pirimidin-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico



5

75A. 2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluorobutil)amino)-3-(3-(pirimidin-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxilato de (1R,2S)-etilo

10 En un vial de muestra de un dram con barra agitadora se colocó 73F (53.3 mg, 0.129 mmol) y THF (1988 μ l). A esta solución agitada se agregó carbonocloridato de 4-nitrofenilo (27.3 mg, 0.136 mmol). La reacción se agitó a TA por 30 min. Se agregaron pirimidin-5-amina (36.9 mg, 0.388 mmol) y trietilamina (54.0 μ l, 0.388 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C. Después de 17 h, la reacción se enfrió a TA, después se secó bajo una corriente de nitrógeno. Lo concentrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 75 A. El producto crudo se usó directamente en el procedimiento subsecuente. Anal. Calc. para C₂₇H₃₄F₃N₅O₃ 533.26, encontrado [M+H] 534.4, T_r = 2.15 min (Método E).

20 75. En un vial de muestra de un dram con barra agitadora, se colocó LiOH (30.9 mg, 1.290 mmol) y agua (129 μ l). La mezcla se agitó hasta que todo el LiOH se disolvió, después se agregó 75A (68.8 mg, 0.129 mmol) como una solución en MeOH (129 μ l) y THF (64.5 μ l). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C y se monitoreó por LCMS. Después de 3h, la reacción se neutralizó con HCl 4N en dioxano (323 μ l, 1.290 mmol) y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc hasta que no se observó material en la capa de agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron bajo una corriente de nitrógeno, después se purificó por HPLC preparativa para dar el

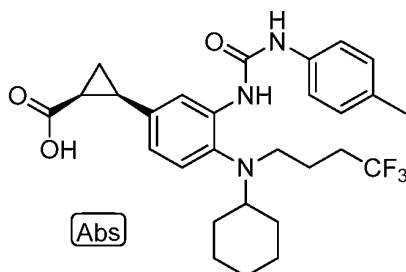
25 Ejemplo 75 (0.011 g, 0.021 mmol, 16.53 % de rendimiento por dos etapas). LC-MS Anal. Calc. para C₂₅H₃₀F₃N₅O₃ 505.23, encontrado [M+H] 506.4, T_r = 0.89 min (Método D). ¹H RMN (500MHz, METANOL-d₄:CLOROFORMO-d) δ 9.04 (br. s., 1H), 8.83 (br. s., 1H), 8.11 (br. s., 1H), 7.62 (s, 1H), 7.12 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.35 (br. s., 1H), 3.08 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.71 (aparente br. s., 1H), 2.66 - 2.54 (m, 1H), 2.18 - 1.99 (m, 3H), 1.91 (br. s., 2H), 1.75 (d, J=9.4 Hz, 2H), 1.66 (br. s., 1H), 1.60 (d, J=12.4 Hz, 1H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.30 - 1.14 (m, 4H), 1.11-1.04 (m, 1H).

30

Ejemplo 76

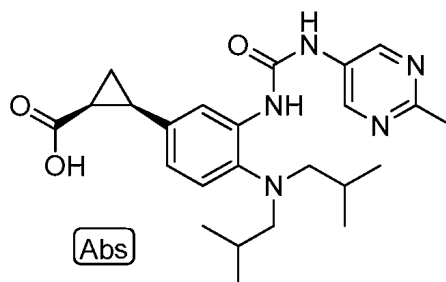
ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluorobutil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico

35



El Ejemplo 76 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 75 usando el enantiómero de 73F y la amina correspondiente. LC-MS Anal. Calc. para C₂₈H₃₄F₃N₃O₃ 517.26, encontrado [M+H] 518.3, T_r = 1.70 min (Método C).

40 ¹H RMN (500MHz, METANOL-d₄:CLOROFORMO-d) δ 8.09 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.03 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 2.97 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.66 - 2.51 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.11 - 1.91 (m, 3H), 1.76 - 1.60 (m, 5H), 1.56 (d, J=12.4 Hz, 1H), 1.44 (quin, J=7.4 Hz, 2H), 1.33 (td, J=8.2, 5.0 Hz, 1H), 1.21 - 0.96 (m, 5H).

Ejemplo 77**ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(2-metilpirimidin-5-il)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico**

5

77A. 2-metilpirimidin-5-amina

Una solución de 4,6-dicloro-2-metilpirimidin-5-amina (2 g, 11.23 mmol) en éter etílico (93 ml) se trató con hidróxido de sodio (7.37 g, 184 mmol) en agua (22.05 ml) y 10 % de paladio en carbono (0.161 g, 1.517 mmol). La mezcla se sacudió a TA en un agitador Parr bajo 3.53 kgf/cm² (50 psi) de H₂ gas por 22 h. La reacción se filtró a través de Celite y la torta filtrada se lavó con DCM. El solvente de lo filtrado se evaporó para dar un residuo amarillo. La suspensión se re-disolvió en DCM y agua. La capa acuosa se neutralizó a aproximadamente pH 6 con HCl 4N, después se extrajo con DCM (3X). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un residuo amarillo. La fase acuosa todavía contiene el producto, entonces el agua se evaporó para dar un sólido amarillo. Lo sólido se recuperó en MeOH y DCM y se filtró para remover todas las sales. Lo filtrado se evaporó para dar un residuo amarillo. Un total de dos cultivos se obtuvieron - uno de la extracción y uno de la capa acuosa. Cada cultivo se purificó por cromatografía instantánea y se combinó para dar 77A (sólido blancuzco, 0.968 g, 8.87 mmol, 79 % de rendimiento). ¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.14 (s, 2H), 3.60 (br. s., 2H), 2.61 (s, 3H).

20

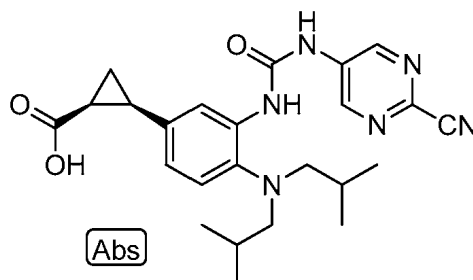
77. El Ejemplo 77 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 1, Método B, usando el enantiómero de II, excepto por la formación de urea e hidrólisis: A una solución del enantiómero de II (0.0255 g, 0.077 mmol) en THF (1.180 ml) se agregó carbonocloridato de 4-nitrofenilo (0.017 g, 0.084 mmol). La reacción se agitó a TA por 30 min. A esta mezcla de reacción se agregaron 77A (0.025 g, 0.230 mmol) y trietilamina (0.032 ml, 0.230 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante la noche, después se dejó enfriar a TA. La reacción se diluyó con H₂O y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar 2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(2-metilpirimidin-5-il)ureido)fenil)ciclopropanocarboxilato de (1S,2R)-etilo como un residuo amarillo. El producto crudo se usó en el procedimiento subsecuente. LC-MS Anal. Calc. para C₂₆H₃₇N₅O₃ 467.29, encontrado [M+H] 468.3, T_r = 1.75 min (Método C). A una solución de 2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(2-metilpirimidin-5-il)ureido)fenil)ciclopropanocarboxilato de (1S,2R)-etilo (0.036 g, 0.077 mmol) en tetrahydrofurano (0.171 ml) y MeOH (0.086 ml) se agregó solución acuosa de hidróxido de litio 1.5M (0.513 ml, 0.770 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C por 16 h. La reacción se neutralizó con HCl 1N (0.77 mL) y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Las fases orgánicas se combinaron y el solvente se evaporó para dar el producto crudo como un residuo amarillo. La purificación por HPLC preparativa dio el ejemplo 77 (0.017 g, 0.038 mmol, 50 %). LC-MS Anal. Calc. para C₂₄H₃₃N₅O₃ 439.26, encontrado [M+H] 440.2, T_r = 1.31 min (Método C). ¹H RMN (500MHz, METANOL-d₄:CLOROFORMO-d) δ 8.89 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.10 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 2.69 - 2.63 (m, 6H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.77 - 1.60 (m, 3H), 1.35 (td, J=8.2, 5.0 Hz, 1H), 0.90 (d, J=6.9 Hz, 12H).

35

40

Ejemplo 78**ácido (1S,2R)-2-(3-(3-(2-cianopirimidin-5-il)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropanocarboxílico**

45



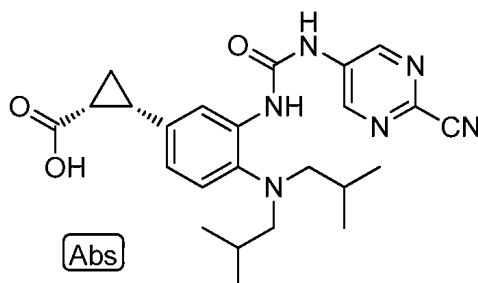
78A. 5-Isocianatopirimidin-2-carbonitrilo

En un vial de escintilación de 25 ml equipado con una barra agitadora se colocó carbonato de sodio (0.212 g, 1.998 mmol) en DCM (2.69 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C mientras se agita y se agregó fósgeno (0.394 ml, 0.549 mmol) como 15 % de una solución en tolueno. Se agregó por goteo 5-Aminopirimidin-2-carbonitrilo (0.060 g, 0.500 mmol) durante 5 min, como una solución en THF (2.69 ml). Después de la adición, la reacción se agitó a 0 °C por 10 min, después se dejó calentar a TA. Después de 1h, la reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y se usó sin purificación.

10 78B. ácido (1S,2R)-2-(3-amino-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropanocarboxílico

A una solución de 1G (0.085 g, 0.256 mmol) en tetrahidrofurano (0.568 ml) y MeOH (0.284 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio (1.704 ml, 2.56 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche y la reacción se dejó enfriar a TA. La reacción se neutralizó con HCl 1N (2.56 mL) y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (9X). Las fases orgánicas se combinaron y el solvente se evaporó para dar 78B (aceite marrón, 0.078 g, 0.254 mmol, 99 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₁₈H₂₈N₂O₂ 304.22, encontrado [M+H] 305.2, T_r = 1.43 min (Método C). ¹H RMN (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 6.93 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.69 - 6.54 (m, 2H), 2.67 (d, J=7.0 Hz, 4H), 2.50 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.02 -1.91 (m, 1H), 1.76 (dquin, J=13.4, 6.7 Hz, 2H), 1.56 (dt, J=7.5, 5.4 Hz, 1H), 1.33 - 1.29 (m, 1H), 0.89 (d, J=6.6 Hz, 12H).

78. A un vial cargado con 78B (0.023 g, 0.076 mmol) se agregó 78A (2.437 ml, 0.227 mmol) como una solución 0.093 M en DCM y THF seguido por trietilamina (0.105 ml, 0.756 mmol). La reacción se dejó agitar a TA durante la noche. La reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Las fases orgánicas se combinaron y el solvente se evaporó para dar el producto crudo como un residuo amarillo. La purificación por HPLC preparativa dio el ejemplo 78 (0.014 g, 0.30 mmol, 39 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₂₄H₃₀N₆O₃ 450.24, encontrado [M+H] 451.2, T_r = 1.49 min (Método C). ¹H RMN (500MHz, METANOL-d₄: CLOROFORMO-d) δ 9.12 (s, 2H), 8.02 - 7.89 (m, 1H), 7.12 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 2.66 (d, J=7.4 Hz, 4H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.14 -2.02 (m, 1H), 1.71 (dt, J=13.4, 6.7 Hz, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.35 (td, J=8.2, 5.0 Hz, 1H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 12H).

Ejemplo 79**ácido (1R,2S)-2-(3-(3-(2-cianopirimidin-5-il)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropanocarboxílico****79A. 2-(4-(diisobutilamino)-3-nitrofenil) ciclopropanocarboxilato de (1R,2S)-etilo**

A una solución de 1G (9.0 g, 24.84 mmol) en dioxano (50.2 ml) en un tubo de presión se agregó carbonato de cesio (17.81 g, 54.7 mmol), seguido por agua (25.09 ml) y 2-yodociclopropanocarboxilato de (1S,2S)-etilo (5.96 g, 24.84 mmol), el cual se obtuvo a través de resolución quiral siguiendo el procedimiento en Organic Process Research & Development 2004, 8, 353-359. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla por 20 minutos seguido por adición de aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2.029 g, 2.484 mmol). El salpicado continuó por otros 10 minutos y después el tubo de presión se tapó. La mezcla se calentó a 85°C por 17 horas y después se enfrió a TA. Después del enfriamiento a TA, la mezcla se diluyó con EtOAc y salmuera y después se extrajo tres veces con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo como un aceite marrón. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 79A (aceite anaranjado, 4.54 g, 12.4 mmol, 50 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₂₀H₃₀N₂O₄ 362.22, encontrado [M+H] 363.3, T_r = 1.22 min (Método D). ¹H RMN (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.64 (dd, J=2.2, 0.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.05 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.01 - 3.84 (m, 2H), 2.91 (d, J=7.3 Hz, 4H), 2.51 (q, J=8.6 Hz, 1H), 2.09 (ddd, J=9.1, 8.0, 5.6 Hz, 1H), 1.98 - 1.82 (m, 2H), 1.70 (dt, J=7.4, 5.4 Hz, 1H), 1.36 (ddd, J=8.7, 8.0, 5.3 Hz, 1H), 1.02 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 12H).

79B. 2-(3-amino-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropanocarboxilato de (1R,2S)-etilo

A una solución de 79A (0.580 g, 1.600 mmol) en acetato de etilo (16.00 ml) se agregó paladio en carbono (0.170 g, 0.160 mmol). El matraz se evacuó al vacío y relleno nuevamente dos veces con H₂ de un balón. La reacción se agitó

a TA por 1.5 h. La reacción se filtró a través de Celite y la torta filtrada se lavó con DCM. El solvente se evaporó y la purificación mediante cromatografía instantánea dio 79B (aceite marrón, 0.308 g, 0.917 mmol, 57 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para $C_{20}H_{32}N_2O_2$ 332.48, encontrado 333.3, $T_r = 1.86$ min (Método C). 1H RMN (500MHz, CLOROFORMO- d) δ 6.94 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.73 - 6.51 (m, 2H), 4.07 (br. s., 2H), 3.87 (qd, $J=7.1$, 0.8 Hz, 2H), 2.56 (d, $J=7.3$ Hz, 4H), 2.47 (q, $J=8.6$ Hz, 1H), 2.00 (ddd, $J=9.3$, 7.8, 5.6 Hz, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.29 - 1.19 (m, 1H), 0.92 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.88 (dd, $J=6.6$, 0.9 Hz, 12H).

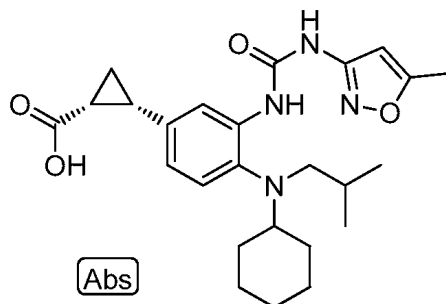
79C. ácido (1R,2S)-2-(3-amino-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropanocarboxílico

A una solución de 79B (0.0308 g, 0.093 mmol) en tetrahidrofurano (0.206 ml) y MeOH (0.103 ml) se agregó solución acuosa de hidróxido de litio 1.5 M (0.618 ml, 0.926 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a TA. La reacción se neutralizó con HCl 1N (0.93 mL) y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (9X). Las fases orgánicas se combinaron y el solvente se evaporó para dar 79C (aceite rosa, 0.027 g, 0.086 mmol, 93 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para $C_{18}H_{28}N_2O_4$ 304.22, encontrado $[M+H]$ 305.2, $T_r = 1.51$ min (Método C). 1H RMN (500MHz, CLOROFORMO- d) δ 6.94 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.72 - 6.55 (m, 2H), 2.66 (d, $J=7.0$ Hz, 4H), 2.57 - 2.41 (m, 1H), 2.05 - 1.89 (m, 1H), 1.77 (dquin, $J=13.4$, 6.7 Hz, 2H), 1.57 (dt, $J=7.5$, 5.4 Hz, 1H), 1.35 - 1.23 (m, 1H), 0.90 (d, $J=6.6$ Hz, 12H).

79. A un vial cargado con 79C (0.0265 g, 0.087 mmol) se agregó 78A (1.729 ml, 0.261 mmol) como una solución 1.7 M en DCM y THF seguido por trietilamina (0.121 ml, 0.870 mmol). La reacción se dejó agitar a TA durante la noche. La reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Las fases orgánicas se combinaron y el solvente se evaporó para dar el producto crudo como un residuo amarillo. La purificación por HPLC preparativa dio el ejemplo 79 (0.006 g, 12.40 mmol, 50 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para $C_{24}H_{30}N_6O_3$ 450.24, encontrado $[M+H]$ 451.4, $T_r = 2.11$ min (Método E). 1H RMN (500MHz, METANOL- d_4 :CLOROFORMO- d) δ 9.12 (s, 2H), 8.02 - 7.89 (m, 1H), 7.12 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J=7.9$, 1.5 Hz, 1H), 2.66 (d, $J=7.4$ Hz, 4H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.71 (dt, $J=13.4$, 6.7 Hz, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.35 (td, $J=8.2$, 5.0 Hz, 1H), 0.90 (d, $J=6.4$ Hz, 12H).

Ejemplo 80

ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico



80A. N-isobutilciclohexanamina

Una solución de ciclohexanamina (2.307 ml, 20.17 mmol) y isobutiraldehído (1.933 ml, 21.17 mmol) en MeOH (40.3 ml) se calentó a 40 °C por 1 h, después se dejó enfriar a TA. Se agregó borohidruro de sodio (1.144 g, 30.2 mmol) y la reacción se dejó agitar a TA durante la noche. El solvente se evaporó y el material crudo se recuperó en EtOAc y H_2O . Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron para proporcionar 80A (aceite incoloro, claro, 2.60 g, 16.58 mmol, 82 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para $C_{10}H_{21}N$ 155.17, encontrado $[M+H]$ 156.2, $T_r = 1.16$ min (Método C). 1H RMN (500MHz, METANOL- d_4 :CLOROFORMO- d) δ 2.42 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 4H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.33 - 1.12 (m, 3H), 1.12 - 0.98 (m, 2H), 0.90 (d, $J=6.6$ Hz, 6H).

80B. 4-bromo-N-ciclohexil-N-isobutil-2-nitroanilina

Una solución pura de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (1.931 ml, 15.89 mmol) y 80A (2.59 g, 16.68 mmol) se calentó a 130 °C por 3 h, después se dejó enfriar a TA. La purificación por cromatografía instantánea dio 80B (aceite anaranjado, 2.56 g, 7.2 mmol, 45 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para $C_{16}H_{23}BrN_2O_2$ 354.09, encontrado $[M+H]$ 355.0, $T_r = 2.32$ min (Método C). 1H RMN (500MHz, METANOL- d_4 :CLOROFORMO- d) δ 7.78 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=8.8$, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 3H), 1.86 - 1.71 (m, 4H), 1.59 (dt, $J=13.4$, 6.7 Hz, 2H), 1.46 - 1.31 (m, 2H), 1.27 - 1.12 (m, 2H), 1.11 - 0.96 (m, 1H), 0.85 (d, $J=6.6$ Hz, 6H).

80C. N-ciclohexil-4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-N-isobutil-2-nitroanilina

Una suspensión de acetato de potasio (1.774 g, 18.07 mmol), 2-(2,2-dimetil-1,3,5-dioxaborinan-5-il)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (1.769 g, 7.83 mmol) y 80B (2.14 g, 6.02 mmol) en DMSO (9.02 ml) se roció con nitrógeno por 15 min, después se trató con PdCl₂(dppf) (0.148 g, 0.181 mmol). La reacción se roció con nitrógeno por 2 minutos adicionales. La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche, después se dejó enfriar a TA. La reacción se diluyó con H₂O y EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2X), después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un residuo negro. La purificación por cromatografía instantánea dio 80C (aceite anaranjado, 1.50 g, 3.86 mmol, 63 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₂₁H₃₃BN₂O₄ 388.25, encontrado [M+H] 321.2 (masa de ácido borónico), T_r = 1.78 min (Método C). ¹H RMN (500MHz, METANOL-d₄:CLOROFORMO-d) δ 8.06 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 4H), 2.95 (tt, J=1.6, 3.4 Hz, 1H), 2.89 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1.82 (d, J=11.4 Hz, 2H), 1.75 (d, J=13.0 Hz, 2H), 1.70 - 1.63 (m, 1H), 1.59 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.39 (qd, J=12.2, 3.0 Hz, 2H), 1.29 - 1.13 (m, 2H), 1.01 (s, 6H), 0.87 (d, J=6.6 Hz, 6H).

80D. 2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-nitrofenil)ciclopropancarboxilato de (1R,2S)-etilo

A vial que contiene una mezcla de 80B (0.771 g, 1.986 mmol), 2-yodociclopropancarboxilato de (1S,2S)-etilo (0.500 g, 2.085 mmol), el cual se obtuvo a través de resolución quiral modificando el procedimiento en Organic Process Research & Development 2004, 8, 353-359 (véase Ejemplo 1, 1H), y carbonato de cesio (1.359 g, 4.17 mmol) en dioxano (5.09 ml) y agua (2.55 ml) se roció con nitrógeno por 10 min, después se agregó PdCl₂(dppf) (0.324 g, 0.397 mmol) y la mezcla resultante se roció con nitrógeno por 2 minutos adicionales. La solución se calentó a 85 °C por 24 h, después se dejó enfriar a TA. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (4X). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un residuo marrón oscuro. La purificación por cromatografía instantánea dio 80D (aceite anaranjado, 0.343 g, 0.883 mmol, 44 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₂₂H₃₂N₂O₄ 388.24, encontrado [M+H] 389.2, T_r = 2.15 min (Método C). ¹H RMN (500MHz, METANOL-d₄:CLOROFORMO-d) δ 7.55 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.91 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.82 (d, J=7.3 Hz, 2H), 2.57 - 2.42 (m, 1H), 2.07 (ddd, J=9.2, 8.0, 5.7 Hz, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 4H), 1.67 (dt, J=7.4, 5.4 Hz, 1H), 1.60 - 1.55 (m, 1H), 1.42 - 1.28 (m, 3H), 1.26 - 1.11 (m, 2H), 1.04 (tt, J=12.7, 3.4 Hz, 1H), 0.97 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.88 (t, J=6.8 Hz, 1H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 6H).

80E. 2-(3-amino-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropancarboxilato de (1R,2S)-etilo

A una solución de cloruro de amonio (0.283 g, 5.30 mmol) en agua (0.528 ml) se agregó etanol (3.70 ml). El recipiente de reacción se enfrió a 0 °C, después se cargó con hojuela de zinc, malla 325 (0.476 g, 7.27 mmol). La mezcla se trató con 80D (0.343 g, 0.883 mmol) en THF (0.83 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó por 30 min. La reacción se filtró a través de Celite y la torta filtrada se lavó con EtOAc y DCM. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 80E (aceite incoloro, 296 mg, 0.826 mmol, 94 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₂₂H₃₄N₂O₂ 358.26, encontrado [M+H] 359.2, T_r = 2.30 min (Método C). ¹H RMN (500MHz, METANOL-d₄:CLOROFORMO-d) δ 6.92 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.59 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 3.98 (br. s., 2H), 3.91 - 3.77 (m, 2H), 2.58 (tt, J=11.6, 3.4 Hz, 2H), 2.46 (q, J=8.7 Hz, 1H), 1.99 (ddd, J=9.3, 7.8, 5.6 Hz, 1H), 1.80 (d, J=11.4 Hz, 2H), 1.72 (d, J=12.1 Hz, 2H), 1.64 (dt, J=7.3, 5.4 Hz, 1H), 1.57 (d, J=11.9 Hz, 1H), 1.40 (td, J=13.4, 6.8 Hz, 2H), 1.35 - 1.28 (m, 1H), 1.27 - 1.18 (m, 2H), 1.18 - 1.11 (m, 1H), 1.10 - 0.99 (m, 2H), 0.88 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.79 (dd, J=6.6, 0.7 Hz, 6H).

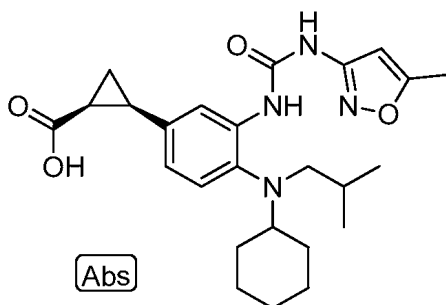
80F. (1R,2S)-etil 2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxilato

A una solución de 80E (26.4 mg, 0.074 mmol) en THF (1133 µl) se agregó carbonocloridato de 4-nitrofenilo (15.58 mg, 0.077 mmol). La reacción se agitó a TA por 30 min. A esta reacción se agregaron 5-metilisoxazol-3-amina (21.67 mg, 0.221 mmol) y trietilamina (30.8 µl, 0.221 mmol). La reacción se calentó a 50 °C por 3 días, después se dejó enfriar a TA. El solvente se evaporó con una corriente de nitrógeno para dar 80F como un residuo amarillo. Este material se usó en la reacción subsecuente sin purificación. LC-MS Anal. Calc. para C₂₇H₃₈N₄O₄ 482.29, encontrado [M+H] 483.3, T_r = 2.27 min (Método E).

80: A una solución de 80F (35.5 mg, 0.074 mmol) en tetrahidrofurano (123 µl) y MeOH (61.3 µl) se agregó solución acuosa de hidróxido de litio 1.5M (490 µl, 0.736 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C por 16 h. La reacción se neutralizó con HCl 1N (0.91 mL) y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Las fases orgánicas se combinaron y el solvente se evaporó para dar el producto crudo como un residuo amarillo. La purificación por HPLC preparativa dio el ejemplo 80 (7.8 mg, 0.016 mmol, 22 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₂₅H₃₄N₄O₄ 454.26, encontrado [M+H] 455.2, T_r = 2.03 min (Método E). ¹H RMN (500MHz, METANOL-D₄:CLOROFORMO-d) δ 8.04 (br. s., 1H), 7.07 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 2.79 (br. s., 2H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.89 (d, J=1.4 Hz, 2H), 1.71 (d, J=12.4 Hz, 2H), 1.64 (dt, J=7.6, 5.4 Hz, 1H), 1.56 (d, J=1.9 Hz, 1H), 1.45 - 1.21 (m, 4H), 1.19 - 0.99 (m, 3H), 0.82 (d, J=6.4 Hz, 6H).

Ejemplo 81

ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico



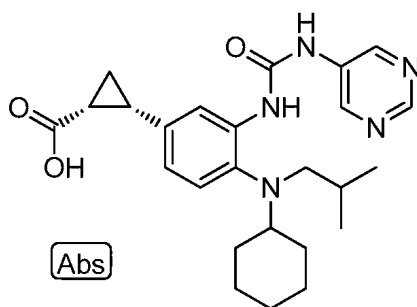
5

81A. El Ejemplo 81 se preparó siguiendo el procedimiento para el 80, usando enantiómero único (1R,2R)- etilo 2-yodociclopropanocarboxilato (Organic Process Research & Development 2004, 8, 353-359). LC-MS Anal. Calc. para $C_{25}H_{34}N_4O_4$ 454.26, encontrado $[M+H]$ 455.2, $T_r = 2.04$ min (Método E). 1H RMN (500MHz, METANOL- d_4 :CLOROFORMO- d) δ 8.06 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J=8.2, 1.7$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 2.81 (br. s., 1H), 2.66 - 2.51 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.90 (d, $J=10.9$ Hz, 2H), 1.71 (d, $J=12.9$ Hz, 2H), 1.65 (dt, $J=7.4, 5.2$ Hz, 1H), 1.56 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 1.46 - 1.22 (m, 5H), 1.20 - 1.00 (m, 3H), 0.83 (d, $J=6.4$ Hz, 6H).

10

Ejemplo 82

ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-(3-(pirimidin-5-il)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico



15

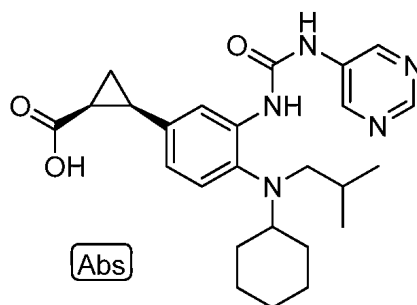
El Ejemplo 82 se preparó siguiendo el procedimiento para el 80 y la urea se formó usando pirimidin-5-amina. LC-MS Anal. Calc. para $C_{25}H_{33}N_5O_3$ 451.26, encontrado $[M+H]$ 452.3, $T_r = 1.77$ min (Método E). 1H RMN (500MHz, METANOL- d_4 :CLOROFORMO- d) δ 9.05 (br. s., 2H), 8.82 (br. s., 1H), 8.01 (br. s., 1H), 7.09 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 2.81 (br. s., 2H), 2.67 - 2.50 (m, 2H), 1.90 (d, $J=1.4$ Hz, 2H), 1.74 (d, $J=12.9$ Hz, 2H), 1.68 - 1.51 (m, 2H), 1.48 - 1.23 (m, 5H), 1.22 - 0.99 (m, 3H), 0.84 (d, $J=6.4$ Hz, 6H).

20

25

Ejemplo 83

ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-(3-(pirimidin-5-il)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico



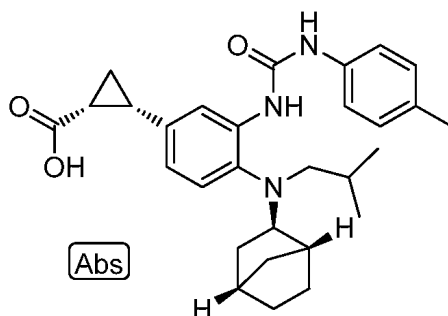
30

El Ejemplo 83 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 82, usando enantiómero único 2-yodociclopropanocarboxilato de (1R,2R)-etilo. LC-MS Anal. Calc. para $C_{25}H_{33}N_5O_3$ 451.26, encontrado $[M+H]$ 452.2, $T_r = 1.77$ min (Método E). 1H RMN (500MHz, METANOL- d_4 :CLOROFORMO- d) δ 9.02 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.02 (d,

J=1.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 2.82 (br. s., 1H), 2.68 - 2.52 (m, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.91 (d, J=11.4 Hz, 2H), 1.75 (d, J=12.9 Hz, 2H), 1.66 (dt, J=7.4, 5.4 Hz, 1H), 1.59 (d, J=12.4 Hz, 1H), 1.48 - 1.25 (m, 5H), 1.24 - 0.99 (m, 3H), 0.85 (d, J=6.4 Hz, 6H).

5 Ejemplo 84

ácido (1R,2S)-2-(4-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il(isobutil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico



10

84A. N-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)isobutiramida

A una mezcla de (1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-amina (0.57 mL, 4.81 mmol) en DCM (9.62 mL) se enfrió a 0 °C, se agregó trietilamina (0.737 mL, 5.29 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C por 15 min, después se agregó cloruro de isobutirilo (0.504 mL, 4.81 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a TA y se agitó durante la noche. La reacción se apagó con NaHCO₃ acuoso saturado y se diluyó con DCM. Las capas bi-fásicas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2X). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron para proporcionar 84A (sólido amarillo, 0.872 g, 4.76 mmol, 99 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₁₁H₁₉NO 181.15, encontrado [M+H] 182.1, T_r = 1.10 min (Método C). ¹H RMN (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 5.29 (br. s., 1H), 3.72 (td, J=7.4, 3.6 Hz, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 2H), 2.18 (d, J=3.5 Hz, 1H), 1.81 (ddd, J=13.1, 8.0, 2.4 Hz, 1H), 1.68 (br. s., 1H), 1.57 - 1.40 (m, 2H), 1.34 - 1.17 (m, 3H), 1.14 (dd, J=6.8, 1.5 Hz, 6H).

84B. (1R,2R,4S)-N-isobutilbiciclo[2.2.1]heptan-2-amina

A una solución de 84A (0.872 g, 4.81 mmol) en THF (20.38 ml) se agregó una solución THF 1 M de LAH (9.62 ml, 9.62 mmol) a TA. La solución resultante se calentó a 70 °C por 3 h. La reacción se dejó enfriar a TA, después se enfrió adicionalmente a 0 °C y se apagó con agua (0.2 mL), 15 % de NaOH (0.4 mL), y agua (0.6 mL). La suspensión resultante se dejó calentar a TA, después se filtró. La mezcla de reacción filtrada se dividió entre EtOAc y agua. Las capas bi-fásicas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron para proporcionar 84B (aceite incoloro, 0.569 g, 3.37 mmol, 70 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₁₁H₂₁N 167.17, encontrado [M+H] 168.2, T_r = 0.94 min (Método C). ¹H RMN (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 2.54 (dd, J=6.9, 3.2 Hz, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 2H), 2.20 (br. s., 1H), 2.15 (d, J=3.5 Hz, 1H), 1.71 (dquin, J=13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.57 (ddd, J=12.4, 7.6, 2.2 Hz, 1H), 1.52 - 1.38 (m, 3H), 1.14 - 1.02 (m, 4H), 0.90 (d, J=6.8 Hz, 6H).

84C. (1R,2R,4S)-N-(4-bromo-2-nitrofenil)-N-isobutilbiciclo[2.2.1]heptan-2-amina

Una solución pura de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (0.345 ml, 2.84 mmol) y 84B (0.498 g, 2.98 mmol) se calentó a 130 °C por 3 h, después se dejó enfriar a TA. La purificación por cromatografía instantánea dio 84C (aceite anaranjado, 0.532 g, 1.434 mmol, 51 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₁₇H₂₃BrN₂O₂ 366.09, encontrado [M+H] 365.3, T_r = 1.30 min (Método C). ¹H RMN (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.77 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.17 (dd, J=6.7, 3.6 Hz, 1H), 2.92 (dd, J=13.8, 5.8 Hz, 1H), 2.59 (dd, J=13.9, 8.1 Hz, 1H), 2.30 (d, J=4.2 Hz, 1H), 2.22 (br. s., 1H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.66 - 1.60 (m, 1H), 1.52 - 1.40 (m, 3H), 1.38 - 1.30 (m, 1H), 1.16 - 1.02 (m, 3H), 0.78 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.73 (d, J=6.6 Hz, 3H).

84D. (1R,2R,4S)-N-(4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-nitrofenil)-N-isobutilbiciclo[2.2.1]heptan-2-amina

Una suspensión de acetato de potasio (0.426 g, 4.35 mmol), 2-(2,2-dimetil-1,3,5-dioxaborinan-5-il)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (0.425 g, 1.883 mmol) y 84C (0.532 g, 1.448 mmol) en DMSO (2.168 ml) se roció con nitrógeno por 15 min, después se trató con PdCl₂(dppe) (0.035 g, 0.043 mmol). La reacción se roció con nitrógeno por 2 minutos adicionales. La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche, después se dejó enfriar a TA. La reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2X), después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un residuo negro. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 84D. LC-MS Anal. Calc. para

$C_{22}H_{33}BN_2O_4$ 400.3, encontrado [M+H] 333.2 (masa de ácido borónico), $T_r = 1.81$ min (Método C). 1H RMN (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.06 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 4H), 3.27 (dd, J=6.7, 3.9 Hz, 1H), 3.00 (dd, J=13.9, 5.5 Hz, 1H), 2.62 (dd, J=13.9, 8.4 Hz, 1H), 2.36 (d, J=4.2 Hz, 1H), 2.20 (br. s., 1H), 1.84 - 1.70 (m, 1H), 1.66 (d, J=9.7 Hz, 1H), 1.60 - 1.33 (m, 5H), 1.17 - 1.05 (m, 2H), 1.01 (s, 6H), 0.77 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.71 (d, J=6.4 Hz, 3H).

84E. 2-(4-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il(isobutil)amino)-3-nitrofenil)ciclopropancarboxilato de (1R,2S)-etilo

A vial que contiene una mezcla de 84D (0.174 g, 0.435 mmol), 2-yodociclopropancarboxilato de (1S,2S)-etilo (0.110 g, 0.456 mmol), la cual se obtuvo a través de resolución quiral siguiendo el procedimiento en Organic Process Research & Development 2004, 8, 353-359, y carbonato de cesio (0.297 g, 0.913 mmol) en dioxano (1.114 ml) y agua (0.557 ml) se roció con nitrógeno por 10 min, después se agregó aducto $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0.071 g, 0.087 mmol) y la mezcla resultante se roció por 2 minutos adicionales. La solución se calentó a 85 °C por 24 h, después se dejó enfriar a TA. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (4X). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un residuo marrón oscuro. La purificación mediante cromatografía instantánea dio 84E (aceite anaranjado, 0.080 g, 0.197 mmol, 45 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para $C_{23}H_{32}N_2O_4$ 400.2, encontrado [M+H] 401.3, $T_r = 2.23$ min (Método C). 1H RMN (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.50 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.80 (m, 2H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 2.83 (ddd, J=13.4, 5.9, 2.9 Hz, 1H), 2.60 (ddd, J=13.6, 7.9, 1.5 Hz, 1H), 2.51 (q, J=8.4 Hz, 1H), 2.21 (d, J=17.4 Hz, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.74 - 1.60 (m, 3H), 1.53 - 1.41 (m, 2H), 1.40 - 1.24 (m, 3H), 1.11 - 1.02 (m, 3H), 1.02 - 0.94 (m, 3H), 0.80 - 0.67 (m, 6H).

84F. 2-(3-amino-4-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il(isobutil)amino)fenil)ciclopropancarboxilato de (1R,2S)-etilo

A una solución de cloruro de amonio (63.7 mg, 1.191 mmol) en agua (119 μ l) se agregó etanol (831 μ l). El recipiente de reacción se enfrió a 0 °C, después se cargó con hojuela de zinc, malla 325 (107 mg, 1.636 mmol). La mezcla se trató con 84E (79.5 mg, 0.198 mmol) en THF (0.83 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó por 1 h. La reacción se filtró a través de Celite y la torta filtrada se lavó con EtOAc y CH_2Cl_2 . La purificación mediante cromatografía instantánea dio 84F (aceite amarillo, 0.051 g, 0.136 mmol, 68 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para $C_{23}H_{34}N_2O_2$ 370.26, encontrado [M+H] 371.2, $T_r = 2.20$ min (Método C). 1H RMN (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.00 (aparente br. s., 1H), 6.61 (aparente br. s., 2H), 4.09 (aparente br. s., 2H), 3.99 - 3.67 (m, 2H), 2.70 (aparente br. s., 1H), 2.54 - 2.42 (m, 1H), 2.25 (aparente br. s., 1H), 2.09 (aparente br. s., 1H), 2.00 (ddd, J=9.4, 7.8, 5.7 Hz, 1H), 1.74 (aparente br. s., 1H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.55 (s, 4H), 1.49 - 1.30 (m, 2H), 1.23 (td, J=8.2, 5.2 Hz, 2H), 1.14 - 0.98 (m, 3H), 0.98 - 0.82 (m, 6H), 0.71 (aparente br. s., 3H).

84G. 2-(4-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il(isobutil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxilato de (1R,2S)-etilo

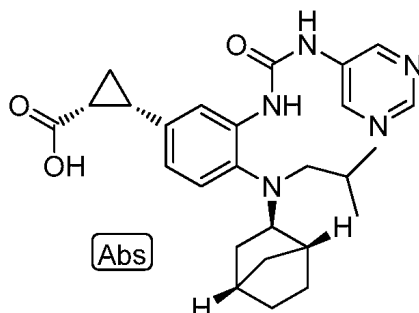
A una solución de 84F (17 mg, 0.046 mmol) en THF (706 μ l) se agregó carbonocloridato de 4-nitrofenilo (9.71 mg, 0.048 mmol). La reacción se agitó a TA por 30 min. A esta reacción se agregaron p-toluidina (14.75 mg, 0.138 mmol) y trietilamina (19.18 μ l, 0.138 mmol). La reacción se calentó a 50 °C por 3 días, después se dejó enfriar a TA. El solvente se evaporó con una corriente de N_2 para dar 84G como un aceite amarillo. El producto crudo se usó directamente en la etapa subsecuente sin purificación. LC-MS Anal. Calc. para $C_{31}H_{41}N_3O_3$ 503.32, encontrado [M+H] 504.3, $T_r = 2.20$ min (Método C).

Ejemplo 84. A una solución de 84G (23 mg, 0.046 mmol) en tetrahidrofurano (152 μ l) y MeOH (76 μ l) se agregó (concentración) una solución acuosa de hidróxido de litio (304 μ l, 0.457 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. La reacción se neutralizó con HCl 1N (0.46 mL) y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Las fases orgánicas se combinaron y el solvente se evaporó para dar el producto crudo como un residuo amarillo. La purificación por HPLC preparativa dio el ejemplo 84 (0.014 g, 0.028 mmol, 61 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para $C_{29}H_{37}N_3O_3$ 475.28, encontrado [M+H] 476.3, $T_r = 1.85$ min (Método C). 1H RMN (500MHz, METANOL- d_4 : CLOROFORMO-d) δ 8.04 (br. s., 1H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.15 - 7.06 (m, 3H), 6.92 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.33 (br. s., 2H), 2.72 (br. s., 1H), 2.65 - 2.47 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.05 (br. s., 1H), 1.63 (br. s., 2H), 1.52 - 1.21 (m, 6H), 1.11 - 0.93 (m, 3H), 0.93 - 0.60 (m, 6H).

Ejemplo 85

ácido (1R,2S)-2-(4-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il(isobutil)amino)-3-(3-(pirimidin-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico

5



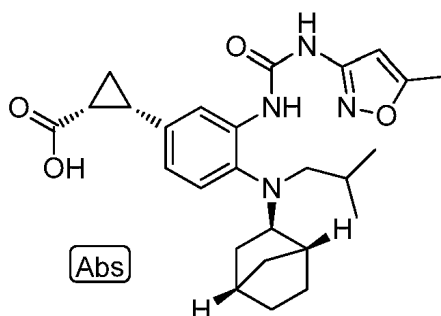
El Ejemplo 85 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 84 y la urea se formó usando 5-aminopirimidina. LC-MS Anal. Calc. para $C_{26}H_{33}N_5O_3$ 463.26, encontrado $[M+H]$ 464.2, $T_r = 1.41$ min (Método C). 1H RMN (500MHz, METANOL- d_4 : CLOROFORMO- d) δ 9.01 (br. s., 2H), 8.78 (s, 1H), 8.08 (br. s., 1H), 7.14 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.30 (br. s., 4H), 2.72 - 2.52 (m, 3H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 1.71 - 1.57 (m, 3H), 1.42 (aparente br. s., 1H), 1.35 (td, $J=8.2, 5.0$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 0.99 - 0.58 (m, 7H).

10

Ejemplo 86

ácido (1R,2S)-2-(4-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il(isobutil)amino)-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico

15



20

El Ejemplo 86 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 84 y la urea se formó usando 3-amino-5-metilisoxazol. LC-MS Anal. Calc. para $C_{26}H_{34}N_4O_4$ 466.57, encontrado $[M+H]$ 467.3, $T_r = 1.68$ min (Método C).

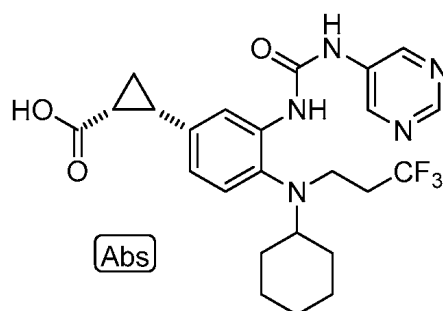
1H RMN (500MHz, METANOL- d_4 : CLOROFORMO- d) δ 8.13 (br. s., 1H), 7.14 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.28 (br. s., 1H), 2.68 - 2.56 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.79 - 1.52 (m, 4H), 1.48 - 1.22 (m, 5H), 1.15 - 0.63 (m, 11H).

25

Ejemplo 87

ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)-3-(3-(pirimidin-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico

30



87A. N-ciclohexil-3,3,3-trifluoropropanamida

En un matraz de fondo redondo de 200 ml equipado con una barra agitadora, se colocó ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (6 g, 46.9 mmol) en DMF (52.1 mL) bajo nitrógeno. Se agregó BOP (21.14 g, 47.8 mmol) seguido por trietilamina (13.06 ml, 94 mmol). La mezcla se agitó por 15 min a TA, después se agregó ciclohexanamina (6.98 ml, 60.9 mmol). La solución clara, marrón se agitó a TA durante la noche. Se agregó agua (50 mL) y la mezcla se agitó por 5 min. Lo precipitado marrón ligero resultante se filtró y se lavó con agua (3X). Lo sólido resultante se secó bajo presión reducida para proporcionar 87A (7.39 g, 35.0 mmol, 74.6 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₉H₁₄F₃NO 209.10, encontrado [M+H] 210.1, T_r = 0.81 min (Método D).

87B. N-(3,3,3-trifluoropropil)ciclohexanamina

A una solución de 87A (2.8 g, 13.38 mmol) en tetrahidrofurano (29.2 ml) enfriada a 0 °C se agregó complejo de borano-sulfuro de metilo en DCM (134 ml, 134 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a TA, después se enfrió adicionalmente a 0 °C en un baño de hielo. Se agregó metanol (21.66 ml, 535 mmol) lentamente por goteo hasta que la evolución de gas cesó. El solvente se evaporó de la mezcla de reacción. Entonces, el material crudo se recuperó en MeOH (60 mL) y se sometió a reflujo durante la noche para romper el complejo de borano. Después de 24h, la reacción se dejó enfriar a TA. El solvente se evaporó. El residuo resultante se dividió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un aceite turbio. El material crudo se disolvió en una cantidad mínima de hexanos y se sometió a cromatografía. La purificación del material crudo por cromatografía en gel de sílice dio 87A (2.13 g, 10.91 mmol, 82 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. LC-MS Anal. Calc. para C₉H₁₆F₃N 195.12, encontrado [M+H] 196.3, T_r = 1.22 min (Método E).

87C. 4-bromo-N-ciclohexil-2-nitro-N-(3,3,3-trifluoropropil)anilina

Una solución de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (0.406 ml, 3.34 mmol), 87B (0.738 ml, 4.01 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (1.399 ml, 8.01 mmol) en NMP (1.012 ml) se calentó a 150 °C por 21 h, después se dejó enfriar a TA. La reacción se dividió entre EtOAc y H₂O. Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2X), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un residuo marrón oscuro. El material crudo se disolvió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se sometió a cromatografía. La purificación del material crudo por cromatografía en gel de sílice dio 87C (909 mg, 2.300 mmol, 68.9 % de rendimiento) como un residuo anaranjado. LC-MS Anal. Calc. para C₁₅H₁₈BrF₃N₂O₂ 394.05, encontrado [M+H] 395.1, T_r = 2.43 min (Método E).

87D. 4-bromo-N1-ciclohexil-N1-(3,3,3-trifluoropropil)benceno-1,2-diamina

A una solución de cloruro de amonio (0.738 g, 13.80 mmol) en agua (1.376 ml) se agregó etanol (9.63 ml). El recipiente de reacción se enfrió a 0 °C, después se cargó con hojuela de zinc, malla 325 (1.239 g, 18.95 mmol). La mezcla se trató con 87C (0.909 g, 2.300 mmol) en THF (8.6 mL). Entonces, la mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó por 50 min. La reacción se filtró a través de Celite y la torta filtrada se lavó con EtOAc y CH₂Cl₂. Lo filtrado se concentró y el material crudo se disolvió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se sometió a cromatografía. La purificación del material crudo por cromatografía en gel de sílice dio 87D (0.745 g, 1.938 mmol, 84 % de rendimiento) como un residuo rojo. LC-MS Anal. Calc. para C₁₅H₂₀BrF₃N₂ 364.08, encontrado [M+H] 365.1, T_r = 2.30 min (Método E).

87E. N1-ciclohexil-4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-N1-(3,3,3-trifluoropropil)benceno-1,2-diamina

Una suspensión de acetato de potasio (0.601 g, 6.12 mmol), 2-(2,2-dimetil-1,3,5-dioxaborinan-5-il)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (0.599 g, 2.65 mmol) y 87D (0.745 g, 2.040 mmol) en DMSO (3.05 ml) se desgasificó con N₂ por 10 min, después se trató con PdCl₂(dppf) (0.050 g, 0.061 mmol). La reacción se roció con N₂ por unos 10 min adicionales. La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche, después se dejó enfriar a TA. La reacción se apagó con H₂O y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3X), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un residuo negro. El material crudo se disolvió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se sometió a cromatografía. La purificación del material crudo por cromatografía en gel de sílice dio 87E (0.656 g, 80 % de rendimiento) como un residuo marrón. LC-MS Anal. Calc. para C₂₀H₃₀BF₃N₂O₂ 398.24, encontrado [M+H] 331.2 (masa de ácido borónico), T_r = 1.49 min (Método E).

87F. 2-(3-amino-4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)fenil)ciclopropancarboxilato de (1R,2S)-etilo

Un vial que contiene una mezcla de 87E (0.293 g, 0.736 mmol), 2-yodociclopropancarboxilato de (1S,2S)-etilo (0.212 g, 0.883 mmol), la cual se obtuvo a través de resolución quiral siguiendo el procedimiento en Organic Process Research & Development 2004, 8, 353-359, y carbonato de cesio (0.503 g, 1.545 mmol) en dioxano (1.886 ml) y agua (0.943 ml) se desgasificó con N₂ por 10 min, después se agregó aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0.120 g, 0.147

mmol) y la mezcla resultante se desgasificó por unos 10 minutos adicionales. La solución se calentó a 85 °C por 24 h, después se dejó enfriar a TA. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (4X). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un residuo marrón oscuro. El material crudo se disolvió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se sometió a cromatografía. La purificación del material crudo por cromatografía en gel de sílice dio 87F (115.9 mg, 0.291 mmol, 39.5 % de rendimiento) como un residuo marrón. LC-MS Anal. Calc. para C₂₁H₂₉F₃N₂O₂ 398.22, encontrado [M+H] 399.3, T_r = 1.98 min (Método E).

87G. 2-(4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)-3-(3-(pirimidin-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxilato de (1R,2S)-etilo

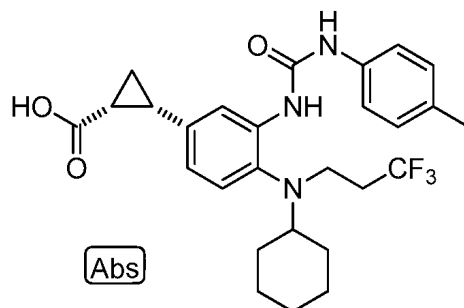
A una solución de 87F (18.1 mg, 0.045 mmol) en THF (699 µl) se agregó carbonocloridato de 4-nitrofenilo (9.61 mg, 0.048 mmol). La reacción se agitó a TA por 30 min. A esta reacción se agregaron pirimidin-5-amina (12.96 mg, 0.136 mmol) y trietilamina (18.99 µl, 0.136 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante la noche, después se dejó enfriar a TA. El solvente se evaporó con una corriente de N₂ para dar 87G. El producto crudo se usó directamente en el procedimiento subsecuente. LC-MS Anal. Calc. para C₂₆H₃₂F₃N₅O₃ 519.25, encontrado [M+H] 520.3, T_r = 2.26 min (Método E).

Ejemplo 87. ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)-3-(3-(pirimidin-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico

A una solución de 87G (0.0236 g, 0.045 mmol) en tetrahidrofurano (0.101 ml) y MeOH (0.050 ml) se agregó hidróxido de litio como una solución acuosa 1.5 M (0.303 ml, 0.454 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche, después se dejó enfriar a TA. La reacción se neutralizó con HCl 1N (0.45 mL) y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Las fases orgánicas se combinaron y el solvente se evaporó para dar el producto crudo como un residuo amarillo. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el Ejemplo 87 (6.1 mg, 26 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₂₄H₂₈F₃N₅O₃ 491.21, encontrado [M+H] 492.3, T_r = 2.10 min (Método E).

Ejemplo 88

ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico



88A. 2-(4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxilato de (1R,2S)-etilo

A una solución de 87F (17.8 mg, 0.045 mmol) en THF (687 µl) se agregó carbonocloridato de 4-nitrofenilo (9.45 mg, 0.047 mmol). La reacción se agitó a TA por 30 min. A esta reacción se agregaron p-toluidina (14.36 mg, 0.134 mmol) y trietilamina (18.68 µl, 0.134 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante la noche, después se dejó enfriar a TA. El solvente se evaporó con una corriente de N₂ para dar 88 A. El producto crudo se usó directamente en el procedimiento subsecuente. LC-MS Anal. Calc. para C₂₉H₃₆F₃N₃O₃ 531.27, encontrado [M+H] 532.3, T_r = 2.39 min (Método E).

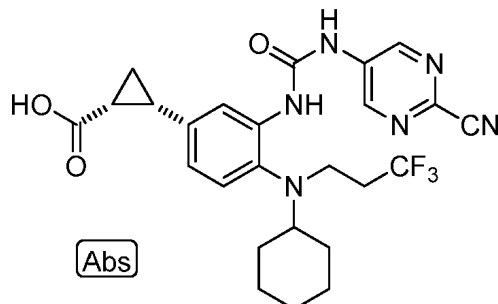
Ejemplo 88. ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico

A una solución de 88A (0.024 g, 0.045 mmol) en tetrahidrofurano (0.100 ml) y MeOH (0.050 ml) se agregó hidróxido de litio como una solución acuosa 1.5 M (0.301 ml, 0.451 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche, después se dejó enfriar a TA. La reacción se neutralizó con HCl 1N (0.45 mL) y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Las fases orgánicas se combinaron y el solvente se evaporó para dar el producto crudo como un residuo amarillo. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el Ejemplo 88 (5.2 mg, 22 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₂₇H₃₂F₃N₃O₃ 503.24, encontrado [M+H] 504.3, T_r = 2.25 min (Método E).

Ejemplo 89

ácido (1R,2S)-2-(3-(3-(2-cianopirimidin-5-il)ureido)-4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)fenil)ciclopropancarboxílico

5



89A. ácido (1R,2S)-2-(3-amino-4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)fenil)ciclopropancarboxílico

- 10 A una solución de 87F (0.0276 g, 0.069 mmol) en tetrahidrofurano (0.154 ml) y MeOH (0.077 ml) se agregó hidróxido de litio como una solución acuosa 1.5 M (0.462 ml, 0.693 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C. Se agregó LiOH adicional (0.79 mL de una solución 2 M) y la reacción se calentó a 50 °C durante la noche, después se dejó enfriar a TA. La reacción se neutralizó con HCl 1N (0.69 mL) y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (5X). Las fases orgánicas se combinaron y el solvente se evaporó para dar 89A como un residuo. El producto crudo se usó directamente en el procedimiento subsecuente. LC-MS Anal. Calc. para C₁₉H₂₅F₃N₂O₂ 370.19, encontrado [M+H] 371.3, T_r = 1.89 min (Método E).

15

Ejemplo 89. ácido (1R,2S)-2-(3-(3-(2-cianopirimidin-5-il)ureido)-4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)fenil)ciclopropancarboxílico

20

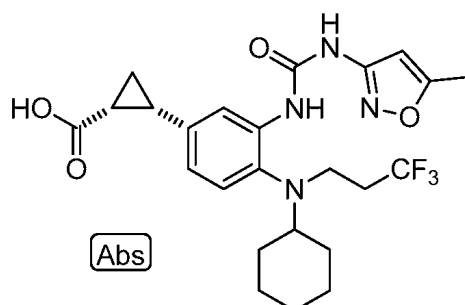
A un vial cargado con 89A (0.026 g, 0.070 mmol) se agregó 5-isocianatopirimidin-2-carbonitrilo (2.264 ml, 0.211 mmol) como una solución 0.093 M en CH₂Cl₂ y THF. La reacción se calentó a 35 °C por 2 h, después se dejó enfriar a TA. La reacción se apagó con agua y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Las fases orgánicas se combinaron y el solvente se evaporó para dar el producto crudo como un residuo amarillo. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el Ejemplo 89 (14.5 mg, 38 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₂₅H₂₇F₃N₆O₃ 516.21, encontrado [M+H] 517.2, T_r = 2.19 min (Método E).

25

Ejemplo 90

ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico

30



90A. 2-(4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxilato de (1R,2S)-etilo

35

A una solución de 87F (26.3 mg, 0.066 mmol) en THF (1015 µl) se agregó carbonocloridato de 4-nitrofenilo (13.97 mg, 0.069 mmol). La reacción se agitó a TA por 30 min. A esta reacción se agregaron 5-metilisoxazol-3-amina (19.43 mg, 0.198 mmol) y trietilamina (27.6 µl, 0.198 mmol). La reacción se calentó a 50 °C por 2 días, después se dejó enfriar a TA. El solvente se evaporó con una corriente de N₂ para proporcionar 90A. El producto crudo se usó directamente en el procedimiento subsecuente. LC-MS Anal. Calc. para C₂₆H₃₃F₃N₄O₄ 522.25, encontrado [M+H]523.3, T_r = 2.37 min (Método E).

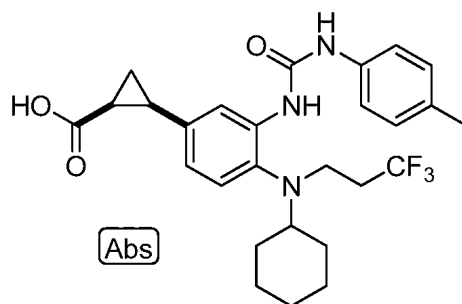
40

Ejemplo 90. ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)-3-(3-(5-metilisoxazol-3-

45

ii)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico

A una solución de 90A (0.0345 g, 0.066 mmol) en tetrahidrofurano (0.147 ml) y MeOH (0.073 ml) se agregó hidróxido de litio como una solución acuosa 1.5 M (0.440 ml, 0.660 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche, después se dejó enfriar a TA. La reacción se neutralizó con HCl 1N (0.66 mL) y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Las fases orgánicas se combinaron y el solvente se evaporó para dar el producto crudo como un residuo amarillo. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el Ejemplo 90 (8.8 mg, 27 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₂₄H₂₉F₃N₄O₄ 494.21, encontrado [M+H]495.3, T_r = 2.21 min (Método E).

Ejemplo 91**ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico****91A. 2-(3-amino-4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)fenil)ciclopropancarboxilato de (1S,2R)-etilo**

Un vial que contiene una mezcla de 87E (0.226 g, 0.567 mmol), 2-yodociclopropancarboxilato de (1R,2R)-etilo (0.163 g, 0.681 mmol), la cual se obtuvo a través de resolución quiral siguiendo el procedimiento en Organic Process Research & Development 2004, 8, 353-359, y carbonato de cesio (0.388 g, 1.192 mmol) en dioxano (1.455 ml) y agua (0.728 ml) se desgasificó con N₂ por 10 min, después se agregó Aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0.093 g, 0.113 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó por unos 10 minutos adicionales. La solución se calentó a 85 °C por 24 h, después se dejó enfriar a TA. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (4X). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un residuo marrón oscuro. El material crudo se disolvió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se sometió a cromatografía. La purificación del material crudo por cromatografía en gel de sílice dio 91A (115.6 mg, 0.290 mmol, 51.1 % de rendimiento) como un residuo marrón. LC-MS Anal. Calc. para C₂₁H₂₉F₃N₂O₂ 398.22, encontrado [M+H] 399.3, T_r = 1.98 min (Método E).

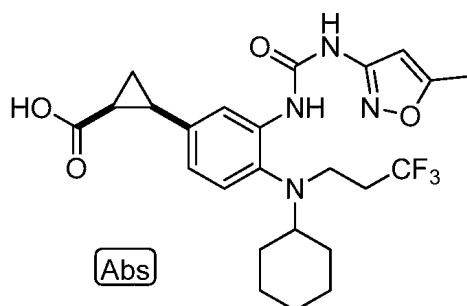
91B. 2-(4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxilato de (1S,2R)-etilo

A una solución de 91 A (22.6 mg, 0.057 mmol) en THF (873 µl) se agregó carbonocloridato de 4-nitrofenilo (12.00 mg, 0.060 mmol). La reacción se agitó a TA por 30 min. A esta reacción se agregaron p-toluidina (18.23 mg, 0.170 mmol) y trietilamina (23.72 µl, 0.170 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante la noche, después se dejó enfriar a TA. El solvente se evaporó con una corriente de N₂ para proporcionar 91B. El producto crudo se usó directamente en el procedimiento subsecuente. LC-MS Anal. Calc. para C₂₉H₃₆F₃N₃O₃ 531.27, encontrado [M+H] 532.3, T_r = 2.38 min (Método E).

Ejemplo 91. ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico

A una solución de 91B (0.0302 g, 0.057 mmol) en tetrahidrofurano (0.126 ml) y MeOH (0.063 ml) se agregó hidróxido de litio como una solución acuosa 1.5 M (0.379 ml, 0.568 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche, después se dejó enfriar a TA. La reacción se neutralizó con HCl 1N (0.57 mL) y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Las fases orgánicas se combinaron y el solvente se evaporó para dar el producto crudo como un residuo amarillo. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el Ejemplo 91 (10.3 mg, 33 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₂₇H₃₂F₃N₃O₃ 503.24, encontrado [M+H] 504.3, T_r = 2.24 min (Método E).

Ejemplo 92**ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico**



92A. 2-(4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxilato de (1S,2R)-etilo

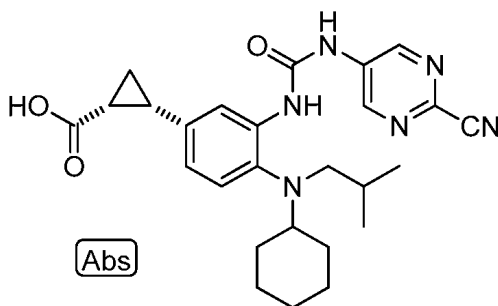
5 A una solución de 91 A (23 mg, 0.058 mmol) en THF (888 μ l) se agregó carbonocloridato de 4-nitrofenilo (12.22 mg, 0.061 mmol). La reacción se agitó a TA por 30 min. A esta reacción se agregaron 5-metilisoxazol-3-amina (16.99 mg, 0.173 mmol) y trietilamina (24.14 μ l, 0.173 mmol). La reacción se calentó a 50 °C por 2 días, después se dejó enfriar a TA. El solvente se evaporó con una corriente de N₂ para proporcionar 92A. El producto crudo se usó directamente en el procedimiento subsecuente. LC-MS Anal. Calc. para C₂₆H₃₃F₃N₄O₄ 522.25, encontrado [M+H] 523.3, T_r = 2.36 min (Método E).

Ejemplo 92. ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico

15 A una solución de 92A (0.0302 g, 0.058 mmol) en tetrahidrofurano (0.128 ml) y MeOH (0.064 ml) se agregó hidróxido de litio como una solución acuosa 1.5 M (0.385 ml, 0.578 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche, después se dejó enfriar a TA. La reacción se neutralizó con HCl 1N (0.58 mL) y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Las fases orgánicas se combinaron y el solvente se evaporó para dar el producto crudo como un residuo amarillo. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el Ejemplo 92 (7.7 mg, 26 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₂₄H₂₉F₃N₄O₄ 494.21, encontrado [M+H]495.2, T_r = 2.22 min (Método E).

Ejemplo 93

ácido (1R,2S)-2-(3-(3-(2-cianopirimidin-5-il)ureido)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropancarboxílico



30 93A. ácido (1R,2S)-2-(3-(3-(2-cianopirimidin-5-il)ureido)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropancarboxílico

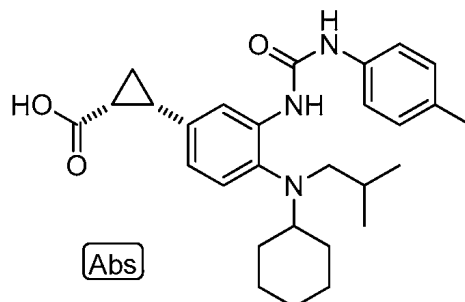
A una solución de 80E (0.0526 g, 0.147 mmol) en tetrahidrofurano (0.326 ml) y MeOH (0.163 ml) se agregó hidróxido de litio como una solución acuosa 1.5 M (0.978 ml, 1.467 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. Se agregó LiOH adicional (0.79 mL de una solución 2 M) y la reacción se calentó a 50 °C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a TA, después se neutralizó con HCl 1N (1.5 mL) y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (5X). Las fases orgánicas se combinaron y el solvente se evaporó para dar 93A como un residuo. El producto crudo se usó directamente en el procedimiento subsecuente. LC-MS Anal. Calc. para C₂₀H₃₀N₂O₂ 330.23, encontrado [M+H]331.3, T_r = 1.61 min (Método E).

40 Ejemplo 93. ácido (1R,2S)-2-(3-(3-(2-cianopirimidin-5-il)ureido)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropancarboxílico

A un vial cargado con 93A (0.024 g, 0.073 mmol) se agregó 5-isocianatopirimidin-2-carbonitrilo (2.343 ml, 0.218 mmol) como una solución 0.093 M en CH₂Cl₂ y THF. La reacción se calentó a 35 °C por 2 h, después se dejó enfriar

a TA. La reacción se apagó con agua y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Las fases orgánicas se combinaron y el solvente se evaporó para dar el producto crudo como un residuo amarillo. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el Ejemplo 93 (22.9 mg, 62 %). LC-MS Anal. Calc. para $C_{26}H_{32}N_6O_3$ 476.25, encontrado $[M+H]$ 477.3, $T_r = 2.04$ min (Método E).

5

Ejemplo 94**ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico**

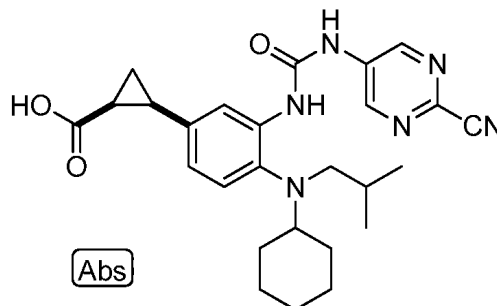
10

A una solución de 93A (0.024 g, 0.073 mmol) en tetrahidrofurano (0.147 ml) se agregó 1-isocianato-4-metilbenceno (10.05 μ l, 0.080 mmol). La reacción se calentó a 35 °C por 2 h, después se dejó enfriar a TA. La reacción se apagó con agua y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Las fases orgánicas se combinaron y el solvente se evaporó para dar el producto crudo como un residuo. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el Ejemplo 94 (26 mg, 74 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para $C_{28}H_{37}N_3O_3$ 463.28, encontrado $[M+H]$ 464.3, $T_r = 2.07$ min (Método E).

15

Ejemplo 95

20

ácido (1S,2R)-2-(3-(3-(2-cianopirimidin-5-il)ureido)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropancarboxílico

25

95A. 2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-nitrofenil) ciclopropancarboxilato de (1S,2R)-etilo

Un vial que contiene una mezcla de 80C, 2-yodociclopropancarboxilato de (1R,2R)-etilo (0.474 g, 1.977 mmol), la cual se obtuvo a través de resolución quiral siguiendo el procedimiento en Organic Process Research & Development 2004, 8, 353-359, y carbonato de cesio (1.288 g, 3.95 mmol) en dioxano (4.83 ml) y agua (2.413 ml) se desgasificó con N_2 por 10 min, después se agregó $PdCl_2(dppf)$ (0.307 g, 0.377 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó por 2 minutos adicionales. La solución se calentó a 85 °C por 24 h, después se dejó enfriar a TA. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (4X). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron para proporcionar un residuo marrón oscuro. El material crudo se disolvió en una cantidad mínima de CH_2Cl_2 y se sometió a cromatografía. La purificación del material crudo por cromatografía en gel de sílice dio 95A (0.358 g, 0.921 mmol, 48.9 % de rendimiento) como un residuo anaranjado. LC-MS Anal. Calc. para $C_{22}H_{32}N_2O_4$ 388.50, encontrado $[M+H]$ 389.3, $T_r = 2.45$ min (Método E).

30

35

95B. 2-(3-amino-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropancarboxilato d (1S,2R)-etilo

A una solución de cloruro de amonio (0.296 g, 5.53 mmol) en agua (0.551 ml) se agregó etanol (3.86 ml). El recipiente de reacción se enfrió a 0 °C, después se cargó con hojuela de zinc, malla 325 (0.496 g, 7.59 mmol). La mezcla se trató con 95A (0.358 g, 0.921 mmol) en THF (0.83 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó por 30 min. La reacción se filtró a través de Celite y la torta filtrada se lavó con EtOAc y CH_2Cl_2 . Lo filtrado se concentró y el material crudo se disolvió en una cantidad mínima de CH_2Cl_2 y se sometió a cromatografía. La purificación del material crudo por cromatografía en gel de sílice dio 95B (275 mg, 0.759 mmol, 82 % de rendimiento)

45

como un residuo incoloro. LC-MS Anal. Calc. para C₂₂H₃₄N₂O₂ 358.26, encontrado [M+H] 359.3, T_r = 1.84 min (Método E).

95C. ácido (1S,2R)-2-(3-amino-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropancarboxílico

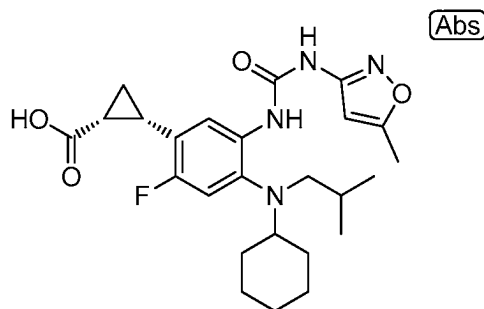
A una solución de 95B (0.0317 g, 0.088 mmol) en tetrahidrofurano (0.196 ml) y MeOH (0.098 ml) se agregó hidróxido de litio como una solución acuosa 1.5 M (0.589 ml, 0.884 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. Se agregó LiOH adicional (0.57 mL de una solución 2M) y la reacción se agitó a TA durante la noche. La reacción se dejó enfriar a TA. La reacción se neutralizó con HCl 1N (0.93 mL) y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (5X). Las fases orgánicas se combinaron y el solvente se evaporó para dar 95 C como un residuo. El producto crudo se usó directamente en el procedimiento subsecuente. LC-MS Anal. Calc. para C₂₀H₃₀N₂O₂ 330.23, encontrado [M+H] 331.4, T_r = 1.61 min (Método E).

Ejemplo 95. ácido (1S,2R)-2-(3-(3-(2-cianopirimidin-5-il)ureido)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropancarboxílico

A un vial cargado con 95C (0.029 g, 0.088 mmol) se agregó 5-isocianatopirimidin-2-carbonitrilo (2.83 ml, 0.263 mmol) como una solución 0.093 M en CH₂Cl₂ y THF. La reacción se calentó a 35 °C por 2 h, después se dejó enfriar a TA. La reacción se apagó con agua y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Las fases orgánicas se combinaron y el solvente se evaporó para dar el producto crudo como un residuo amarillo. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el Ejemplo 95 (33.9 mg, 76 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₂₆H₃₂N₆O₃ 476.25, encontrado [M+H] 447.3, T_r = 2.04 min (Método E).

Ejemplo 96

ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-2-fluoro-5-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico



96A. 4-bromo-N-ciclohexil-5-fluoro-N-isobutil-2-nitroanilina

El compuesto del título (2.30g, 81 %) se preparó siguiendo un procedimiento análogo a aquel para la síntesis de 45A, excepto que se usó 1-bromo-2,4-difluoro-5-nitrobenzoceno (1.81 g, 7.59 mmol) en lugar de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzoceno. MS(ESI⁺) m/z 373.3 (M + H)⁺.

96B. 4-bromo-N¹-ciclohexil-5-fluoro-N¹-isobutilbenzoceno-1,2-diamina

A una mezcla de 96A (1.00g, 2.68 mmol) en EtOH (15 mL) y agua (2 mL), bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó cloruro de amonio (0.86 g, 16.07 mmol). La mezcla se agitó por 5 minutos antes de agregar zinc (1.05 g, 16.07 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 18 horas antes de ser diluida con CHCl₃ después se filtró a través de una almohadilla de Celite, la cual después se enjuagó completamente con CHCl₃. Los filtrados orgánicos se combinaron y se lavaron con agua, después salmuera, antes de ser secados (sulfato de sodio anhidro), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar un residuo marrón. La purificación por cromatografía instantánea proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón oscuro (0.81 g, 83 %). MS(ESI⁺) m/z 343.3 (M + H)⁺.

96C. N¹-ciclohexil-4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5-fluoro-N¹-isobutilbenzoceno-1,2-diamina

Se convirtió 96B (0.66 g, 1.93 mmol) al compuesto del título (0.52 g, 72 %), siguiendo un procedimiento análogo a aquel para la síntesis del Compuesto 1G del ejemplo 1, Método B. MS(ESI⁺) m/z 309.3 (M + H)⁺ de ácido borónico. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 6.96 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.67 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.70 (s, 4H), 2.77 -2.64 (m, 3H), 1.76 - 1.26 (m, 10H), 0.95 (s, 6H), 0.78 (d, J=6.6 Hz, 6H).

96D. 2-(5-amino-4-(ciclohexil(isobutil)amino)-2-fluorofenil)ciclopropancarboxilato de (1R,2S)-etilo

A un vial de reacción sellable que contiene 96C (0.26 g, 0.69 mmol), en dioxano (2mL) y agua (1mL), se agregó 2-yodociclopropancarboxilato de (1S,2S)-etilo (0.20 g, 0.83 mmol), el cual se obtuvo a través de resolución quiral siguiendo el procedimiento en Organic Process Research & Development 2004, 8, 353-359, seguido por Cs₂CO₃ (0.47g, 1.45 mmol). La mezcla se purgó con Ar por 15 minutos antes de agregar aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0.11 g, 0.14 mmol). La mezcla de reacción se purgó con Argón por otros 5 minutos antes de tapar el vial y la reacción se calentó a 85°C. Después de 18 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente después se dividió entre EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo completamente con EtOAc. Estos extractos orgánicos se combinaron con la capa orgánica original y se secaron (sulfato de sodio anhidro), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar un aceite marrón oscuro. La purificación por cromatografía instantánea proporcionó el compuesto del título como un aceite color oro (0.14 g, 53 %).

MS(ESI⁺) m/z 377.4 (M + H)⁺.

96E. ácido (1R,2S)-2-(5-amino-4-(ciclohexil(isobutil)amino)-2-fluorofenil)ciclopropancarboxílico

A una mezcla homogénea de 96D (0.14 g, 0.37 mmol) en THF anhidro (0.8 mL) y MeOH (0.4 mL), en un vial sellable, se agregó una solución de LiOH acuosa 1.5M (2.5 mL, 3.75 mmol). El vial se tapó y la mezcla resultante se agitó a 50 °C por 46 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente después se acidificó a pH 6 con HCl 1N (ac). La mezcla resultante se extrajo completamente con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo* para proporcionar el producto esperado como un residuo (0.13 g, 100 %), el cual se usó sin purificación adicional. MS(ESI⁺) m/z 349.3 (M + H)⁺.

Ejemplo 96. ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-2-fluoro-5-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico

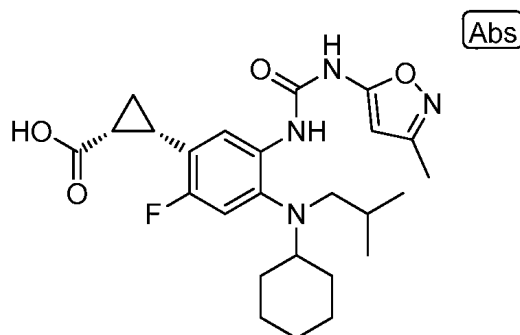
A una mezcla homogénea de 5-metilisoxazol-3-amina (11 mg, 0.11 mmol) en THF anhidro (0.5 mL), en un vial sellable, se agregó carbonocloridato de 4-nitrofenilo (27 mg, 0.13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por una hora para proporcionar (5-metilisoxazol-3-il)carbamato de 4-nitrofenilo. MS(ESI⁺) m/z 264.1 (M + H). La mezcla de reacción completa se usó sin purificación adicional.

A una mezcla de 96E (21 mg, 0.06 mmol) en DCM (2 mL), en un vial sellable, se agregó la mezcla de reacción (5-metilisoxazol-3-il)carbamato de 4-nitrofenilo (0.11 mmol), seguido por TEA (0.02 mL, 0.14 mmol). El vial se tapó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 días antes de ser concentrada *in vacuo* para proporcionar un residuo. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (5.1 mg, 18 %). LC-MS Anal. Calc. para C₂₅H₃₃FN₄O₄ 472.56, encontrado [M+H] 473.3, T_r = 2.04 min (Método E).

¹H RMN (500MHz, 1 : 1 MeOH-d₄/CDCl₃) δ 8.02 - 7.89 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.83 (d, J=10.9 Hz, 1H), 6.24 (br. s., 1H), 3.02 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.81 (br. s., 1H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.55 - 2.46 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.96 - 1.80 (m, 2H), 1.73 (d, J=9.9 Hz, 2H), 1.68 - 1.52 (m, 2H), 1.50 - 1.23 (m, 4H), 1.22 - 1.00 (m, 3H), 0.85 (m, 6H).

Ejemplo 97

ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-2-fluoro-5-(3-(3-metilisoxazol-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico



El compuesto del título (1.5 mg, 5 %) se preparó siguiendo un procedimiento análogo a aquel para la síntesis del ejemplo 96, excepto que se usó 3-metilisoxazol-5-amina (11 mg, 0.11 mmol) en lugar de 5-metilisoxazol-3-amina.

LC-MS Anal. Calc. para C₂₅H₃₃FN₄O₄ 472.56, encontrado [M+H] 473.3, T_r = 2.04 min (Método E).

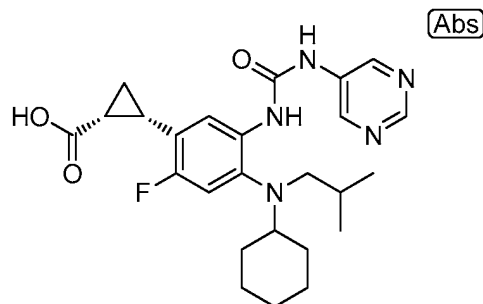
¹H RMN (1 : 1 MeOH-d₄/CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.83 (d, J=10.9 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.89

(s, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.64 - 2.46 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.21 - 1.99 (m, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 1.67 - 1.53 (m, 2H), 1.49 - 1.23 (m, 4H), 1.23 - 0.99 (m, 3H), 0.84 (d, J=6.4 Hz, 6H).

Ejemplo 98

5

ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-2-fluoro-5-(3-(pirimidin-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico

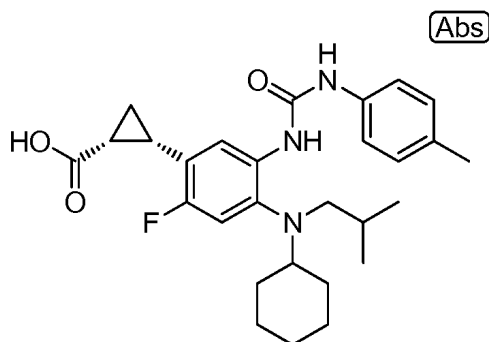


10 El compuesto del título (1.5 mg, 5 %) se preparó siguiendo un procedimiento análogo a aquel para la síntesis del ejemplo 96, excepto que se usó pirimidin-5-amina (11 mg, 0.12 mmol) en lugar de 5-metilisoxazol-3-amina. LC-MS Anal. Calc. para $C_{25}H_{32}FN_5O_3$ 469.56, encontrado $[M+H]^+$ 470.3, $T_r = 2.04$ min (Método E). 1H RMN (1 : 1 MeOH- d_4 /CDCl $_3$) δ 7.99 (s, 1H), 7.90 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 6.85 (d, J=10.9 Hz, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.79 - 2.72 (m, 1H), 2.72 - 2.48 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 2H), 1.68 - 1.54 (m, 2H), 1.51 - 1.25 (m, 4H), 1.24 - 1.01 (m, 3H), 0.86 (d, J=6.4 Hz, 6H).

Ejemplo 99

20

ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-2-fluoro-5-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico

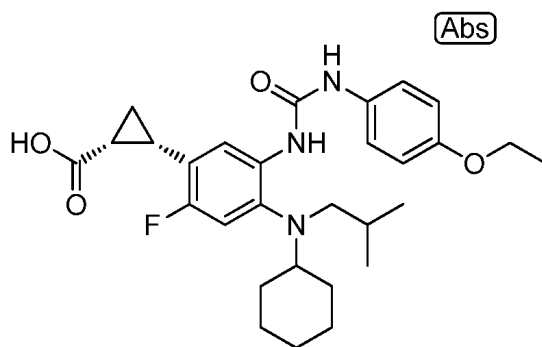


25 A una mezcla homogénea de 96E (21 mg, 0.06 mmol) en THF anhidro (1 mL), en un vial sellable, se agregó 1-isocianato-4-metilbenceno (14 mg, 0.11 mmol). El vial se selló y la mezcla de reacción se calentó a 55 °C por dos horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se concentró *in vacuo* para proporcionar un residuo, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 59 %). LC-MS Anal. Calc. para $C_{28}H_{36}FN_3O_3$ 481.61, encontrado $[M+H]^+$ 482.3, $T_r = 2.04$ min (Método E). 1H RMN (500MHz, 1 : 1 MeOH- d_4 /CDCl $_3$) δ 8.03 - 7.82 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.29 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.15 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.77 (m, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.83 - 2.60 (m, 2H), 2.58 - 2.41 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.90 - 1.54 (m, 6H), 1.47 - 0.97 (m, 7H), 0.81 (m, 6H).

Ejemplo 100

35

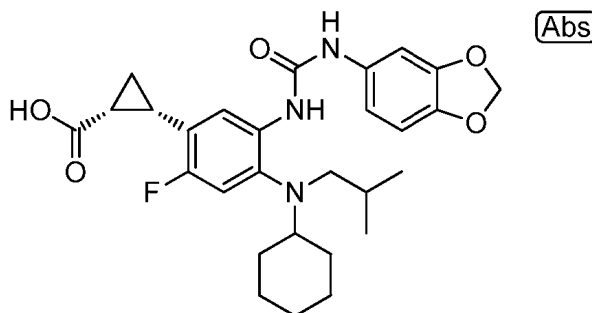
ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-5-(3-(4-etoxifenil)ureido)-2-fluorofenil)ciclopropancarboxílico



El compuesto del título (17 mg, 55 %) se preparó siguiendo un procedimiento análogo a aquel para la síntesis del ejemplo 96, excepto que se usó 1-etoxi-4-isocianato-benceno (17 mg, 0.10 mmol) en lugar de 1-isocianato-4-metilbenceno. LC-MS Anal. Calc. para $C_{29}H_{38}FN_3O_4$ 511.63, encontrado $[M+H]$ 512.3, $T_r = 2.04$ min (Método E). 1H RMN (500MHz, 1 : 1 MeOH- d_4 /CDCl $_3$) δ 8.03 - 7.90 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.28 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.96 - 6.85 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 4.04 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.79 - 2.58 (m, 2H), 2.57 - 2.36 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.79 - 1.49 (m, 6H), 1.47 - 1.30 (m, 5H), 1.29 - 0.94 (m, 5H), 0.78 (m, 6H).

10 Ejemplo 101

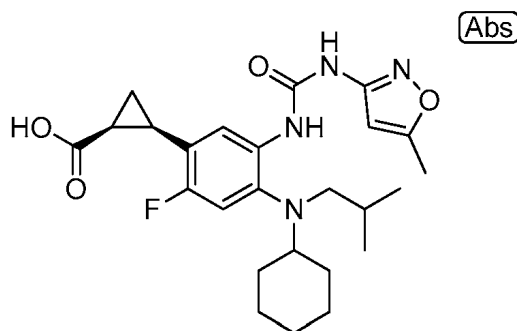
ácido (1R,2S)-2-(5-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ureido)-4-(ciclohexil-(isobutil)amino)-2-fluorofenil)ciclopropancarboxílico



El compuesto del título (13 mg, 41 %) se preparó siguiendo un procedimiento análogo a aquel para la síntesis del ejemplo 96, excepto que se usó 5-isocianatobenzo[d][1,3]dioxol (19 mg, 0.12 mmol) en lugar de 1-isocianato-4-metil-benceno. LC-MS Anal. Calc. para $C_{28}H_{34}FN_3O_5$ 511.59, encontrado $[M+H]$ 512.3, $T_r = 2.04$ min (Método E). 1H RMN (500MHz, 1 : 1 MeOH- d_4 /CDCl $_3$) δ 7.99 - 7.84 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.85 - 6.71 (m, 3H), 5.96 (s, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.79 - 2.61 (m, 2H), 2.56 - 2.38 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.79 - 1.50 (m, 6H), 1.46 - 1.32 (m, 2H), 1.30 - 0.96 (m, 5H), 0.79 (dd, $J=6.7, 2.7$ Hz, 6H).

25 Ejemplo 102

ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-2-fluoro-5-(3-(5-metilisoxazol-3-yl)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico



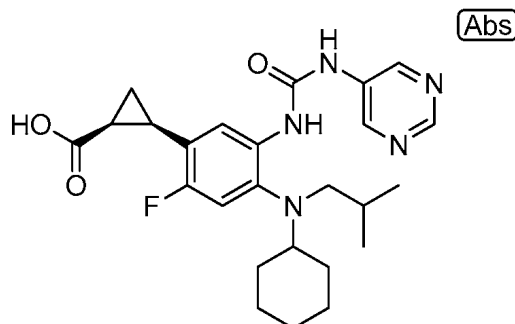
El compuesto del título (3.0 mg, 10 %) se preparó siguiendo un procedimiento análogo a aquel para la síntesis del ejemplo 96, excepto que se usó 2-yodociclo-propancarboxilato de (1R,2R)-etilo (0.20 g, 0.83 mmol) en lugar de 2-yodociclopropancarboxilato de (1S,2S)-etilo usado en 96D. LC-MS Anal. Calc. para $C_{25}H_{33}FN_4O_4$ 472.56, encontrado

[M+H] 473.3, $T_r = 2.04$ min (Método E). ^1H RMN (500MHz, 1 : 1 MeOH- d_4 /CDCl $_3$) δ 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.83 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 6.23 (br. s., 1H), 3.02 (s, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.51 (q, $J=8.3$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.96 - 1.79 (m, 2H), 1.73 (d, $J=10.4$ Hz, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 2H), 1.50 - 1.23 (m, 4H), 1.20 - 0.99 (m, 3H), 0.89 - 0.79 (m, 6H).

5

Ejemplo 103

ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-2-fluoro-5-(3-(pirimidin-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico



10

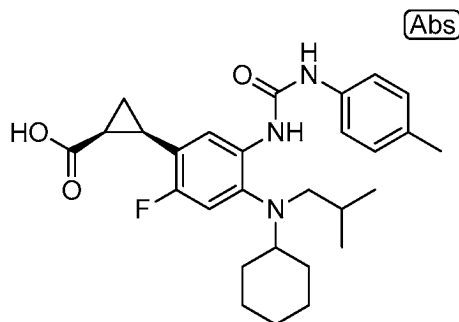
El compuesto del título (1.2 mg, 4 %) se preparó siguiendo un procedimiento análogo a aquel para la síntesis del ejemplo 102, excepto que se usó pirimidin-5 -amina (11 mg, 0.12 mmol) en lugar de 5-metiloxazol-3-amina. LC-MS Anal. Calc. para C $_{25}$ H $_{32}$ FN $_5$ O $_3$ 469.56, encontrado [M+H] 470.3, $T_r = 2.04$ min (Método E). ^1H RMN (500MHz, 1 : 1 MeOH- d_4 /CDCl $_3$) δ 8.02 - 7.87 (m, 2H), 7.67 (s, 2H), 6.86 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.87 - 2.72 (m, 2H), 2.67 - 2.48 (m, 3H), 2.12 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 2H), 1.50 - 1.25 (m, 4H), 1.23 - 1.00 (m, 3H), 0.92 - 0.79 (m, 6H)

15

Ejemplo 104

20

ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-2-fluoro-5-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico



25

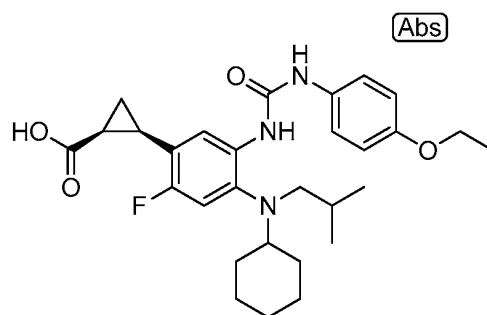
El compuesto del título (13 mg, 42 %) se preparó siguiendo un procedimiento análogo a aquel para la síntesis del ejemplo 99, excepto que se usó el enantiómero de 96E. LC- MS Anal. Calc. para C $_{28}$ H $_{36}$ FN $_3$ O $_3$ 481.61, encontrado [M+H] 482.3, $T_r = 2.04$ min (Método E). ^1H RMN (500MHz, 1 : 1 MeOH- d_4 /CDCl $_3$) δ 7.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.29 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.54 - 2.44 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.77 - 1.51 (m, 6H), 1.45 - 1.32 (m, 2H), 1.31 - 0.97 (m, 5H), 0.80 (dd, $J=6.4, 2.5$ Hz, 6H).

30

Ejemplo 105

ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-5-(3-(4-etoxifenil)ureido)-2-fluorofenil)ciclopropancarboxílico

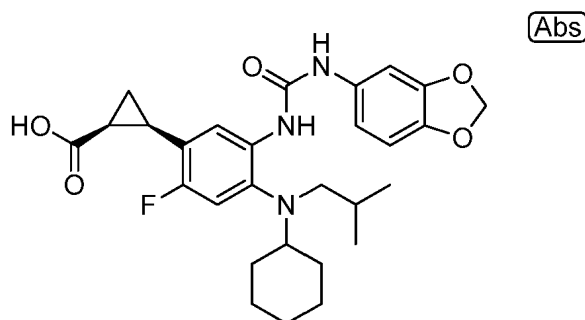
35



El compuesto del título (18 mg, 54 %) se preparó siguiendo un procedimiento análogo a aquel para la síntesis del ejemplo 100, excepto que se usó el enantiómero de 96E. LC-MS Anal. Calc. para $C_{29}H_{38}FN_3O_4$ 511.63, encontrado [M+H] 512.3, $T_r = 2.04$ min (Método E). 1H RMN (500MHz, 1 : 1 MeOH- d_4 /CDCl $_3$) δ 7.95 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 6.77 (d, J=10.9 Hz, 1H), 4.04 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.54 - 2.39 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.78 - 1.52 (m, 6H), 1.45 - 1.31 (m, 5H), 1.25 - 0.97 (m, 5H), 0.78 (dd, J=6.7, 4.2 Hz, 6H).

10 Ejemplo 106

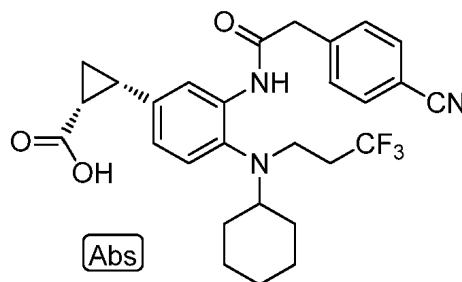
ácido (1S,2R)-2-(5-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ureido)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)-2-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico



El compuesto del título (18 mg, 56 %) se preparó siguiendo un procedimiento análogo a aquel para la síntesis del ejemplo 101, excepto que se usó el enantiómero de 96E. LC-MS Anal. Calc. para $C_{28}H_{34}FN_3O_5$ 511.59, encontrado [M+H] 512.3, $T_r = 2.04$ min (Método E). 1H RMN (500MHz, 1 : 1 MeOH- d_4 /CDCl $_3$) δ 7.93 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.84 - 6.74 (m, 3H), 5.96 (s, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.56 - 2.43 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.76 - 1.52 (m, 6H), 1.44 - 1.31 (m, 2H), 1.30 - 0.99 (m, 5H), 0.79 (dd, J=6.7, 2.7 Hz, 6H).

25 Ejemplo 107

ácido (1R,2S)-2-(3-(2-(4-cianofenil)acetamido)-4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico



107A. 2-(3-(2-(4-cianofenil)acetamido)-4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)fenil)ciclopropanocarboxilato de (1R,2S)-etilo

A una solución de 87F (26.1 mg, 0.066 mmol) en DMF (936 μ l) a TA se agregó ácido 2-(4-cianofenil)acético (21.11 mg, 0.131 mmol), EDC (25.1 mg, 0.131 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (20.06 mg, 0.131 mmol), y Base de

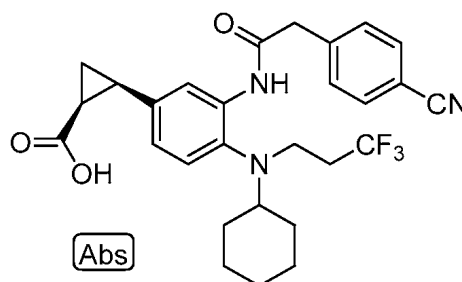
Hunig (22.88 μ l, 0.131 mmol). La reacción se agitó a TA por 16h. La reacción se apagó con NaOH 1 N y se diluyó con agua. Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (1X), salmuera (1X), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un residuo amarillo. LC-MS Anal. Calc. para C₃₀H₃₄F₃N₃O₃ 541.26, encontrado [M+H] 542.2, T_r = 2.26 min (Método G).

Ejemplo 107. ácido (1R,2S)-2-(3-(2-(4-cianofenil)acetamido)-4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico

A una solución de 107A (35.5 mg, 0.066 mmol) en tetrahidrofurano (146 μ l) y MeOH (72.8 μ l) se agregó solución acuosa de hidróxido de litio 1.5 M (437 μ l, 0.655 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche, después se dejó enfriar a TA. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el Ejemplo 107 (2.7 mg, 5.05 μ mol, 27.3 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₂₈H₃₀F₃N₃O₃ 513.55, encontrado [M+H] 513., T_r = 1.78 min (Método G). ¹H RMN (500MHz, METANOL-d₄) δ 8.32 (br. s., 1H), 7.76 - 7.66 (m, J=7.9 Hz, 2H), 7.57 - 7.47 (m, J=7.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.14 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.48 (t, J=1.1 Hz, 1H), 2.06 (d, J=12.4 Hz, 1H), 1.98 - 1.78 (m, 2H), 1.68 (d, J=12.4 Hz, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 4H), 1.39 - 1.30 (m, 1H), 1.13 - 0.91 (m, 5H).

Ejemplo 108

ácido (1S,2R)-2-(3-(2-(4-cianofenil)acetamido)-4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico



108A. 2-(3-(2-(4-cianofenil)acetamido)-4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil) amino)fenil)ciclopropanocarboxilato de (1S,2R)-etilo

A una solución de 91A (22.7 mg, 0.057 mmol) en DMF (814 μ l) a TA se agregó ácido 2-(4-cianofenil)acético (18.36 mg, 0.114 mmol), EDC (21.84 mg, 0.114 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (17.45 mg, 0.114 mmol), y Base de Hunig (19.90 μ l, 0.114 mmol). La reacción se agitó a TA por 16h. La reacción se apagó con NaOH 1 N y se diluyó con agua. Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (1X), salmuera (1X), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un residuo amarillo. Este material se purificó mediante HPLC preparativa para dar 108A (11 mg, 0.020 mmol).

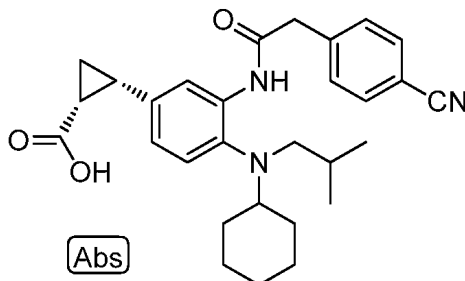
LC-MS Anal. Calc. para C₃₀H₃₄F₃N₃O₃ 541.26, encontrado [M+H] 542.3, T_r = 2.26 min (Método G).

Ejemplo 108. ácido (1S,2R)-2-(3-(2-(4-cianofenil)acetamido)-4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico

A 108A (11 mg, 0.020 mmol) en MeOH (0.4 mL) y THF (0.3 mL) se agregó solución acuosa de LiOH 2M (0.3 mL, 0.600 mmol). La mezcla se agitó a TA por 6h. La reacción se ajustó a pH 1 con HCl 1N, después la solución resultante se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Este material crudo se purificó por HPLC preparativa para dar el Ejemplo 108 (2.1 mg, 3.93 μ mol, 19.3 % de rendimiento).

LC-MS Anal. Calc. para C₂₈H₃₀F₃N₃O₃ 513.55, encontrado [M+H] 513., T_r = 1.78 min (Método G).

¹H RMN (500MHz, METANOL-d₄) δ 8.32 (br. s., 1H), 7.76 - 7.66 (m, J=7.9 Hz, 2H), 7.57 - 7.47 (m, J=7.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.14 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.48 (t, J=1.1 Hz, 1H), 2.06 (d, J=12.4 Hz, 1H), 1.98 - 1.78 (m, 2H), 1.68 (d, J=12.4 Hz, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 4H), 1.39 - 1.30 (m, 1H), 1.13 - 0.91 (m, 5H).

Ejemplo 109**ácido (1R,2S)-2-(3-(2-(4-cianofenil)acetamido)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico**

5

109A. 2-(3-(2-(4-cianofenil)acetamido)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxilato de (1R,2S)-etilo

10 A una solución de 80E (29.5 mg, 0.082 mmol) en DMF (1029 μ l) a TA se agregó ácido 2-(4-cianofenil)acético (26.5 mg, 0.165 mmol), EDC (31.5 mg, 0.165 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (25.2 mg, 0.165 mmol), y Base de Hunig (28.7 μ l, 0.165 mmol). La reacción se agitó a TA por 16h. La reacción se apagó con NaOH 1 N y se diluyó con agua. Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (1X), salmuera (1X), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un residuo amarillo. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 109A (18 mg, 0.036 mmol, 45 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₃₁H₃₉N₃O₃ 501.30, encontrado [M+H] 502.3, T_r = 2.19 min (Método G).

15

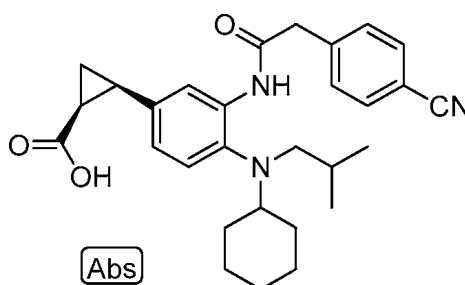
Ejemplo 109. ácido (1R,2S)-2-(3-(2-(4-cianofenil)acetamido)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico

20

A 109A (18 mg, 0.036 mmol) en MeOH (0.4 mL) y THF (0.3 mL) se agregó solución acuosa de LiOH 2M (0.3 mL, 0.600 mmol). La mezcla se agitó a TA por 6h. La reacción se ajustó a pH 1 con HCl 1N y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el Ejemplo 109 (5.4 mg, 10.9 μ mol, 30.5 % de rendimiento).

25

LC-MS Anal. Calc. para C₂₉H₃₅N₃O₃ 473.3, encontrado [M+H] 474.0, T_r = 1.96 min (Método G). ¹H RMN (500MHz, METANOL-d₄) δ 8.31 (s, 1H), 7.78 - 7.67 (m, J=7.9 Hz, 2H), 7.54 - 7.47 (m, J=7.9 Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.69 (br. s., 2H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.33 (br. s., 1H), 2.04 (br. s., 1H), 1.67 (br. s., 2H), 1.65 - 1.42 (m, 4H), 1.36 - 1.19 (m, 2H), 1.11 - 0.90 (m, 5H), 0.76 - 0.69 (m, 6H).

Ejemplo 110**ácido (1S,2R)-2-(3-(2-(4-cianofenil)acetamido)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico**

35

110A. 2-(3-(2-(4-cianofenil)acetamido)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxilato de (1S,2R)-etilo

40 A una solución de 95B (28.5 mg, 0.079 mmol) en DMF (1 mL) a TA se agregó ácido 2-(4-cianofenil)acético (25.6 mg, 0.159 mmol), EDC (30.5 mg, 0.159 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (24.35 mg, 0.159 mmol), y Base de Hunig (0.028 mL, 0.159 mmol). La reacción se agitó a TA por 16h. La reacción se apagó con NaOH 1 N y se diluyó con agua. Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (1X), salmuera (1X), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un residuo amarillo. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 110A (13 mg, 0.026 mmol, 33 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₃₁H₃₉N₃O₃ 501.30, encontrado [M+H] 502.3, T_r = 2.16 min (Método G).

45

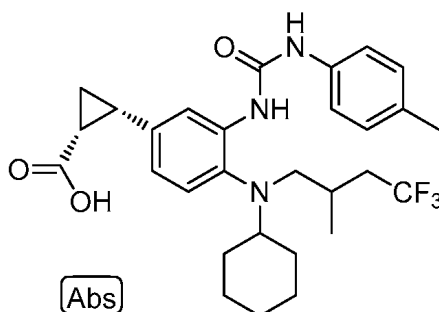
Ejemplo 110. ácido (1S,2R)-2-(3-(2-(4-cianofenil)acetamido)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropancarboxílico

5 A 2-(3-(2-(4-cianofenil)acetamido)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropancarboxilato de (1R,2S)-etilo (13 mg, 0.026 mmol) en MeOH (0.4 mL) y THF (0.3 mL) se agregó solución acuosa de LiOH 2M (0.3 mL, 0.600 mmol). La mezcla se agitó a TA por 6h. La reacción se ajustó a pH 1 con HCl 1N y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el Ejemplo 110 (1.3 mg, 2.7 umol, 10.4 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₂₉H₃₅N₃O₃ 473.3, encontrado [M+H] 474.0, T_r = 1.96 min (Método G). ¹H RMN (500MHz, METANOL-d₄)

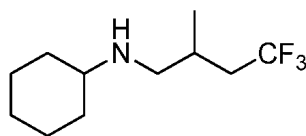
10 δ 8.31 (s, 1H), 7.78 - 7.67 (m, J=7.9 Hz, 2H), 7.54 - 7.47 (m, J=7.9 Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.69 (br. s., 2H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.33 (br. s., 1H), 2.04 (br. s., 1H), 1.67 (br. s., 2H), 1.65 -1.42 (m, 4H), 1.36 - 1.19 (m, 2H), 1.11 - 0.90 (m, 5H), 0.76 - 0.69 (m, 6H).

Ejemplo 111

15 **ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico**

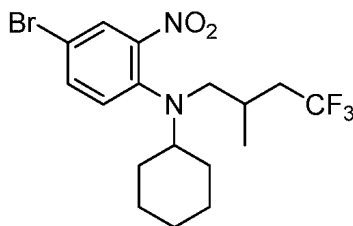


20 **Preparación 111A: N-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)ciclohexanamina racémica**



25 A una solución de N-ciclohexil-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanamida (2.2 g, 9.27 mmol) en THF (100 mL) a temperatura ambiente se agregó una solución de LAH (13.91 mL, 27.8 mmol) resultando en evolución de gas. La mezcla después se calentó a reflujo por 6 horas, se enfrió a TA y después a 0°C en un baño de hielo. Se agregó cuidadosamente 1 mL de agua, seguido por 1 mL de NaOH, 3 mL de NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla resultante se agitó a 0°C por 30 minutos y después se filtró a través de Celite se enjuagó con EtOAc. La concentración *in vacuo* dio la Preparación 111A cruda (1.88 g, 8.25 mmol, 89 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS Anal. Calc. para C₁₁H₂₀F₃N 223.15, encontrado [M+H] 224.2, T_r = 0.62 min (Método D). El material crudo se recuperó sin purificación adicional.

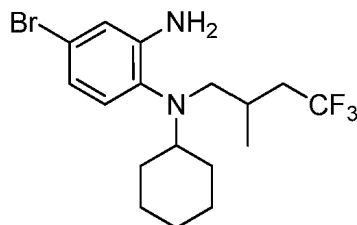
35 **Preparación 111B: 4-bromo-N-ciclohexil-2-nitro-N-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)anilina racémica**



40 Se mezcló 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (2.168 g, 9.85 mmol) con la Preparación 111 A (2.0 g, 8.96 mmol) en un vial de presión con una barra agitadora. La suspensión viscosa después se calentó a 130°C por 48 horas. LC-MS mostró una mezcla ~1 : 1 de SM y el producto deseado. La mezcla después se enfrió a TA, se diluyó con DCM y se purificó por medio de la máquina ISCO (columna de 80 g, 40 mL/min, 0 - 10 % de EtOAc/hexanos durante 20

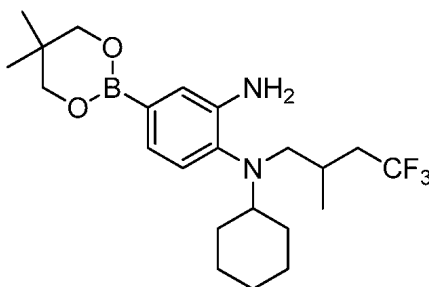
minutos, TA = 11 minutos) para dar la Preparación 111B (2.21 g, 4.12 mmol, 46.0 % de rendimiento) como un aceite amarillo. La pureza se determinó ser -19 % con algo de fluorobenceno sin reaccionar presente. LC-MS Anal. Calc. para $C_{17}H_{22}BrF_3N_2O_2$ 422.08, encontrado [M+H] 423.3, 425.3, $T_r = 1.29$ min. (Método D)

5 **Preparación 111C: 4-bromo-N1-ciclohexil-N1-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)benzeno-1,2-diamina racémica**



10 La Preparación 111C se preparó por el procedimiento descrito en el ejemplo 87D utilizando ejemplo 111B. LC-MS Anal. Calc. para $C_{17}H_{24}BrF_3N_2$ 392.11, encontrado [M+H] 393.3, 396.3, $T_r = 1.24$ min. (Método D).

Preparación 111D: N1-ciclohexil-4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-N1-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)benzeno-1,2-diamina racémica

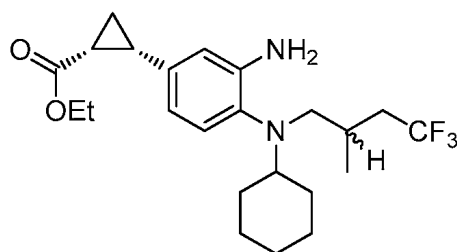


15

La Preparación 111D se preparó por el procedimiento descrito en el ejemplo 87E utilizando la Preparación 111C.

20 LC-MS Anal. Calc. para $C_{22}H_{34}BF_3N_2O_2$ 426.27, encontrado [M+H] 359.1 (ácido borónico), $T_r = 1.62$ min. Método C).

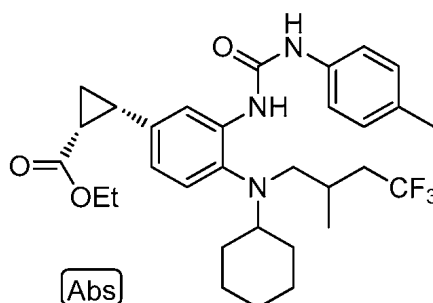
Preparación 111E: 2-(3-amino-4-(ciclohexil(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxilato de (1R,2S)-etilo, mezcla de diastereómeros



25

La Preparación 111E se preparó por el procedimiento descrito en el ejemplo 87F utilizando la preparación 111D y 2-yodociclopropanocarboxilato de (1S,2S)-etilo. Se aisló como una mezcla de diastereómeros. LC-MS Anal. Calc. para $C_{23}H_{33}F_3N_2O_2$ 426.25, encontrado [M+H] 427.41, $T_r = 1.02$ min (Método D).

Preparación 111F: 2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxilato de (1R,2S)-etilo, mezcla de diastereómeros



5 A una solución de la Preparación 111E (30 mg, 0.070 mmol) en THF (1 mL) a TA se agregó carbonocloridato de 4-nitrofenilo (14.89 mg, 0.074 mmol). La reacción se agitó a TA por 2h, después se agregó p-toluidina (22.61 mg, 0.211 mmol). La reacción se calentó a 50°C por 16h, después se enfrió a TA y se diluyó con MeOH. El material
10 crudo se purificó con HPLC preparativa (Waters Xbridge C18 19 x 100 mm), velocidad de flujo 20 mL/min con gradiente de 20 % B-100 % B durante 10 minutos, mantenido a 100 % B por 5min. (A: 0.1 % de TFA en agua/MeOH (90: 10), B: 0.1 % de TFA en agua/MeOH (10:90) monitoreado a 220 para dar la Preparación 111F (20 mg, 0.035 mmol, 50.3 % de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros y como un sólido blancuzco. LC-MS Anal. Calc. para C₃₁H₄₀F₃N₃O₃ 559.30, encontrado [M+H] 560.5, T_r = 1.18 min (Método D).

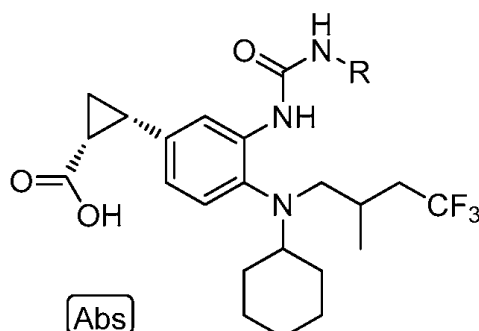
15 **Ejemplo 111 ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico, mezcla de diastereómeros**

A la Preparación 111F (20 mg, 0.036 mmol) a TA, se agregó MeOH (0.5 mL) y THF (0.2 mL) seguido por una solución de LiOH 1.3M (0.550 mL, 0.715 mmol). La mezcla se agitó a 50°C por 16h, después se dejó enfriar a TA. La
20 mezcla se ajustó a pH 1 con HCl 1N, después se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el material crudo. El material crudo se purificó por medio de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones:

25 Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas 5-µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas 5-µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10-mM; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10-mM; Gradiente: 44-84 % B durante 10 minutos, después un mantenimiento de 5-minutos a 100 % B; Flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contiene el producto deseado se combinaron y se secaron por medio de evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (7.5 mg, 0.014 mmol, 39 % de rendimiento).
30

LC-MS Anal. Calc. para C₂₉H₃₆F₃N₃O₃ 531.271, encontrado [M+H] 532.25, T_r = 1.92 min (Método D).

Ejemplos 112-113

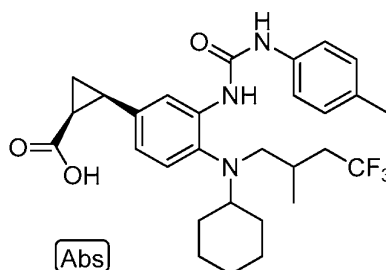


35 Los Ejemplos 112-113 se obtuvieron siguiendo el procedimiento de la Preparación 11 utilizando la anilina correspondiente, seguido por la etapa de saponificación descrita en el ejemplo 111, todo se aisló como una mezcla de diastereómeros
40

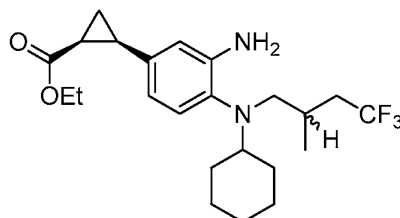
Ej. No.	Nombre	R	Tr _D ^{metodo} (min)	(M ⁺ H) ⁺
112	Ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)amino)-3-(3-(pirimidin-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico		1.78	520.0
113	Ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)amino)-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico		2.02	523.15

Ejemplo 114

- 5 **ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico, mezcla de diastereómeros**

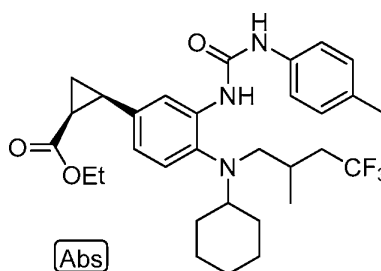


- 10 **Preparación 114A 2-(3-amino-4-(ciclohexil(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)amino)fenil)ciclopropancarboxilato de (1S,2R)-etilo (mezcla de diastereómeros)**



- 15 La Preparación 114A se preparó por el procedimiento descrito en el ejemplo 87F utilizando la preparación 111D y 2-yodociclopropancarboxilato de (1R,2R)-etilo. Se aisló como una mezcla de diastereómeros. LC-MS Anal. Calc. para C₂₃H₃₃F₃N₂O₂ 426.25, encontrado [M+H] 427.41, T_r = 1.03 min. (Método D)

- 20 **Preparación 114B 2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxilato de (1S,2R)-etilo (Mezcla de diastereómeros)**

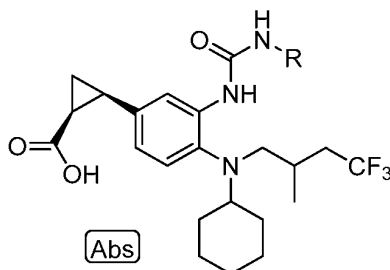


- 25 A una solución de la Preparación 114A (30 mg, 0.070 mmol) en THF (1 mL) a TA, se agregó carbonocloridato de 4-nitrofenilo (14.89 mg, 0.074 mmol). La reacción se agitó a TA por 2h, después se agregó p-toluidina (22.61 mg, 0.211 mmol). La reacción se calentó a 50°C por 16h, después se enfrió a TA y se diluyó con MeOH. El material

crudo se purificó con HPLC prep. (Waters XBridge C18 19 x 100 mm), velocidad de flujo 20 mL/min con gradiente de 20 % B-100 % B durante 10 minutos mantenimiento a 100 %B por 5min. (A: 0.1 % de TFA en agua/MeOH (90: 10), B: 0.1 % de TFA en agua/MeOH (10:90) monitoreado a 220 para dar la Preparación 114B (20 mg, 0.036 mmol, 50.8 % de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros y como un sólido blancuzco. LC-MS Anal. Calc. para $C_{31}H_{44}F_4N_4O_4$ 559.30, encontrado $[M+H]$ 560.4, $T_r = 1.19$ min (Método D)

Ejemplo 114 ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico, (mezcla de diastereómeros)

10 A la Preparación 114A (20 mg, 0.036 mmol) a TA se agregó MeOH (0.5 mL) y THF (0.2 mL), seguido por una solución de LiOH 1.3M (0.550 mL, 0.715 mmol). La mezcla se agitó a 50°C por 16h, después se enfrió a TA. La mezcla se ajustó a pH 1 con HCl 1N, después se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el material crudo. El material crudo se purificó por medio de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas 5- μm ; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas 5- μm ; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10-mM de acetato de amonio; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10-mM de acetato de amonio; Gradiente: 25-100 % B durante 15 minutos, después un mantenimiento de 5-minutos a 100 % B; Flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contiene el producto deseado se combinaron y se secaron por medio de evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (10 mg, 0.019 mmol, 53 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para $C_{29}H_{36}F_3N_3O_3$ 531.27, encontrado $[M+H]$ 532.25, $T_r = 1.92$ min (Método D)

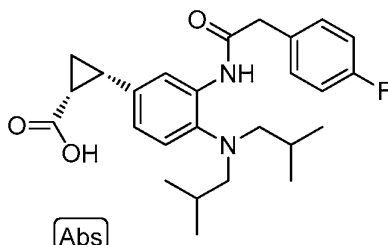


Ejemplos 115-116

25 Los Ejemplos 115-116 se obtuvieron siguiendo el procedimiento de la Preparación 114B utilizando la anilina correspondiente seguido por la etapa de saponificación descrita en el ejemplo 114, todo se aisló como una mezcla de diastereómeros

Ej. No.	Nombre	R	$T_r^{\text{metodo M}}$ (min)	$(M^+H)^+$
115	Ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)amino)-3-(3-(pirimidin-5-il)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico		1.78	520.0
116	Ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)amino)-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico		2.02	523.15

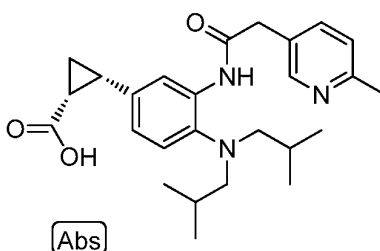
30

Ejemplo 117**ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(2-(4-fluorofenil)acetamido)fenil)ciclopropanocarboxílico**

5

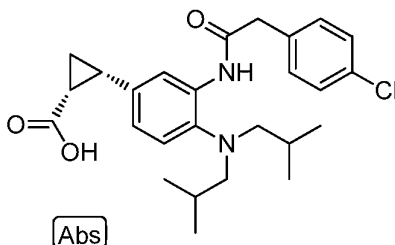
El Ejemplo 117 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 60 usando el ácido correspondiente. LC-MS Anal. Calc. para $C_{26}H_{33}FN_2O_3$ 440.25, encontrado $[M+H]$ 441.3, $T_r = 2.11$ min (Método M). 1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.36 (dd, $J=8.4, 5.9$ Hz, 2H), 7.23 - 7.06 (m, 3H), 6.89 (dd, $J=8.4, 1.5$ Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.53 (dt, $J=13.4, 6.7$ Hz, 2H), 1.41 - 1.33 (m, 1H), 1.24 (td, $J=7.9, 4.5$ Hz, 1H), 0.82 - 0.71 (m, 12H).

10

Ejemplo 118**15 ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(2-(6-metilpiridin-3-il)acetamido)fenil)ciclopropanocarboxílico**

20

El Ejemplo 118 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 60 usando el ácido correspondiente. LC-MS Anal. Calc. para $C_{26}H_{35}N_3O_3$ 437.27, encontrado $[M+H]$ 438.3, $T_r = 1.44$ min (Método M). 1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 1H), 8.43 - 8.30 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.62 (dd, $J=7.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.98 - 6.87 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 3H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.54 (dt, $J=13.4, 6.7$ Hz, 2H), 1.41 - 1.31 (m, 1H), 1.24 (dt, $J=8.1, 4.1$ Hz, 1H), 0.89 - 0.75 (m, 13H).

25 Ejemplo 119**ácido (1R,2S)-2-(3-(2-(4-clorofenil)acetamido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropanocarboxílico**

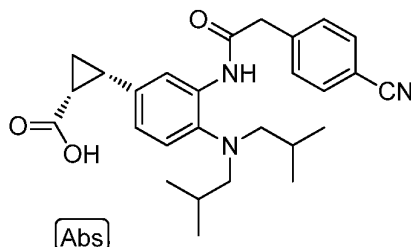
30

El Ejemplo 119 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 60 usando el ácido correspondiente. LC-MS Anal. Calc. para $C_{26}H_{33}ClN_2O_3$ 456.22, encontrado $[M+H]$ 457.3, $T_r = 2.25$ min (Método M). 1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.15 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.53 (dt, $J=13.4, 6.7$ Hz, 2H), 1.41 - 1.33 (m, 1H), 1.24 (dt, $J=8.1, 4.1$ Hz, 1H), 0.82 - 0.72 (m, 13H).

35

Ejemplo 120

ácido (1R,2S)-2-(3-(2-(4-cianofenil)acetamido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropanocarboxílico



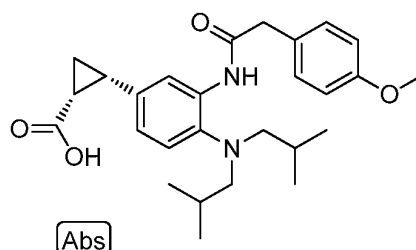
5

El Ejemplo 120 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 60 usando el ácido correspondiente. LC-MS Anal. Calc. para $C_{27}H_{33}N_3O_3$ 447.25, encontrado $[M+H]$ 448.3, $T_r = 1.97$ min (Método M). 1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 - 7.81 (m, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.62 - 7.50 (m, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.97 - 6.78 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.43 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.54 (dt, $J=13.1, 6.8$ Hz, 2H), 1.38 - 1.30 (m, 1H), 1.24 - 1.14 (m, 1H), 0.82 - 0.72 (m, 12H).

10

Ejemplo 121

15 **ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(2-(4-metoxifenil)acetamido)fenil)ciclopropanocarboxílico**



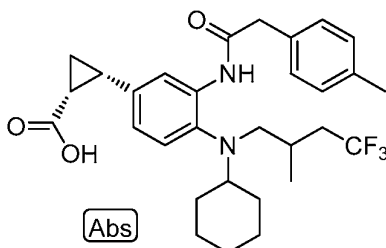
El Ejemplo 121 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 60 usando el ácido correspondiente. LC-MS Anal. Calc. para $C_{27}H_{36}N_2O_4$ 452.27, encontrado $[M+H]$ 453.3, $T_r = 2.05$ min (Método M). 1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.23 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.93 - 6.79 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.50 - 2.46 (m, 5H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.50 (dt, $J=13.4, 6.7$ Hz, 2H), 1.42 - 1.35 (m, 1H), 1.24 (td, $J=8.2, 4.5$ Hz, 1H), 0.78 - 0.71 (m, 12H).

20

Ejemplo 122

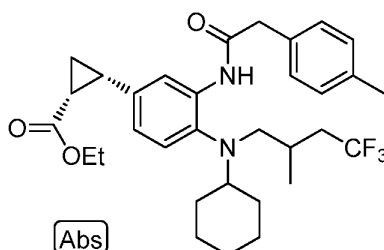
ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)amino)-3-(2-(p-tolil)acetamido)fenil)ciclopropanocarboxílico

30 (mezcla de diastereómeros)



Preparación 122A: **2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)amino)-3-(2-(p-tolil)acetamido)fenil)ciclopropanocarboxilato de (1R,2S)-etilo**, (mezcla de diastereómeros)

35



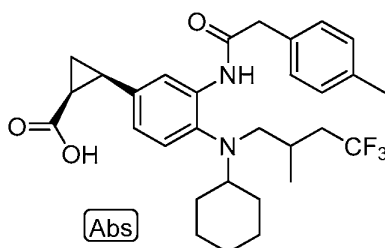
5 A una solución de la Preparación 111E (30 mg, 0.070 mmol) en DMF (1 mL) a TA se agregó ácido 2-(p-tolil)acético (21.13 mg, 0.141 mmol), EDC (27.0 mg, 0.141 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (21.54 mg, 0.141 mmol) y Base de Hunig (0.025 mL, 0.141 mmol). La reacción se agitó a TA por 16h, después se diluyó con MeOH y el material crudo se purificó por HPLC preparativa (Waters XBridge C18 19 x 100 mm), velocidad de flujo 20 mL/min con gradiente de 20 % B-100 % B durante 10 minutos Mantenimiento a 100 %B por 5min. (A: 0.1 % de TFA en agua/MeOH (90: 10), B: 0.1 % de TFA en agua/MeOH (10:90) monitoreado a 220 para dar la Preparación 122A como una mezcla de diastereómeros (20 mg, 0.036 mmol, 50.9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS
10 Anal. Calc. para C₃₂H₄₁F₃N₂O₃ 558.31, encontrado [M+H] 559.4, T_r = 1.28 min (Método D).

Ejemplo 122: ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)amino)-3-(2-(p-tolil)acetamido)fenil)ciclopropanocarboxílico (mezcla de diastereómeros)

15 A la Preparación 122A (20 mg, 0.036 mmol) a TA se agregó MeOH (0.5 mL) y THF (0.2 mL), seguido por una solución de LiOH 1.3M (0.550 mL, 0.715 mmol). La mezcla se agitó a 50°C por 16h, después se enfrió a TA. La mezcla se ajustó a pH 1 con HCl 1N, después se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el material crudo. El material crudo se purificó por medio de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge Shield RP18, 19 x 250 mm, partículas 5-µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas 5-µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10-mM de acetato de amonio; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10-mM de acetato de amonio; Gradiente: 30-100 % B durante 25 minutos, después un mantenimiento de 5 minutos a 100 % B; Flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por medio de evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (11.8 mg, 0.022 mmol, 62 %). LC-MS
20 Anal. Calc. para C₃₀H₃₇F₃N₂O₃ 530.28, encontrado [M+H] 531.2, T_r = 2.47 min (Método M). ¹H RMN (500MHz, METANOL-d₄) δ 8.46 -8.29 (m, 1H), 7.21 (s, 3H), 7.03 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.98 - 6.87 (m, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.39 - 3.24 (m, 3H), 2.57 (q, J=8.4 Hz, 1H), 2.36 (s, 2H), 2.19 (t, J=11.1 Hz, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.64 - 1.57 (m, 2H), 1.54 (br. s., 1H), 1.45 (br. s., 1H), 1.34 (td, J=8.2, 5.0 Hz, 1H), 1.04 - 0.91 (m, 3H), 0.91 - 0.76 (m, 4H).

30 **Ejemplo 123**

ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)amino)-3-(2-(p-tolil)acetamido)fenil)ciclopropanocarboxílico, mezcla de diastereómeros

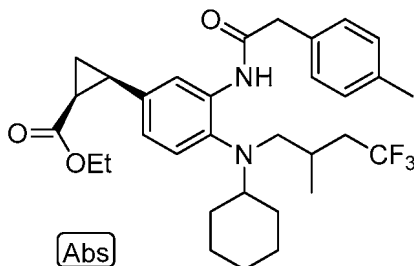


35

Preparación 123A: 2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)amino)-3-(2-(p-tolil)acetamido)fenil)ciclopropancarboxilato de (1S,2R)-etilo,

(mezcla de diastereómeros)

5



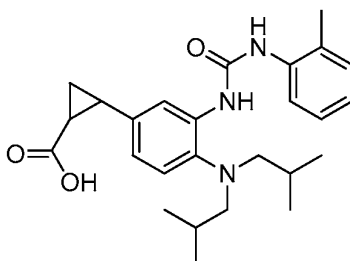
A una solución de la Preparación 114A (30 mg, 0.070 mmol) en DMF (1 mL) a TA se agregó ácido 2-(p-tolil)acético (21.13 mg, 0.141 mmol), EDC (27.0 mg, 0.141 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (21.54 mg, 0.141 mmol) y Base de Hunig (0.025 mL, 0.141 mmol). La reacción se agitó a TA por 16h, después se diluyó con MeOH y el material crudo se purificó por HPLC preparativa (Waters XBridge C18 19 x 100 mm), velocidad de flujo 20 mL/min con gradiente de 20 % B-100 % B durante 10 minutos Mantenimiento a 100 %B por 5min. (A: 0.1 % de TFA en agua/MeOH (90: 10), B: 0.1 % de TFA en agua/MeOH (10:90) monitoreado a 220 para dar la Preparación 123A como una mezcla de diastereómeros (16 mg, 0.029 mmol, 40.7 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS Anal. Calc. para C₃₂H₄₁F₃N₂O₃ 558.31, encontrado [M+H] 559.4, T_r = 1.28 min (Método M).

Ejemplo 123: ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)amino)-3-(2-(p-tolil)acetamido)fenil)ciclopropancarboxílico

A la Preparación 123A (20 mg, 0.036 mmol) a TA se agregó MeOH (0.5 mL) y THF (0.2 mL), seguido por una solución de LiOH 1.3M (0.550 mL, 0.715 mmol). La mezcla se agitó a 50°C por 16h, después se enfrió a TA. La mezcla se ajustó a pH 1 con HCl 1N, después se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el material crudo. El material crudo se purificó por medio de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas 5-µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas 5-µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10-mM de acetato de amonio; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10-mM de acetato de amonio; Gradiente: 35-100 % B durante 15 minutos, después un mantenimiento de 5 minutos a 100 % B; Flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por medio de evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (7.9 mg, 0.015 mmol, 41 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₃₀H₃₇F₃N₂O₃ 530.28, encontrado [M+H] 531.2, T_r = 2.47 min (Método M). ¹H RMN (500MHz, METANOL-d₄) δ 8.46 -8.29 (m, 1H), 7.21 (s, 3H), 7.03 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.98 - 6.87 (m, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.39 - 3.24 (m, 3H), 2.57 (q, J=8.4 Hz, 1H), 2.36 (s, 2H), 2.19 (t, J=11.1 Hz, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.64 - 1.57 (m, 2H), 1.54 (br. s., 1H), 1.45 (br. s., 1H), 1.34 (td, J=8.2, 5.0 Hz, 1H), 1.04 - 0.91 (m, 3H), 0.91 - 0.76 (m, 4H).

Ejemplo 124

ácido 2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-o-tolilureido)fenil) ciclopropancarboxílico



40

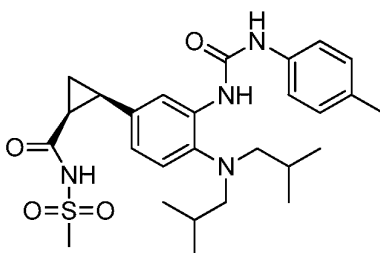
124A. 2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-o-tolilureido)fenil)ciclopropancarboxilato de etilo

Un matraz de fondo redondo se cargó con 1D (30.2 mg, 0.091 mmol) en THF (454 µl). Se agregó 1-isocianato-2-metilbenceno (18.14 mg, 0.136 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA por 60 min. El exceso THF se removió *in vacuo*. El producto crudo se usó como en la siguiente reacción. LC-MS Anal. Calc. para C₂₈H₃₉N₃O₃ 465.63, encontrado [M+H] 466.3. T_r = 1.04 min (Método D).

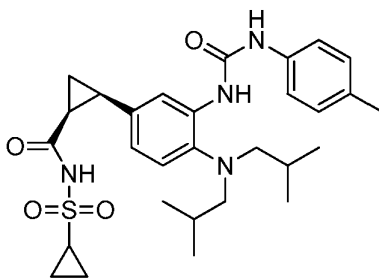
45

Ejemplo 124: ácido 2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-o-tolilureido)fenil)ciclopropancarboxílico

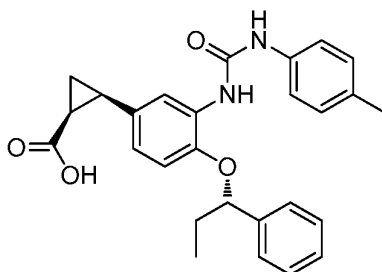
A un matraz de fondo redondo cargado con 124A (42.4 mg, 0.091 mmol) se agregó THF (1083 µl). Se agregó una solución de hidróxido de litio (10.90 mg, 0.455 mmol) en agua (1084 µl, 60.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y se calentó a 50 °C por 3 h. Se agregó etanol (1 mL) y NaOH 1N (1 mL). Después del calentamiento a 50 °C durante la noche, el etanol y THF se removieron *in vacuo*. Se agregó HCl 1N y el producto sólido se recolectó por filtración. El sólido crudo se purificó por HPLC preparativa para dar el Ejemplo 124 (6.6 mg, 0.015 mmol, 16 %) LC-MS Anal. Calc. para C₂₆H₃₅N₃O₃ 437.57, encontrado [M+H] 438.0. T_r = 2.20 min (Método L). ¹H RMN (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7.95 (1 H, br. s.), 7.35 (1 H, d, J=5.95 Hz), 7.20 (1 H, d, J=7.43 Hz), 7.17 (1 H, t, J=7.43 Hz), 7.08 - 7.13 (1 H, m), 7.01 (1H, d, J=7.93 Hz), 6.88 (1H, d, J=7.43 Hz), 2.53 - 2.59 (1 H, m), 2.46 - 2.53 (4 H, m), 2.03 (1H, d, J=5.45 Hz), 1.53 -1.65 (3 H, m), 1.31 (1H, d, J=3.47 Hz), 0.75 (12 H, d, J=5.94 Hz)

Ejemplo 125**(1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)-N-(metilsulfonil)ciclopropancarboxamida**

A una solución de ejemplo 1, enantiómero 2 (20 mg, 0.046 mmol) en DMF (1 mL) se agregó DMAP (41.9 mg, 0.343 mmol), después EDC (88 mg, 0.457 mmol) y metanosulfonamida (65.2 mg, 0.686 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18h. La reacción se filtró y se purificó por medio de LC/MS preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas 5-µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10-mM de acetato de amonio; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10-mM de acetato de amonio; Gradiente: 25-100 % B durante 15 minutos, después un mantenimiento de 5 minutos a 100 % B; Flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por medio de evaporación centrífuga para dar el compuesto del título (1 mg, 1.943 µmol, 4.25 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₂₇H₃₈N₄O₄S 514.26, encontrado [M+H] 515.4, T_r = 0.98 min (Método B). ¹H RMN (500MHz, METANOL-d₄) δ 7.85 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.12 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.05 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J=1.5 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.57 (d, J=7.4 Hz, 5H), 2.31 (s, 3H), 2.19 - 2.05 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 1H), 1.69 - 1.55 (m, 2H), 1.34 - 1.20 (m, 1H), 0.82 (dd, J=6.7, 1.7 Hz, 12H).

Ejemplo 126**(1S,2R)-N-(ciclopropilsulfonil)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxamida**

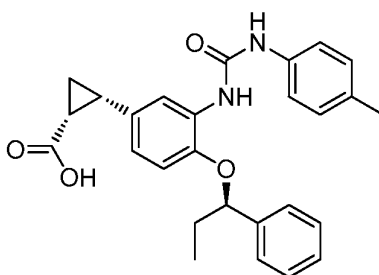
El Ejemplo 126 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 125 usando el cloruro de sulfonilo correspondiente. LC-MS Anal. Calc. para C₂₉H₄₀N₄O₄S 540.27, encontrado [M+H] 541.1, T_r = 1.00 min (Método B). ¹H RMN (500MHz, METANOL-d₄) δ 7.92 -7.87 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 1H), 2.66 - 2.61 (m, 1H), 2.58 (d, J=7.4 Hz, 4H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.18 -2.09 (m, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.37 - 1.27 (m, 1H), 1.21 - 1.12 (m, 1H), 1.01 - 0.92 (m, 1H), 0.83 (dd, J=6.7, 1.2 Hz, 12H), 0.79 - 0.73 (m, 1H), 0.72 -0.62 (m, 1H).

Ejemplo 127**ácido (1S,2R)-2-(4-((S)-1-fenilpropoxi)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico**

5

El Ejemplo 127 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 47 usando SFC quiral (Método H), HPLC T_r quiral analítico = 11.344 min (Método J). LC-MS Anal. Calc. para $C_{27}H_{28}N_2O_4$ 444.20, encontrado $[M+H]$ 445.22, T_r = 3.59 min (Método A). 1H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.19 (br. s., 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 3H), 7.19 - 7.07 (m, 4H), 7.00 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.91 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 2.49 (q, $J=8.3$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.11 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 1.82 - 1.65 (m, 2H), 1.50 (q, $J=5.6$ Hz, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 1H), 0.74 (t, $J=7.4$ Hz, 3H).

10

Ejemplo 128**ácido (1R,2S)-2-(4-((R)-1-fenilpropoxi)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico**

15

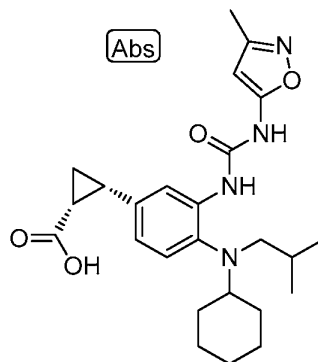
El Ejemplo 128 se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 47 usando SFC quiral (Método H), HPLC T_r quiral analítico = 15.532 min (Método J) LC-MS Anal. Calc. para $C_{27}H_{28}N_2O_4$ 444.20, encontrado $[M+H]$ 445.23, T_r = 3.60 min (Método A). 1H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.09 (br. s., 1H), 7.66 (br. s., 1H), 7.41 (br. s., 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.16 - 7.02 (m, 6H), 6.76 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.91 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 2.47 (q, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.06 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 1.74 (qt, $J=13.8, 6.8$ Hz, 2H), 1.51 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 1.31 - 1.16 (m, 1H), 0.76 (t, $J=7.4$ Hz, 3H).

20

25

Ejemplo 129**ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-(3-(3-metilisoxazol-5-il)ureido)fenil)ciclopropanocarboxílico**

30

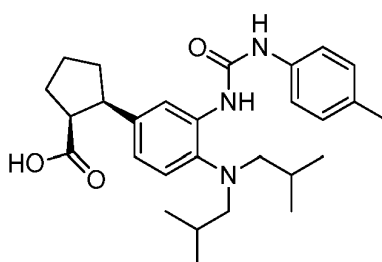


A una solución de trifósgeno (74.5 mg, 0.251 mmol) en THF (2 mL) se agregó 3-metilisoxazol-5-amina (61.6 mg, 0.628 mmol) y Base de Hunig (0.219 mL, 1.255 mmol). Después de la agitación por 1 h, se agregó 80E (45 mg,

0.126 mmol) en THF (2.000 mL). La solución resultante se agitó a TA por 1 h, después se calentó a 60 °C por 1.5 h. Después de remover el solvente de la purificación *in vacuo* de lo crudo por medio de gel de cromatografía de sílice (0-70 % de EtOAc en Hexanos, 12g) proporcionó 40 mg de éster. Esto se disolvió en THF (1 mL), después se agregó hidróxido de sodio (0.377 mL, 0.377 mmol). Se formó un precipitado, después se agregó MeOH (~1 mL). La mayoría del MeOH y THF después se removió *in vacuo* y el material crudo se diluyó con 2 mL de agua. El pH se ajustó a ~4 usando HCl 1N. La fase acuosa después se extrajo con EtOAc (3x 10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título (30 mg, 0.066 mmol, 52.6 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS Anal. Calc. para C₂₅H₃₄N₄O₄ 454.26, encontrado [M+H] 455.19, T_r = 3.24 min (Método A). ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.15 (dd, J=14.9, 8.4 Hz, 2H), 6.85 (dd, J=7.9, 2.0 Hz, 1H), 3.11 - 3.03 (m, 1H), 2.63 (d, J=6.9 Hz, 4H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.62 (dq, J=13.4, 6.7 Hz, 2H), 1.19 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.4 Hz, 12H).

Ejemplo 130

ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-p-tolilureido)fenil)ciclopentancarboxílico racémico



130A: 2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-p-tolilureido)fenil)ciclopent-1-encarboxilato de metilo

A una solución agitada de ciclopent-1-encarboxilato de metilo (9.63 mg, 0.076 mmol), 1-(5-bromo-2-(diisobutilamino)fenil)-3-p-tolilurea (30 mg, 0.069 mmol), acetato de paladio(II) (0.467 mg, 2.081 μmol), y tri-*o*-tolilfosfina (2.112 mg, 6.94 μmol) en DMF (Volumen: 2 mL) a ta, se desgasificó 3x por medio de un proceso de deshielo por bomba de congelación bajo una atmósfera de nitrógeno. En este punto, se agregó TEA (0.015 mL, 0.104 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C por 24 horas. La mezcla después se enfrió a TA y se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (5.6 mg, 0.012 mmol, 16.6 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS Anal. Calc. para C₂₉H₃₉N₃O₃ 477.64, encontrado [M+H] 478.3, T_r = 2.32 min (Método E).

Ejemplo 130. ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-p-tolilureido)fenil)ciclopentancarboxílico racémico

A una solución de agitación de °Pd/C (1.969 mg, 0.019 mmol) y 2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-p-tolilureido)fenil)ciclopent-1-encarboxilato de metilo (0.088 g, 0.185 mmol) en DCM (1 mL) y MeOH (1.000 mL) a TA, se agregó un balón de gas de hidrógeno. El sistema se dejó agitar a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla después se purgó con N₂ y se filtró a través de celite. La concentración *in vacuo* proporcionó el intermediario saturado. El material crudo se tomó sin purificación. El material crudo se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL) y MeOH (0.400 mL) a TA y se agregó hidróxido de sodio (4.00 mg, 0.100 mmol). El sistema se selló y se purgó con N₂ y calentó a 60 °C por 16 horas. La mezcla después se enfrió a TA, se neutralizó con HCl 1N y se extrajo tres veces con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (4.8 mg, 0.002 mmol, 10 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS Anal. Calc. para C₂₈H₃₉N₃O₃ 465.6, encontrado [M+H] 466.0, T_r = 3.040 min (Método E).

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Se probaron compuestos a modo de ejemplo para determinar la inhibición de la actividad de IDO. Los procedimientos experimentales y resultados se proporcionan abajo.

Ensayo de Cinurenina de IDO con Células HEK293/IDO1 Humanas

Células HEK293/IDO1 humanas se sembraron a 10,000 células por 50 uL por pocillo con medio libre de rojo de fenol/ROMI que contiene 10 % de FBS en una placa de cultivo de tejidos de fondo claro de pared oscura de 384 pocillos (Matrix Technologies LLC), después se agregaron 125nL de cierta concentración del compuesto a cada pocillo usando sistemas de manipulación líquida ECHO. Las células se incubaron por 20 horas en una incubadora a 37 °C con 5 % de CO₂.

Los tratamientos del compuesto se detuvieron por la adición de ácido tricloroacético (Sigma-Aldrich) a una

ES 2 675 022 T3

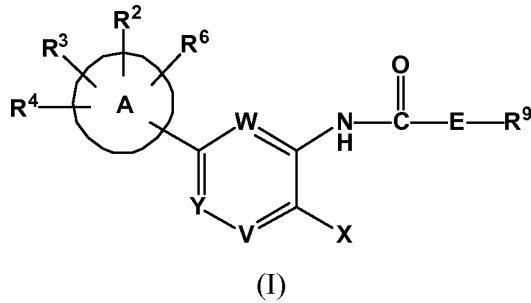
concentración final a 0.2 %. La placa celular además se incubó a 50°C por 30 minutos. El sobrenadante de volumen igual (20uL) y 0.2 % (p/v) de reactivo Ehrlich (4-dimetilaminobenzaldehído, Sigma-Aldrich) en ácido glacial acético se mezclaron en una nueva placa de 384 pocillos de fondo claro. Esta placa después se incubó a temperatura ambiente por 30 minutos. La absorbancia a 490 nm se midió en un lector de placa Envision.

- 5 Los valores IC₅₀ del compuesto se calcularon usando los conteos de 500 nM de un tratamiento estándar de referencia como un porcentaje de inhibición del cien por ciento, y los conteos sin compuesto pero con tratamiento de DMS como inhibición de cero por ciento.
- 10 Los resultados de los ensayos de IDO se muestran en la tabla abajo.

Nº de Ejemplo	IDO-1 Humano de HEK IC ₅₀ (nM)
1J	8
Ent-1J	2
5	941
6	148
9	97
14	86
15	541
19	442
20	61
30	6
31	4
34	2
36	7
37	7
43	88
60	21
63	262
67	23
71	519
72	200
73	527
75	787
76	338
77	64
87	994
117	97
118	126
129	0.5

REIVINDICACIONES

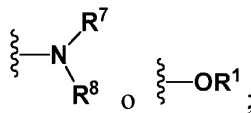
1. Un compuesto de la Fórmula (I)



5
caracterizado por que

X es

10

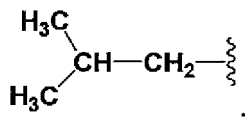
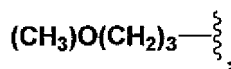
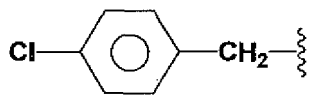


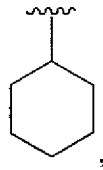
E es NH o CH₂;
W es CR¹⁰;
Y es CR¹¹;
V es CR¹²;

15

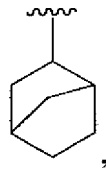
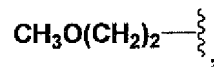
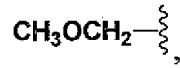


20
es cicloalquilo C₃-C₈;
R¹ es arilo, aril-alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₁₀;
R² es COOH, heteroarilo o -CONHSO₂R¹⁴;
R³ es H, alquilo C₁-C₁₀ o halo;
R⁴ es H, alquilo C₁-C₁₀ o halo;
25 R⁶ es H;
R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre



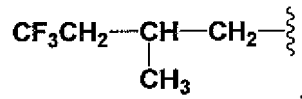


CH₃,



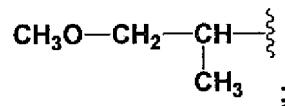
5

CF₃(CH₂)₂-,



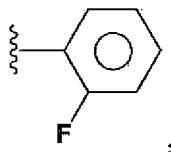
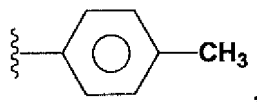
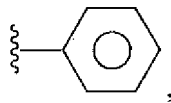
10

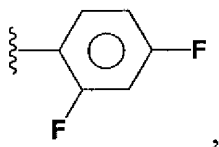
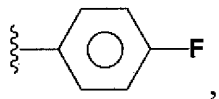
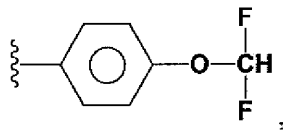
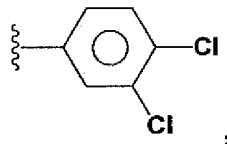
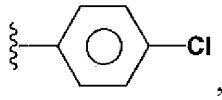
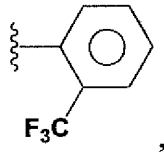
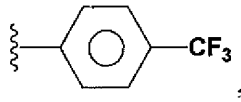
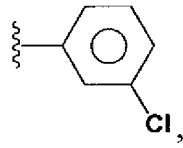
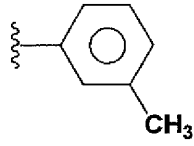
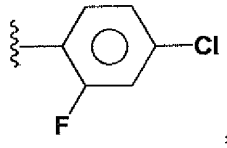
o

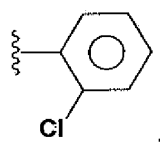
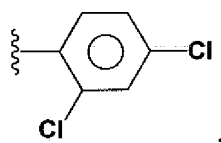
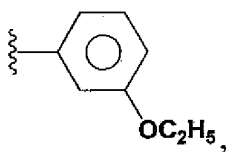
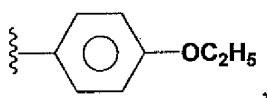
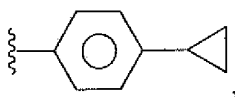
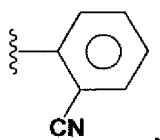
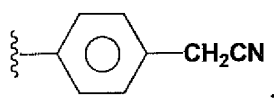
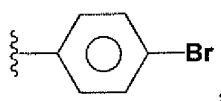
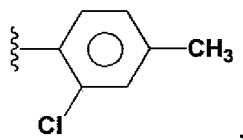
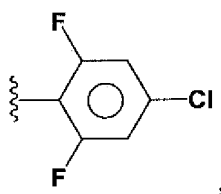


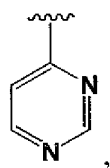
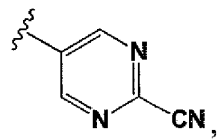
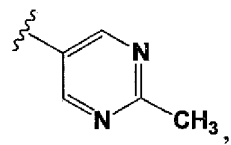
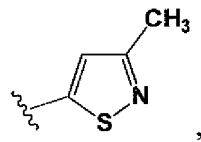
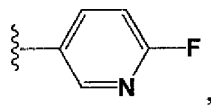
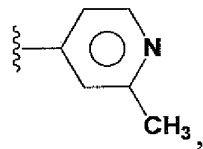
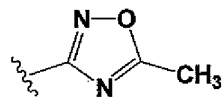
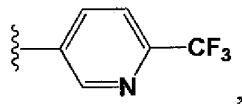
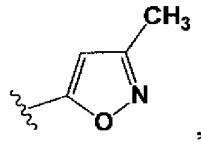
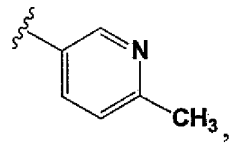
15

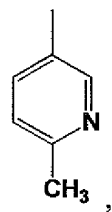
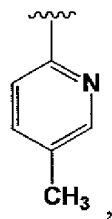
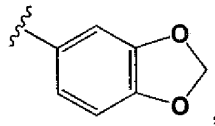
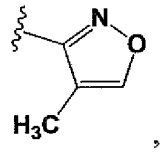
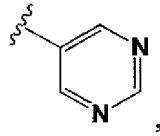
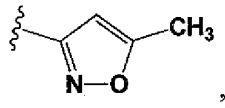
R⁹ es



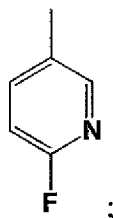








o



5

R¹⁰ es H o halo;

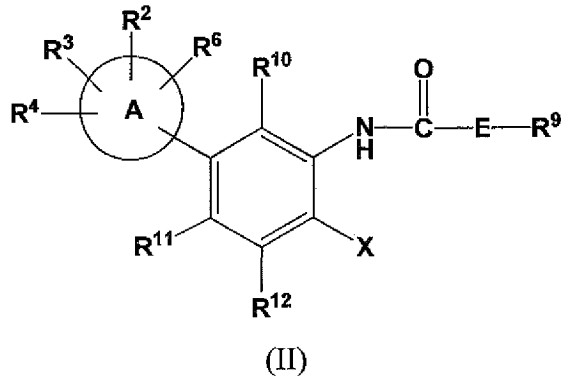
R¹¹ es H o halo; y

R¹² es H, alquilo C₁-C₁₀ o alquenilo C₂-C₁₀; y

10 R¹⁴ es CF₃, cicloalquilo C₃-C₈ o alquilo C₁-C₁₀;

y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1 de fórmula (II)

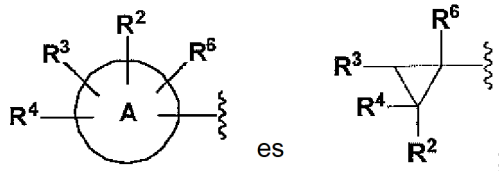


5 en donde
X, E



10 $R^2, R^3, R^4, R^6, R^9, R^{10}, R^{11}$ y R^{12} son como se definen en la reivindicación 1; y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

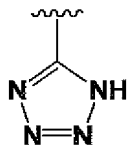
3. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 2 caracterizado porque



15

X es NR^7R^8 ;
E es NH;
 R^2 es COOH,

20



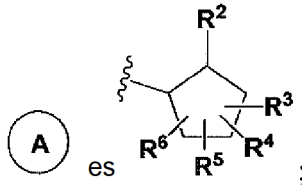
25

o $-CONHSO_2R^{14}$;
 R^3 es H o alquilo C_1-C_6 ;
 R^4 es H, alquilo C_1-C_6 o halo;
 R^6 es como se define en la reivindicación 1;
 R^{10} es H;
 R^{12} es H; y
 R^{14} es CF_3 , cicloalquilo C_3-C_6 o alquilo C_1-C_6 ;

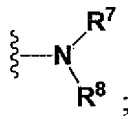
30

y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

4. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 2 caracterizado porque



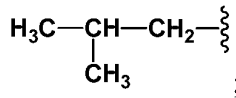
5 E es NH;
X es



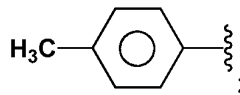
10 R² es COOH;
R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son H; y
R⁷ y R⁸ son como se definen en la reivindicación 1;

y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

15 5. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 4, caracterizado porque
R⁷ y R⁸ son cada uno

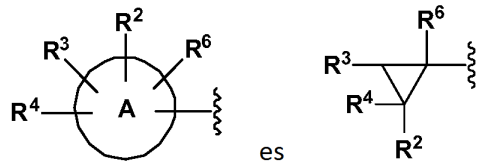


20 y
R⁹ es



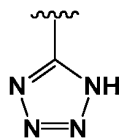
25 y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

6. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 2, caracterizado porque



30 X es OR¹;
E es NH;
R² es COOH,

35 o -CONHSO₂R¹⁴;
R³, R⁴ y R⁶ son H;

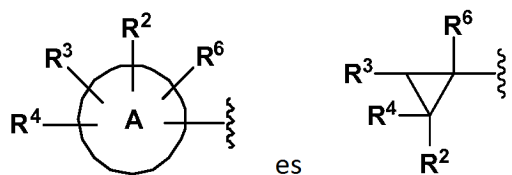


R¹ es arilo, aril-alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆;
 R⁹ es arilo o alquil arilo C₁-C₆;
 R¹² es H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o halo; y
 R¹⁴ es como se define en la reivindicación 1;

5 y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

7. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 2, caracterizado porque E es CH₂;

10



X es -NR⁷R⁸;

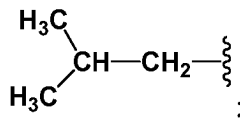
R² es COOH; y

15 R³, R⁴, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se definen en la Reivindicación 1;

y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

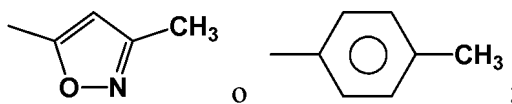
8. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 7, caracterizado porque R⁷ y R⁸ son cada uno

20



Y
 R⁹ es

25



y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

30 9. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 35 ácido 2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido 2-(3-(3-(4-clorofenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido 2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido 2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(4-fluorofenil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido 2-(3-(3-(2,4-difluorofenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido 2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(2-fluorofenil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido 2-(3-(3-(4-ciclopropilfenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido 2-(4-(diisobutilamino)-2-fluoro-5-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 40 ácido 2-(4-(diisobutilamino)-2-fluoro-5-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido 2-(4-(diisobutilamino)-2-fluoro-5-(3-(3-metilisoxazol-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido 2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(3-metilisoxazol-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido 2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido 2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(6-fluoropiridin-3-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 45 ácido 2-(3-(3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido 2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(3-(trifluorometil)isoxazol-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido 2-(5-(3-(4-cloro-2-fluorofenil)ureido)-4-(diisobutilamino)-2-fluorofenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido 2-(4-(diisobutilamino)-2-fluoro-5-(3-(2-fluorofenil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido 2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 50 ácido 2-(4-((4-clorobencil)(2-metoxietil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido 2-(4-((4-clorobencil)(2-metoxietil)amino)-3-(3-(2-fluorofenil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido 2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido 2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-(3-(3-metilisoxazol-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,

- ácido 2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)-1-metilciclopropancarboxílico,
 ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)-2,2-difluorociclopropancarboxílico,
 2-(1H-tetrazol-5-il)ciclopropil)-2-(diisobutilamino)fenil)-3-(p-tolil)urea,
 5 ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)-2,2-dimetilciclopropancarboxílico,
 ácido 2-(3-butil-5-(3-(2-fluorofenil)ureido)-4-propoxifenil) ciclopropancarboxílico,
 2-(1H-tetrazol-5-il)ciclopropil)-3-butil-2-propoxifenil)-3-(p-tolil)urea,
 2-(1H-tetrazol-5-il)ciclopropil)-3-butil-2-propoxifenil)-3-(2-fluorofenil)urea,
 10 ácido 2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido 2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)amino)-3-(3-(pirimidin-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido 2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)amino)-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido 2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 15 ácido 2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)amino)-3-(3-(pirimidin-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido 2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)amino)-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido 2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)amino)-3-(2-(p-tolil)acetamido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido 2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)amino)-3-(2-(p-tolil)acetamido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 20 ácido 2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-o-tolilureido)fenil) ciclopropancarboxílico,
 ácido and 2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-p-tolilureido)fenil)ciclopropancarboxílico,

y los enantiómeros (1S, 2R) y (1R, 2S) de los mismos; o un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 25 ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(3-fenilisoxazol-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(3,4-dimetilisoxazol-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(2-(p-tolil)acetamido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(2-(3-metilisoxazol-5-il)acetamido)fenil) ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(2-(p-tolil)acetamido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 30 ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(2-(3-metilisoxazol-5-il)acetamido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(pirimidin-5-il)ureido)fenil) ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(pirimidin-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(quinoxalin-6-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 35 ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2R)-2-(3-(3-(6-cianopiridin-3-il)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2R)-2-(3-(3-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(4-((etoxicarbonil)amino)fenil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 40 ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluorobutil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluorobutil)amino)-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluorobutil)amino)-3-(3-(pirimidina-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(4,4,4-trifluorobutil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 45 ácido (1 S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(2-metilpirimidin-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2R)-2-(3-(3-(2-cianopirimidin-5-il)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(3-(3-(2-cianopirimidin-5-il)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 50 ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-(3-(pirimidin-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-(3-(pirimidin-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(4-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il(isobutil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(4-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il(isobutil)amino)-3-(3-(pirimidin-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 55 (1R,2S)-2-(4-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il(isobutil)amino)-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)-3-(3-(pirimidin-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 60 ácido (1R,2S)-2-(3-(3-(2-cianopirimidin-5-il)ureido)-4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 65 ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1 R,2S)-2-(3-(3-(2-cianopirimidin-5-il)ureido)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropancarboxílico,

- ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2R)-2-(3-(3-(2-cianopirimidin-5-il)ureido)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-2-fluoro-5-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-2-fluoro-5-(3-(3-metilisoxazol-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 5 ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-2-fluoro-5-(3-(pirimidin-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-2-fluoro-5-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-5-(3-(4-etoxifenil)ureido)-2-fluorofenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-5-(3-(4-etoxifenil)ureido)-2-fluorofenil)ciclopropancarboxílico,
 10 ácido (1R,2S)-2-(5-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ureido)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)-2-fluorofenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-2-fluoro-5-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-2-fluoro-5-(3-(pirimidin-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-2-fluoro-5-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2R)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-5-(3-(4-etoxifenil)ureido)-2-fluorofenil)ciclopropancarboxílico,
 15 ácido (1S,2R)-2-(5-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ureido)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)-2-fluorofenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(3-(2-(4-cianofenil)acetamido)-4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2R)-2-(3-(2-(4-cianofenil)acetamido)-4-(ciclohexil(3,3,3-trifluoropropil)amino)fenil)ciclopropancarboxílico,
 20 ácido (1R,2S)-2-(3-(2-(4-cianofenil)acetamido)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2R)-2-(3-(2-(4-cianofenil)acetamido)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(2-(4-fluorofenil)acetamido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(2-(6-metilpiridin-3-il)acetamido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 25 ácido (1R,2S)-2-(3-(2-(4-clorofenil)acetamido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(3-(2-(4-cianofenil)acetamido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(2-(4-metoxifenil)acetamido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)-N-(metilsulfonil)ciclopropancarboxamida,
 (1S,2R)-N-(ciclopropilsulfonil)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxamida,
 30 ácido (1R,2S)-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-(3-(3-metilisoxazol-5-il)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(2-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(3-(3-(2,4-diclorofenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(3-(3-(3,4-diclorofenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(3-(3-(4-difluorometoxi)fenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropancarboxílico,
 35 ácido (1R,2S)-2-(3-(3-(2-clorofenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(3-(3-(4-cloro-2,6-difluorofenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(3-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(3-(3-(2-cloro-4-metilfenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2S)-2-(3-(3-(4-cianometil)fenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropancarboxílico,
 40 ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(m-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-fenilureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2R)-2-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(4-etoxifenil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico, y
 ácido (1S,2R)-2-(3-(3-(4-cloro-2-fluorofenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropancarboxílico.

10. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 45 ácido 2-(4-(1-fenilpropoxi)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido 2-(4-(1-(4-clorofenil)butoxi)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido 2-(4-(1-fenilbutoxi)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico,
 50 ácido 2-(3-butyl-5-(3-(p-tolil)ureido)-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)ciclopropancarboxílico,
 ácido 2-(3-butyl-5-(3-(2-fluorofenil)ureido)-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)ciclopropancarboxílico

y los enantiómeros (1S, 2R) y (1R, 2S) de los mismos; o un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 55 ácido (1S,2R)-2-(4-((S)-1-fenilpropoxi)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico y ácido (1R,2S)-2-(4-((R)-1-fenilpropoxi)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropancarboxílico.

11. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque el IC₅₀ en el ensayo IDO-1 humano de HEK es < 10 nM.

- 60 12. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende uno o más compuestos y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, y un portador o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

- 65 13. Un compuesto y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para uso en terapia.

14. Un compuesto y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para su uso en el tratamiento de cáncer, infecciones virales, depresión, rechazo al trasplante de órgano o una enfermedad autoinmune.
- 5 15. El compuesto y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de la reivindicación 14, en donde tal cáncer se selecciona a partir de cáncer de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer renal, cáncer de cabeza y cuello, linfoma, leucemia y melanoma.