

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 545**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4164 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

C07D 233/88 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.01.2015 PCT/CN2015/071286**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2015 WO15120768**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2015 E 15749214 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 3105207**

54 Título: **Compuestos agonistas de GPR142**

30 Prioridad:

14.02.2014 WO PCT/CN2014/072083

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

12.12.2018

73 Titular/es:

ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)

Lilly Corporate Center

Indianapolis, IN 46285, US

72 Inventor/es:

**MA, TIANWEI;
ZENG, MI EMILY;
HU, ZHI LONG;
LIU, LIAN ZHU y
ZHOU, JINGYE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 693 545 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

Compuestos agonistas de GPR142

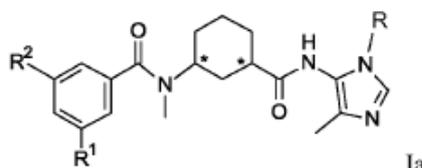
La presente invención se refiere a compuestos de imidazobenzamida, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y uso terapéutico de los mismos. Los compuestos de esta invención son agonistas de GPR142.

5 Se informa que GPR142 se expresa en células pancreáticas y se asocia con la estimulación de la secreción de insulina en condiciones de glucosa alta en sangre. Los compuestos que afectan el agonismo de GPR142 son deseables.

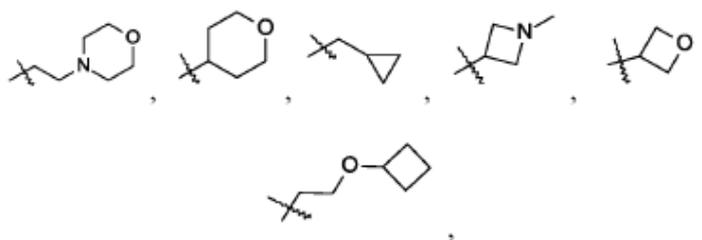
10 Una serie de compuestos basados en fenilalanina para el agonismo de GPR142 se describen por M. Lizarzaburu, et al. "Discovery and Optimization of a novel series of GPR142 agonists for the treatment of type 2 diabetes," Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 22 (2012) 5942-5947.

La presente invención proporciona los compuestos con actividad agonista de GPR142.

La presente invención proporciona los compuestos de fórmula Ia, dada a continuación:



en la que R se selecciona del grupo que consiste en CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CN, CH₂CHF₂, CH₂CF₃,



15

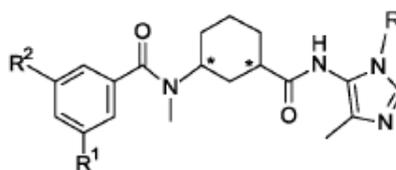
CH₂CH₂OCH₃ y CH₂C(O)OCH(CH₃)₂;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en CF₃, OCF₃ y Cl;

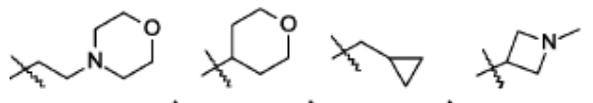
R² se selecciona del grupo que consiste en H y F;

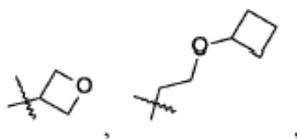
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 La invención proporciona además un compuesto de fórmula



en la que R se selecciona del grupo que consiste en CH(CH₃)₂, CH₂CN, CH₂CHF₂, CH₂CF₃,





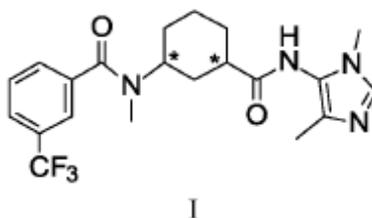
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ y $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en CF_3 , OCF_3 y Cl ;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en H y F ;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

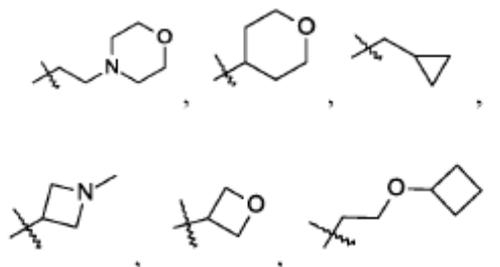
La presente invención proporciona los compuestos de fórmula I, dada a continuación:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 Los compuestos de la presente invención tienen carbonos quirales identificados por los asteriscos (*) en la estructura anterior. El experto apreciará que los compuestos de la invención existen como isómeros cis y trans. Ambos isómeros cis y trans están contemplados por la presente invención. Se prefiere la configuración cis.

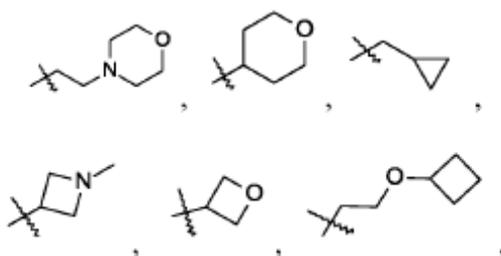
En una realización, R^2 es H ; R se selecciona del grupo que consiste en CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_2CN , CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 ,



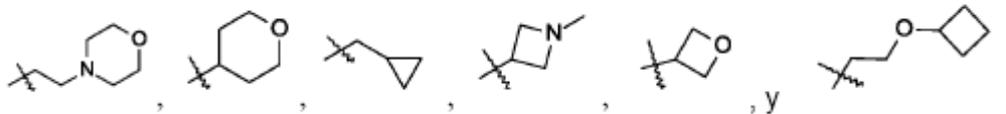
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ y $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$;

15 R^1 se selecciona del grupo que consiste en CF_3 , OCF_3 y Cl ; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, R^2 es H ; R^1 es CF_3 ; y R se selecciona del grupo que consiste en CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_2CN , CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 ,

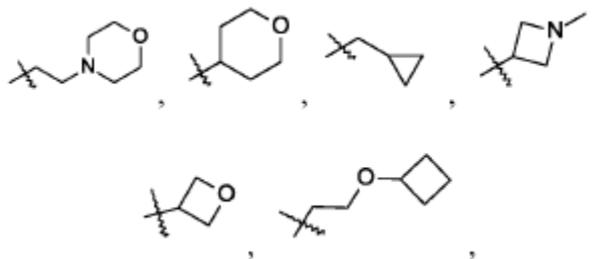


20 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ y $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización, R^2 es H ; R^1 es CF_3 ; y R se selecciona del grupo que consiste en CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_2CN , CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ y $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización, R^2 es H ; R^1 es CF_3 ; y R se selecciona del grupo que consiste en



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización, R^2 es H; R^1 es CF_3 ; y R se selecciona del grupo que consiste en CH_3 , $CH(CH_3)_2$, CH_2CN , CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , $CH_2CH_2OCH_3$ y $CH_2C(O)OCH(CH_3)_2$; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 En una realización, R se selecciona del grupo que consiste en CH_3 , $CH(CH_3)_2$, CH_2CN , CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 ,



$CH_2CH_2OCH_3$ y $CH_2C(O)OCH(CH_3)_2$;

R^1 es OCF_3 ; R^2 es H; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 Un compuesto preferido de la invención es cis-(quiral)-N-[3-[(3,5-dimetilimidazol-4-il)carbamoil]ciclohexil]-N-metil-3-(trifluorometil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 La divulgación también proporciona un procedimiento de tratamiento de la diabetes tipo II en un paciente, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La divulgación proporciona un procedimiento para aumentar los niveles de insulina en un paciente con diabetes tipo II, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La divulgación proporciona un procedimiento de tratamiento de una afección modulada por el agonismo de GPR142 en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia, en particular para uso en el tratamiento de diabetes tipo II o para uso en el aumento de niveles de insulina en un paciente con diabetes tipo II. Incluso además, esta invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento. Esta invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la diabetes tipo II. Esta invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para el aumento de los niveles de insulina en un paciente con diabetes tipo II.

30 La invención proporciona además una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, y que comprende además un segundo agente farmacéuticamente activo. El experto en el arte reconocerá que el segundo agente farmacéuticamente activo es apropiado para la administración secuencial o concomitante con un agonista de GPR142. Un segundo agente farmacéutico preferido es, por ejemplo, la metformina.

40 El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal del compuesto de la invención que se considera aceptable para uso clínico y/o veterinario. Las sales farmacéuticamente aceptables y la metodología común para prepararlas son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, (VCH/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, January 1977.

El término "que trata" (o "tratar" o "tratamiento") como se usa en este documento se refiere a restringir, ralentizar o detener la progresión o gravedad de un síntoma, afección o trastorno existente. Se prefiere que "tratar" incluya aumentar los niveles de insulina en un paciente con diabetes tipo II.

5 Los compuestos de la presente invención son agonistas de GPR142, y pueden ser útiles para tratar una enfermedad o afección asociada con una disminución en GPR142. Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con la modulación de GPR142.

10 Como se usa en este documento, "paciente" se refiere a un animal que necesita tratamiento, preferiblemente no exclusivamente un mamífero. Una realización preferible es un paciente que es un mamífero, que preferiblemente es un humano. Otra realización preferible es un paciente que es un animal de compañía, tal como un perro, un gato o un ave.

15 Como se usa en este documento, el término "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad o dosis de compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tras la administración de dosis únicas o múltiples al paciente, proporciona el efecto deseado en el paciente. Se entenderá que la cantidad de agente activo realmente administrada será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluida la afección que se va a tratar, la vía de administración elegida, el agente activo real administrado, la edad, el peso, y la respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente y otras circunstancias relevantes.

20 Un compuesto de la presente invención se formula preferiblemente como composiciones farmacéuticas administradas por cualquier ruta que hace que el compuesto sea biodisponible. Más preferiblemente, tales composiciones son para administración oral. Tales composiciones farmacéuticas y procedimientos de preparación del mismo son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D.B. Troy, Editor, 21st Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006).

Preparaciones y ejemplos

25 Las siguientes preparaciones y ejemplos ilustran adicionalmente la invención y representan una síntesis típica del compuesto de la invención. Se debe entender que las preparaciones y el ejemplo se establecen a modo de ilustración y no de limitación, y que un experto en el arte puede realizar diversas modificaciones.

30 Los compuestos de la presente invención, o las sales de los mismos, se pueden preparar mediante una variedad de procedimientos conocidos en la técnica, algunos de los cuales se ilustran en los esquemas, preparaciones y ejemplos a continuación. Las etapas de síntesis específicas para cada una de las rutas descritas se pueden combinar de diferentes maneras, o junto con etapas de diferentes esquemas, para preparar compuestos de fórmula la, o sales de los mismos. Los productos de cada etapa en los esquemas siguientes se pueden recuperar por procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica, que incluyen extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración y cristalización. En los esquemas a continuación, todos los sustituyentes a menos que se indique lo contrario, son como se definieron previamente. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto habitual en el arte. Los reactivos y materiales de partida están generalmente disponibles para un experto habitual en el arte. Otros se pueden preparar mediante técnicas estándar de química orgánica y heterocíclica, técnicas que son conocidas para un experto habitual en el arte, y los procedimientos descritos en los ejemplos y preparaciones que siguen incluyen cualquier procedimiento novedoso.

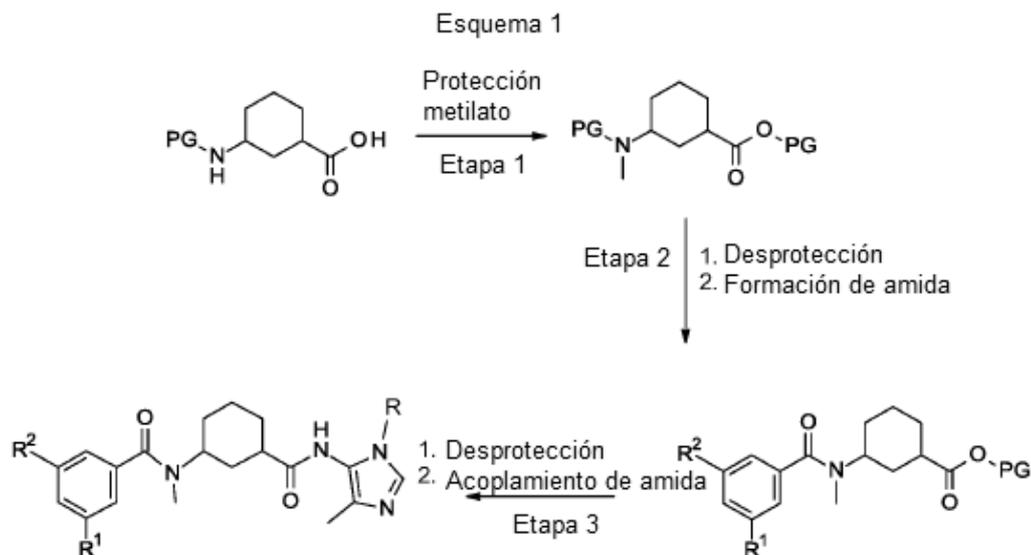
40 Los isómeros, enantiómeros o diastereómeros individuales se pueden separar o resolver por un experto habitual en el arte en cualquier punto conveniente en la síntesis de un compuesto de fórmula la mediante procedimientos tales como cromatografía quiral o técnicas de cristalización electiva (véase, por ejemplo, J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, and E.L. Eliel and S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", Wiley-Interscience, 1994). Las designaciones "isómero 1" e "isómero 2" se refieren a los compuestos que eluyen de la cromatografía quiral primero y segundo, respectivamente, y si la cromatografía quiral se inicia temprano en la síntesis, la misma designación se aplica a intermedios y ejemplos posteriores. El experto en el arte reconocerá que el primer isómero que eluye puede variar dependiendo de las condiciones de elución.

45 Además, los compuestos intermedios descritos en los siguientes esquemas y preparaciones pueden contener varios grupos protectores de nitrógeno, hidroxilo o ácido. El grupo protector variable puede ser el mismo o diferente en cada caso, dependiendo de las condiciones de reacción particulares y de las transformaciones particulares que se van a realizar. Las condiciones de protección y desprotección son bien conocidas para los expertos en el arte y se describen en la bibliografía (véase, por ejemplo, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P.G. M. Wuts, eds., Fourth Edition, John Wiley and Sons, Inc., 2006).

55 Las abreviaturas usadas en este documento se definen de acuerdo con Aldrichimica Acta, Vol. 17, No. 1, 1984. Otras abreviaturas se definen de la siguiente manera: "BSA" se refiere a albúmina de suero bovino; "CDI" se refiere a 1,1'-carbonyldiimidazol; "DCC" se refiere a 1,3-diciclohexilcarbodiimida; "DIC" se refiere a 1,3-diisopropilcarbodiimida; "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido; "EC₅₀" se refiere a la concentración eficaz a la mitad de la respuesta máxima; "ee" se refiere al exceso enantiomérico; "Ej." se refiere al ejemplo; "FBS" se refiere a suero fetal bovino; "HATU" se refiere a hexafluorofosfato de (dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-

5 iloxi)metaniminio "HBSS" se refiere a la solución salina equilibrada de Hank; "HEK" se refiere al riñón embrionario humano; "HEPES" se refiere a ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico; "HOAt" se refiere a 1-hidroxi-7-azobenzotriazol; "HOBt" se refiere a hidrato de 1-hidroxi-7-benzotriazol; "HBTU" se refiere a hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta resolución; "HTRF" se refiere a fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea; "IP-1" se refiere a monofosfato de inositol; "KRB" se refiere a la solución reguladora ringer de Krebs; "PG" se refiere al grupo protector; "Prep" se refiere a la preparación; "PyBOP" se refiere a hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitroolidino-fosfonio; "PyBrop" se refiere a hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio; "RPMI" se refiere al Roswell Park Memorial Institute; "RT" se refiere al tiempo de retención; "SFC" se refiere a cromatografía de fluido supercrítico; y "TFA" se refiere a ácido trifluoroacético.

10



15

20

25

30

35

40

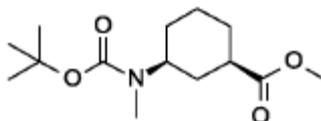
En el esquema 1, se lleva a cabo un acoplamiento de amida con la amina de un ácido 3-amino ciclohexanocarboxílico seguido de un acoplamiento de amida en el ácido carboxílico para dar una benzamida -N- [3 - [(3-sustituido, 5 metil imidazol- 4-il) carbamoil] ciclohexil] -N-metil-3,5 sustituida. Por ejemplo, en la etapa 1, la amina protegida se puede metilar y el ácido 3-carboxílico se puede proteger simultáneamente en condiciones bien conocidas en la técnica con una base tal como hidruro de sodio a una temperatura de aproximadamente 0 °C usando un agente de metilación tal como yoduro de metilo en un solvente tal como dimetilformamida para dar el producto de la etapa 1. En la subetapa 1 de la etapa 2, la amina se puede desproteger en condiciones bien conocidas en la técnica usando un ácido tal como TFA a temperatura ambiente en un solvente tal como diclorometano. En la subetapa 2 de la etapa 2, se puede hacer reaccionar un cloruro de ácido con la amina usando una base orgánica tal como trietilamina en un solvente tal como diclorometano para dar el producto de amida de la etapa 2. Un experto en el arte puede reconocer que un ácido carboxílico se puede convertir en el cloruro de ácido usando cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de dimetilformamida en un solvente tal como diclorometano. Alternativamente, se puede lograr un acoplamiento de amida con un ácido carboxílico y amina apropiados para dar el producto de la etapa 2. Por ejemplo, el producto de amida de la etapa 2 se puede hacer reaccionar con un ácido carboxílico usando un agente de acoplamiento en un solvente tal como piridina, dimetilformamida o diclorometano a temperatura ambiente o con calentamiento. Un experto en el arte reconocerá que existen un número de procedimientos y reactivos para la formación de amidas. Por ejemplo, la reacción del compuesto de amina con un ácido carboxílico apropiado en presencia de un reactivo de acoplamiento con o sin una base orgánica tal como diisopropiletilamina o trietilamina puede proporcionar un compuesto de la etapa 2. Los reactivos de acoplamiento incluyen carbodiimidias, tales como DCC, DIC, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o un carbonildiimidazol tal como CDI. Los aditivos de acoplamiento de amida, tal como HOBt y HOAt, también se pueden usar para mejorar la reacción. Además, las sales de uronio o fosfonio de aniones no nucleófilos, tales como HBTU, HATU, PyBOP y PyBrop podrían usarse en lugar de los reactivos de acoplamiento más tradicionales. Se puede usar un aditivo tal como dimetilaminopiridina para potenciar la reacción. En la etapa 3, subetapa 1, el ácido carboxílico protegido se puede desproteger mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, tales como el uso de una solución acuosa de hidróxido de litio en metanol o tetrahidrofurano para dar el ácido carboxílico. El producto ácido de la subetapa 1, la etapa 3 se puede hacer reaccionar con la amina deseada como se describió anteriormente para dar los productos de fórmula la o alternatively el compuesto de ácido carboxílico de la etapa 3, subetapa 1 se puede convertir en el cloruro de ácido y reaccionar con la amida deseada como se describió anteriormente en la etapa 2, subetapa 2 para dar los compuestos de fórmula la. Se debe señalar que el acoplamiento de amida del producto de ácido carboxílico de la etapa 2 se puede realizar inicialmente y luego la

formación de amida en la amina se puede completar dependiendo de la preferencia del artesano de las reacciones para dar los compuestos de fórmula la.

- 5 Se puede formar una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmulas la por reacción de una base libre apropiada de fórmulas la con un ácido farmacéuticamente aceptable apropiado en un solvente apropiado en condiciones estándar bien conocidas en la técnica. Adicionalmente, la formación de tales sales puede ocurrir simultáneamente después de la desprotección de un grupo protector de nitrógeno. La formación de tales sales es bien conocida y apreciada en la técnica. Véase, por ejemplo, Gould, P.L., "Salt selection for basic drugs," International Journal of Pharmaceutics, 33: 201-217 (1986); Bastin, R.J., et al. "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities," Organic Process Research and Development, 4: 427-435 (2000); y Berge, S.M., et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19, (1977).

Preparación 1

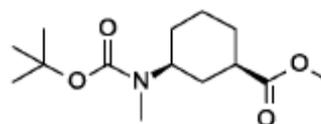
Cis-(racémico)-Metil-3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]ciclohexanocarboxilato



- 15 A una solución del ácido cis-(racémico)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico (3 g, 12,33 mmol) en dimetilformamida se le añade hidruro de sodio (1,48 g, 36,99 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora y luego se enfría a 0 °C y se añade gota a gota yoduro de metilo (8,75 g, 61,65 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente, durante dos días. A la mezcla se le añade una solución saturada de NH₄Cl (150 mL) y la mezcla se extrae con acetato de etilo (2X100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (3X100 mL), se secan sobre Na₂SO₄, se concentran para dar el compuesto base (3,34 g, 99,82%) como un aceite de color amarillo. El producto en bruto se usa directamente sin purificación. LC/MS (m/z): 172 (M-100+1).

Preparación 2

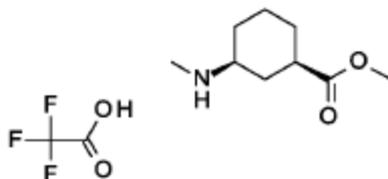
Cis-(quiral)-Metil-3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]ciclohexanocarboxilato, isómero 1



- 25 El Cis-(racémico)-Metil-3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]ciclohexanocarboxilato se purifica por SFC quiral con las siguientes condiciones. SFC-200, Thar Waters, columna: AY250 mm*50 mm, 10 μm, temperatura de la columna: 38 °C, fase móvil: CO₂/isopropanol 90/10, caudal: 180 g/min, longitud de onda de detección: 220 nm para dar el isómero 1: RT = 2,3 min, 100% ee, LC-MS: 272 (M+H).

Preparación 3

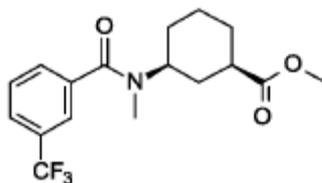
- 30 Ácido cis-(racémico)-Metil-3-(metilamino)ciclohexanocarboxilato; 2,2,2-trifluoroacético



- 35 A una solución de cis-(racémico)-metil-3-[(*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino]ciclohexanocarboxilato (3,34 g, 12,31 mmol) en diclorometano (20 mL) se le añade ácido trifluoroacético (10 mL, 132,25 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente, durante la noche. La mezcla se concentra para dar el compuesto base (2,1 g, 99,63%) como un aceite de color amarillo. El producto en bruto se usa directamente sin purificación. LC/MS (m/z): 172 (M+H).

Preparación 4

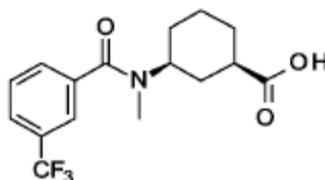
Cis-(racémico)-Metil-3-[metil-[3-(trifluorometil)benzoil] amino] ciclohexanocarboxilato



5 A una solución de cis-(racémico)-metil-3-(metilamino) ciclohexanocarboxilato (2,1 g, 12,26 mmol) en diclorometano (50 mL) se le añade trietilamina (3,72 g, 36,79 mmol). La mezcla se enfría a 0 °C bajo N₂ y se le añade gota a gota cloruro de 3-trifluorometilbenzoilo (3,07 g, 14,72 mmol). La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 3 horas. La mezcla se concentra y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (combi-instantánea) eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo desde 100/0 a 60/40 para dar el compuesto base (4,18 g, 99,27%) como un aceite de color amarillo. LC/MS (m/z): 344 (M+1).

Preparación 5

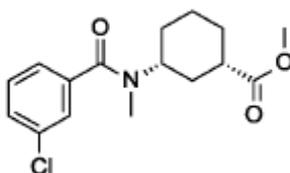
Ácido cis-(racémico)-3-[Metil-[3-(trifluorometil)benzoil]amino]ciclohexanocarboxílico



10 A una solución de cis-(racémico)-metil-3-[metil-[3-(trifluorometil)benzoil]amino]ciclohexanocarboxilato (4,18 g, 12,17 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (20 mL), metanol (20 mL) y H₂O (20 mL), se le añade LiOH (2,55 g, 60,87 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente, durante la noche. La mezcla se concentra y el residuo se disuelve en H₂O (100 mL). La mezcla se lavó con acetato de etilo (1X40 mL) y el pH se ajustó a 2 con solución de HCl 1M. La mezcla se extrae con acetato de etilo (2X100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran para dar el compuesto base (4 g, 99,77%) como un aceite incoloro. LC/MS (m/z): 330 (M+1).

Preparación 6

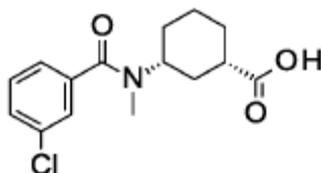
Cis-(racémico)-Metil-3-[(3-chlorobenzoil)-metil-amino]ciclohexanocarboxilato



20 A una solución de cis-(racémico) metil-3-(metilamino)ciclohexanocarboxilato; se añade ácido 2,2,2-trifluoroacético (2,13 g, 7,11 mmol) en diclorometano (30 mL) de trietilamina (2,88 g, 28,4 mmol). La mezcla se enfría a 0 °C bajo N₂ y se le añade cloruro de 3-clorobenzoilo (1,67 g, 9,24 mmol) gota a gota. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. La mezcla se concentra y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (combi-instantánea) eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 60/40 para dar el compuesto base (1,73 g, 74,6%) como un sólido de color blanco. LC/MS (m/z): 310 (M+H).

Preparación 7

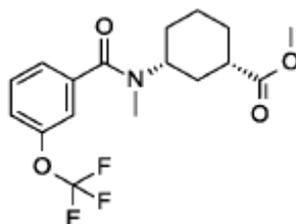
Ácido cis-(racémico)-Metil-3-[(3-chlorobenzoil)-metil-amino]ciclohexanocarboxílico



- 5 A una solución de cis-(racémico)-metil-3-[(3-clorobenzoil)-metil-amino] ciclohexanocarboxilato (1,73 g, 5,31 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 mL), metanol (10 mL) y H₂O (5 mL), se le añade LiOH (1,11 g, 26,5 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 4 horas. La mezcla se concentra y el residuo se disuelve en H₂O (10 mL). La mezcla se lavó con acetato de etilo (1X20 mL) y el pH se ajustó a 2 con solución de HCl 1M. La mezcla se extrae con acetato de etilo (2X100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran para dar el compuesto base (1,5 g, 91%) como un sólido de color blanco. LC/MS (m/z): 296 (M+H).

Preparación 8

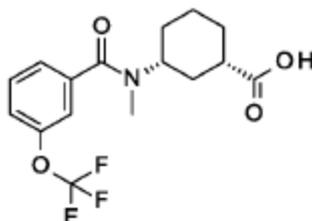
Cis-(quiral)-Metil-3-[metil-3-(trifluorometoxi)benzoil]amino]ciclohexanocarboxilato, isómero 1



- 10 A una solución de cis-(quiral)-metil-3-(metilamino)ciclohexanocarboxilato, isómero 1 (1,36 g, 7,94 mmol) en diclorometano (30 mL), se le añade trietilamina (3,3 mL). La mezcla se enfría a 0 °C bajo N₂, luego se añade cloruro de 3-(trifluorometoxi) benzoilo (1,6 mL, 9,53 mmol) gota a gota. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 3 horas. La mezcla de reacción se evapora a vacío y el producto en bruto se purifica por cromatografía instantánea sobre gel de sílice para dar el compuesto base (2,03 g, 69%) como un aceite de color amarillo. LC/MS (m/z): 360 (M+H).

Preparación 9

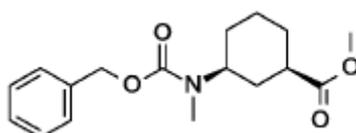
Ácido cis-(quiral)-3-[Metil-3-(trifluorometoxi)benzoil]amino]ciclohexanocarboxílico, isómero 1



- 20 A una solución de cis-(quiral)-metil-3-[metil-3-(trifluorometoxi)benzoil] amino]ciclohexanocarboxilato, isómero 1 (800 mg, 2,2 mmol) en agua (4 mL) y metanol (15 mL) se le añade hidróxido de litio (467 mg, 11,1 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente, durante la noche. La mezcla de reacción se evapora al vacío, y el residuo se disuelve en agua (3 mL) y acetato de etilo (3 mL). El pH se ajusta a pH = 2 con una solución de HCl 1 N. La mezcla se extrae con acetato de etilo (10 mL X 2). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (5 mL), se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan para dar el compuesto base (670 mg, 87%). LC/MS (m/z): 346 (M+H).

Preparación 10

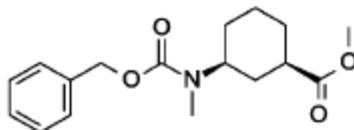
Cis-(racémico)-Metil-3-[benciloxicarbonil(metil)amino]ciclohexanocarboxilato



5 Se añade hidruro de sodio (0,55 g, 13,75 mmol) a una solución de cis-metil-3-(benciloxicarbonil amino)ciclohexanocarboxilato (1,99 g, 6,83 mmol) en dimetilformamida (20 mL) a 0 °C bajo N₂ y se agita a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfría a 0 °C, se añade yoduro de metilo (2,96 g, 20,87 mmol) y la reacción se calienta a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se añade cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan y se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida para dar el compuesto base (1,13 g, 54%). MS (m/z): 306 (M+H).

Preparación 11

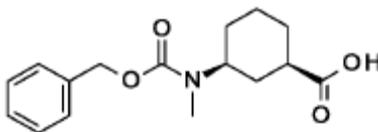
Cis-(quiral)-Metil-3-[benciloxicarbonil(metil)amino]ciclohexanocarboxilato, isómero 1



10 El cis-(racémico)-metil-3-[benciloxicarbonil(metil)amino]ciclohexanocarboxilato se purifica por resolución quiral para dar el Isómero 1: MS (m/z): 292 (M+H). > 99% ee, RT = 0,75 minutos (UV: 220 nm), columna LC: 4,6 x 150 mm Chiralcel OD-H; temperatura de la columna: 40 °C; gradiente de fase móvil: 30% de etanol 3A: 70% de CO₂; caudal: 5.0 mL/minutos.

15 Preparación 12

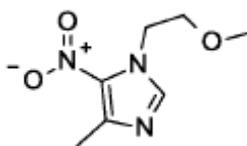
Ácido cis-(quiral)-3-[benciloxicarbonil(metil)amino]ciclohexanocarboxílico, isómero 1



20 Se añade hidróxido de litio (156,85 mg, 6,55 mmol) en agua (0,5 mL) a una solución de cis-(quiral)-metil-3-[benciloxicarbonil(metil)amino]ciclohexanocarboxilato, isómero 1 (0,4 g, 1,31 mmol) en metanol (5 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente. Después de 7 horas, la reacción se concentra para eliminar el metanol, se añade ácido clorhídrico acuoso 3 N y la reacción se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan y se concentran a presión reducida para dar el compuesto base (0,35 g, 91%). MS (m/z): 292 (M+H).

Preparación 13

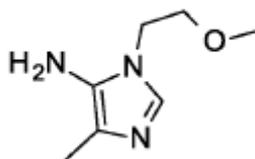
1-(2-Metoxietil)-4-metil-5-nitro-imidazol



25 A una solución de 4-metil-5-nitro-1H-imidazol (5,00 g, 39,3 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se le añaden 2-metoxietanol (3,29 g, 43,3 mmol) y trifenilfosfina (15,6 g, 59,0 mmol) a 0 °C. Se añade lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (12,2 g, 59,0 mmol) bajo N₂ y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante la noche. El solvente se elimina, el residuo se diluye con Et₂O (80 mL), se filtra y se concentra. El producto en bruto se añade a una solución de HCl (9 M, 40 mL) y la mezcla se extrae con acetato de etilo (50 mL). La fase acuosa se ajusta a pH 8 con la adición de Na₂CO₃ y la solución acuosa se extrae con acetato de etilo (2X80 mL). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo a éter de petróleo a acetato de etilo 1: 2 para dar el compuesto base (4 g, 54,9%) como un aceite de color amarillo. LC/MS (m/z): 186 (M+H).

35 Preparación 14

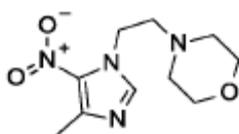
3-(2-Metoxietil)-5-metil-imidazol-4-amina



- 5 Se añade 1-(2-metoxietil)-4-metil-5-nitro-imidazol (4 g, 21,601 mmol) a tetrahidrofurano (150 mL) en una atmósfera de N₂ seguido de la adición de níquel Raney (2,53 g, 43,1 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 1,5 horas. La mezcla se filtra a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se concentra a sequedad para dar el compuesto base (3,35 g, 99,9%) como un aceite de color marrón. LC/MS (m/z): 156 (M+H).

Preparación 15

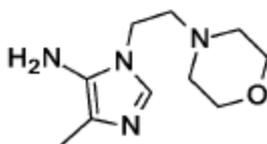
4-[2-(4-Metil-5-nitro-imidazol-1-il)etil]morfolina



- 10 A una solución de 4-metil-5-nitro-1H-imidazol (2,00 g, 15,7 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se le añade 2-morfolinoetanol (2,27 g, 17,3 mmol) y trifenilfosfina (6,25 g, 23,6 mmol) a 0 °C. El azodicarboxilato de diisopropilo (4,87 g, 23,6 mmol) se añade lentamente bajo N₂. La mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 3 días. El solvente se elimina y el residuo se diluye con Et₂O (30 mL), se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo a 1,2 éter de petróleo y acetato de etilo para dar el compuesto base (1 g, 26,5%) como un aceite de color amarillo. LC/MS (m/z): 241 (M+H).

15 Preparación 16

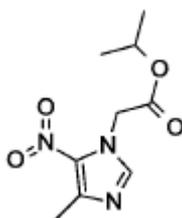
5-Metil-3-(2-morfolinoetil)imidazol-4-amina



- 20 A una solución de 4-[2-(4-metil-5-nitro-imidazol-1-il)etil]morfolina (450 mg, 1,87 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) se le añade níquel Raney (16,2 mg, 0,187 mmol) en H₂ y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 2 horas bajo H₂. La mezcla se filtra, se lava con tetrahidrofurano (20 mL) y se concentra a sequedad para dar el compuesto base (0,36 g, 91,4%) como un aceite de color amarillo. LC/MS (m/z): 211 (M+H).

Preparación 17

Isopropil 2-(4-metil-5-nitro-imidazol-1-il)acetato

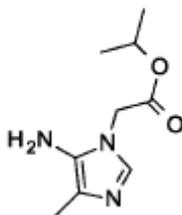


- 25 Se añaden juntos 4-metil-5-nitro-1H-imidazol (5 g, 39,34 mmol), bromoacetato de isopropilo (7,1 g, 39,34 mmol), carbonato de potasio (1,5 equiv., 59,01 mmol), N, N-dimetilformamida (100 mL). La reacción se calienta a 90 °C, durante 4 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se inactiva con NaCl (acuoso) y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano: metanol (20: 1) para dar el compuesto base (0,6 g, 7%) como un sólido de color blanco, que es el isómero minoritario. MS m/z 228,1 (M+H).

30

Preparación 18

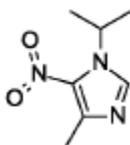
Isopropil 2-(5-amino-4-metil-imidazol-1-il)acetato



5 Se añade 2-(4-metil-5-nitro-imidazol-1-il) acetato de isopropilo (0,600 g, 2,64 mmol) a metanol (20 mL) seguido de la adición de paladio al 10% sobre hidróxido de carbono (200 mg, 0,142 mmol). La mezcla se desgasifica con H₂ y se mantiene bajo presión de H₂ en el balón a 25 °C, durante 10 horas. La mezcla se filtra sobre tierra de diatomeas y se concentra para dar un aceite de color ligeramente amarillo como producto en bruto, que se usa sin purificación adicional. MS m/z 198,1 (M+H).

Preparación 19

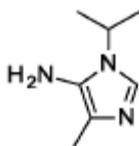
1-Isopropil-4-metil-5-nitro-imidazol



10 Se añaden juntos 4-metil-5-nitro-1H-imidazol (1,2 g, 9,44 mmol) y N-metilpirrolidona (15 mL) a temperatura ambiente. Se añade hidruro de sodio (453,1 mg, 11,33 mmol) y la reacción se agita, durante 10 minutos. Se añade propano, 2-yodo- (1,04 mL, 10,39 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 3,5 horas. Se añade agua y acetato de etilo y la mezcla se agita hasta que la fase se separa. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (50 mL) y la fase orgánica se lava con salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se evapora al vacío. El residuo se purifica por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con hexanos: acetato de etilo 1: 1 para dar el compuesto base (320 mg, 18,03%) como un aceite de color amarillo. LC/MS (m/z): 170 (M+H).

Preparación 20

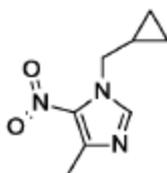
3-Isopropil-5-metil-imidazol-4-amina



20 Se añaden juntos 1-isopropil-4-metil-5-nitro-imidazol (320 mg, 1,7 mmol), metanol (20 mL), 10% de paladio sobre carbono (34 mg, 16,1 μmol). La mezcla se desgasifica con H₂ y luego se agita bajo presión de H₂ en el balón a temperatura ambiente, durante 5 horas. La mezcla se filtra y se concentra, dando lugar a un aceite de color ligeramente amarillo, que se usa sin purificación adicional. LC/MS (m/z): 140 (M+H).

25 Preparación 21

1-(Ciclopropilmetil)-4-metil-5-nitro-imidazol

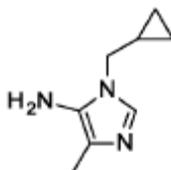


30 Se añaden juntos 4-metil-5-nitro-1H-imidazol (1,2 g, 9,44 mmol), N-metilpirrolidona (15 mL) a temperatura ambiente. A continuación, se añade hidruro de sodio (453,13 mg, 11,33 mmol) y la mezcla se agita durante 10 minutos. Se añade ciclopropano, (bromometil)- (1,01 mL, 10,39 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 3,5

horas. Se añaden agua y acetato de etilo, se agita hasta que la fase se separa, y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se lava con salmuera y se seca con Na_2SO_4 y se evapora al vacío. El residuo se purifica por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con hexanos: acetato de etilo 1: 1 para dar el compuesto base (524 mg, 21,44%) como un aceite de color amarillo. LC/MS (m/z): 182 (M+H)

5 Preparación 22

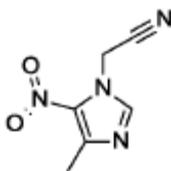
3-(Ciclopropilmetil)-5-metil-imidazol-4-amina



- 10 Se añadieron juntos 1-(ciclopropilmetil)-4-metil-5-nitro-imidazol (523 mg, 1,7 mmol), metanol (20 mL) y 10% de paladio sobre carbono (100 mg, 46,98 μmol). La mezcla se desgasifica con H_2 y luego se agita bajo presión de H_2 a temperatura ambiente, durante 5 horas. La mezcla se filtra y se concentra, dando lugar a un aceite de color ligeramente amarillo, que se usa sin purificación adicional. LC/MS (m/z): 152 (M+H).

Preparación 23

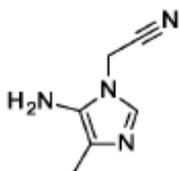
2-(4-Metil-5-nitro-imidazol-1-il)acetonitrilo



- 15 Se añaden juntos 4-metil-5-nitro-1H-imidazol (2,4 g, 18,88 mmol), N-metilpirrolidona (30 mL) y carbonato de cesio (7,46 g, 22,66 mmol) y se agitan durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añade bromoacetonitrilo (1,45 mL, 20,77 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 4 horas. Se añade agua y acetato de etilo y la mezcla se agita hasta que la fase se separa. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (50 mL) y la fase orgánica se lava con salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se evapora al vacío. El residuo se purifica por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con hexanos: acetato de etilo 1:1 para dar el compuesto base (435 mg, 12,48%) como un sólido de color amarillo. LC/MS (m/z): 167 (M+H)

20 Preparación 24

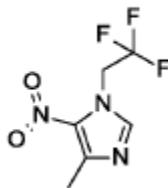
2-(5-Amino-4-metil-imidazol-1-il)acetonitrilo



- 25 Se añadieron juntos 2-(4-metil-5-nitro-imidazol-1-il) acetonitrilo (156 mg, 892.0 μmol), metanol (15 mL) y 10% de paladio sobre carbono (30 mg, 14,1 μmol). La mezcla se desgasifica con H_2 y luego se agita bajo presión de H_2 en el balón a temperatura ambiente, durante 3 horas. La mezcla se filtra y se concentra, lo que conduce a un aceite de color ligeramente amarillo, que se utiliza sin purificación adicional. LC/MS (m/z): 137 (M+H).

Preparación 25

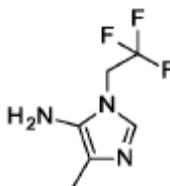
- 30 4-Metil-5-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol



- 5 Se añaden juntos 4-metil-5-nitro-1H-imidazol (10 g, 78,7 mmol), N-metilpirrolidona (100 mL) y carbonato de cesio (38,5 g, 118,0 mmol) y se agitan durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añade 2,2,2-Trifluoroetil trifluorometanosulfonato (19,2 mL, 82,6 mmol) y la mezcla se agita durante 2 horas. Se añade agua y acetato de etilo, se agita hasta que la fase se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (300 mL*2), la fase orgánica combinada se lava con salmuera y se seca con Na₂SO₄, luego se evapora al vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con hexanos:acetato de etilo 1:1 para dar el compuesto base (5,5 g, 33,43%) como un aceite de color rosa. LC/MS (m/z): 210 (M+H)

Preparación 26

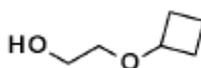
- 10 5-Metil-3-(2,2,2-trifluoroetil)imidazol-4-amina



- 15 Se añaden juntos 4-Metil-5-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol (700 mg, 318,0 μmol), metanol (20 mL) y 10% de paladio sobre carbono (140 mg, 131 μmol). La mezcla se desgasifica con H₂ y luego se agita bajo presión de balón H₂ a temperatura ambiente, durante 5 horas. La mezcla se filtra y se concentra, dando lugar a un aceite de color ligeramente amarillo, que se usa sin purificación adicional. LC/MS (m/z): 180 (M+H).

Preparación 27

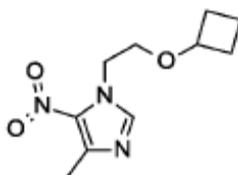
2-(Ciclobutoxi)etanol



- 20 Se añade gota a gota N-butilitio (2 mol/L) en ciclohexanos (19 mL, 38 mmol) a una solución enfriada con hielo de ciclobutanol (2,6 g, 35 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL) para mantener la temperatura de reacción por debajo de 10 °C. La mezcla se agita luego durante 2 horas a 5-10 °C. Se añade gota a gota una solución de sulfato de etileno (4,9 g, 38 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) para mantener la temperatura de reacción por debajo de 15 °C. Una vez que se completa la adición, la reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añade agua (1 mL) seguido de ácido sulfúrico concentrado en agua (2 mL, 6,750 mol/L) y la reacción se agita durante 18 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutraliza mediante la adición de bicarbonato de sodio sólido, y la mezcla se concentra a presión reducida. El residuo se diluye con agua y acetato de etilo, agitando hasta que las dos fases se separan. La fase acuosa se lava con acetato de etilo (2X80 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (20 mL), salmuera (30 mL), se secan con Na₂SO₄, se evaporan a vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con 5% a 10% de metanol en diclorometano para dar el compuesto base (2,23 g, 49%) como un sólido de color blanco. LC/MS (m/z): 117 (M+H).

Preparación 28

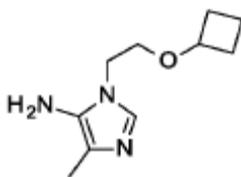
1-[2-(Ciclobutoxi)etil]-4-metil-5-nitro-imidazol



- 5 A una mezcla de 4-metil-5-nitroimidazol (1,90 g, 14,6 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) se le añade 2-(ciclobutoxi) etanol (2,27 g, 17,6 mmol) y trifenilfosfina (4,66 g, 17,6 mmol). La reacción se enfría a 0 °C bajo N₂ y se añade gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (3,49 mL, 17,6 mmol). La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La reacción se evapora al vacío y se añade éter dietílico (50 mL), se agita a temperatura ambiente, durante 30 minutos y luego se filtra. La torta del filtro se lava con éter dietílico (50 mL) y la fase orgánica se lava con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se seca con Na₂SO₄ y se evapora a vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía instantánea de fase reversa eluyendo con 25% a 50% de acetonitrilo/agua, ácido fórmico al 0,1% para dar el compuesto base (1,74 g, 47,5%) como un aceite de color amarillo. LC/MS (m/z): 226 (M+H).

Preparación 29

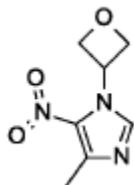
- 10 3-[2-(Ciclobutoxi)etil]-5-metil-imidazol-4-amina



- 15 Se añaden juntos 1-[2-(Ciclobutoxi) etil]-4-metil-5-nitro-imidazol (0,641 g, 2,56 mmol), metanol (30 mL) y 10% de paladio sobre carbono (120 mg, 56,4 μmol). La mezcla se desgasifica con H₂ y luego se agita bajo presión de H₂ en el balón a temperatura ambiente, durante 3 horas. La mezcla se filtra y se concentra, dando lugar a un aceite de color ligeramente amarillo, que se usa sin purificación adicional. LC/MS (m/z): 196 (M+H).

Preparación 30

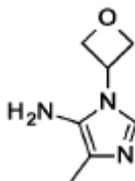
4-Metil-5-nitro-1-(oxetan-3-il)imidazol



- 20 A una mezcla de 4-metil-5-nitroimidazol (3,0 g, 22,89 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) se le añade N, N-diisopropiletilamina (4,03 mL, 22,89 mmol), oxetan-3-ol (1,96 g, 25,18 mmol) y trifenilfosfina (6,67 g, 25,18 mmol). La reacción se enfría a 0 °C bajo N₂ y se añade gota a gota azodicarboxilato de dietilo (4,3 mL, 27,47 mmol). La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La reacción se evapora a vacío y se añade éter dietílico (50 mL), agitando a temperatura ambiente, durante 30 minutos. La mezcla se filtra y la torta del filtro se lava con éter dietílico (50 mL). La fase orgánica combinada se lava con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se seca con Na₂SO₄ y se evapora al vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía instantánea de fase reversa eluyendo con 25% a 50% de acetonitrilo/agua, ácido fórmico al 0,1% para dar el compuesto base (3,56 g, 59,4%) como un sólido de color blanco. LC/MS (m/z): 184 (M+H).

Preparación 31

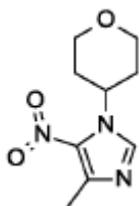
5-Metil-3-(oxetan-3-il)imidazol-4-amina



- 30 Se añadieron juntos 4-metil-5-nitro-1-(oxetan-3-il)imidazol (530 mg, 2,03 mmol), metanol (20 mL) y 10% de paladio sobre carbono (110 mg, 0,5 mmol). La mezcla se desgasifica con H₂ y luego se agita bajo presión de H₂ en el balón a temperatura ambiente, durante 4 horas. La mezcla se filtra y se concentra a sequedad, dando lugar a un sólido de color amarillo, que se usa sin purificación adicional. LC/MS (m/z): 154 (M+H).

35 Preparación 32

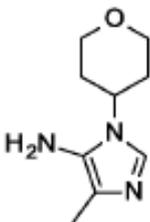
4-Metil-5-nitro-1-tetrahidropiran-4-il-imidazol



- 5 A una mezcla de 4-metil-5-nitroimidazol (2,50 g, 19,08 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) se le añade N, N-diisopropiletilamina (4,03 mL, 22,89 mmol), tetrahidro-4-piranol (2,21 g, 20,99 mmol) y trifenilfosfina (5,56 g, 20,99 mmol). La reacción se enfría a 0 °C bajo N₂ y se añade gota a gota azodicarboxilato de dietilo (5,6 mL, 22,19 mmol). La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La reacción se evapora al vacío. Se añade éter dietílico (50 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 30 minutos. La mezcla se filtra, y la torta del filtro se lava con éter dietílico (50 mL), y la fase orgánica combinada se lava con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se seca con Na₂SO₄ y se evapora al vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía instantánea de fase reversa eluyendo con 25% a 50% de acetonitrilo/agua, ácido fórmico al 0,1% para dar el compuesto base (2,96 g, 54,8%) como un aceite de color amarillo. LC/MS (m/z): 212 (M+H).

Preparación 33

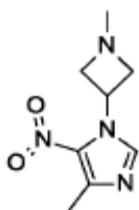
5-Metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-amina



- 15 Se añaden juntos 4-metil-5-nitro-1-tetrahidropiran-4-il-imidazol (1,73 g, 6,55 mmol), metanol (50 mL) y 10% de paladio sobre carbono (320 mg, 0,15 mmol). La mezcla se desgasifica con H₂ y luego se agita bajo una presión en globo de H₂ a temperatura ambiente, durante 5 horas. La mezcla se filtra y se concentra, dando lugar a un aceite de color ligeramente amarillo, que se usa sin purificación adicional. LC/MS (m/z): 182 (M+H).

Preparación 34

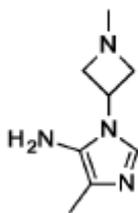
4-Metil-1-(1-metilazetidín-3-il)-5-nitro-imidazol



- 20 A una mezcla de 4-metil-5-nitroimidazol (4,0 g, 31 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se le añade 1-metilazetidín-3-ol (3,0 g, 35 mmol) y trifenilfosfina (9,9 g, 38 mmol), la reacción se enfría a 0 °C bajo N₂ y se añade gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (6,2 mL, 31 mmol). La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La reacción se evapora al vacío y se añade éter dietílico (50 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 30 minutos. La mezcla se filtra y la torta del filtro se lava con éter dietílico (50 mL). La fase orgánica combinada se lava con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se seca con Na₂SO₄ y se evapora al vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía instantánea de fase reversa eluyendo con 25% a 50% de acetonitrilo/agua, ácido fórmico al 0,1% para dar el compuesto base (4,8 g, 78%) como un aceite de color amarillo. LC/MS (m/z): 197 (M+H).

30 Preparación 35

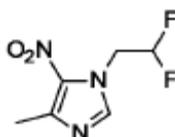
5-Metil-3-(1-metilazetidín-3-il)imidazol-4-amina



- 5 Se añaden juntos 4-Metil-1-(1-metilazetidin-3-il)-5-nitro-imidazol (1,60 g, 8,155 mmol), tetrahidrofurano (50 mL) y 10% de paladio sobre hidróxido de carbono (600 mg, 0,42 mmol). La mezcla se desgasifica con H₂ y luego se agita bajo una presión de H₂ en el balón a temperatura ambiente, durante 15 horas. La mezcla se filtra y se concentra para dar un aceite de color amarillo, que se usa sin purificación adicional. LC/MS (m/z): 167 (M+H).

Preparación 36

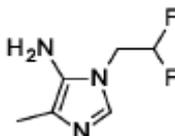
1-(2,2-Difluoroetil)-4-metil-5-nitro-imidazol



- 10 A una solución de 4-metil-5-nitro-1H-imidazol (6 g, 47,2 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se le añade difluoroetanol (4,3 g, 52,2 mmol) y trifenilfosfina (18,8 g, 70,8 mmol) a 0 °C bajo N₂, luego se añade gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (17,2 g, 85,0 mmol). La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla se concentra y se añade éter dietílico (250 mL). El sólido se elimina y lava con éter dietílico. El lavado orgánico se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (combinstantánea) eluyendo con acetato de etilo al 100% a acetato de etilo/éter de petróleo 3: 1 para dar el producto en
- 15 bruto. La mezcla se diluye con éter dietílico (50 mL) y se filtra. El filtrado se concentra para dar el compuesto base (5,0 g, 55%) como un sólido de color blanco. LC/MS (m/z): 192 (M+H).

Preparación 37

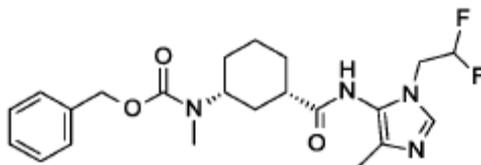
3-(2,2-Difluoroetil)-5-metil-imidazol-4-amina



- 20 A una solución de 1-(2,2-difluoroetil)-4-metil-5-nitro-imidazol (0,5 g, 2,6 mmol) en acetato de etilo (15 mL) en H₂, se le añade paladio al 5% sobre carbono (0,1 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 18 horas, se filtra para eliminar el catalizador de paladio y se concentra para dar el compuesto base (0,38 g, 90%). LC/MS (m/z): 162 (M+H).

Preparación 38

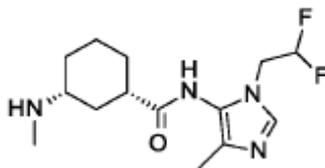
- 25 Cis-(quiral)-bencil N-[3-[[3-(2,2-difluoroetil)-5-metil-imidazol-4-il]carbamoil]ciclohexil]-N-metil-carbamato, isómero 1



- 30 A una solución del ácido cis-(quiral)-3-[benciloxicarbonil(metil)amino] ciclohexanocarboxílico, isómero 1 (1,2 g, 4,0 mmol) y 3-(2,2-difluoroetil)-5-metil-imidazol -4-amina (0,97 g, 6,0 mmol) en piridina (30 mL), se le añade clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,2 g, 6,0 mmol) y la reacción se calienta a 60 °C. La solución se concentra y se purifica con cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 15/1, diclorometano/metanol para dar el compuesto base (0,63 g, 36%). LC/MS (m/z): 435 (M+H).

Preparación 39

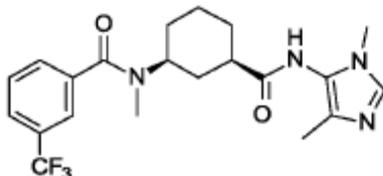
Cis-(quiral)-(N-[3-(2,2-Difluoroetil)-5-metil-imidazol-4-il]-3-(metilamino)ciclohexanocarboxamida, isómero 1



- 5 A una solución de cis-(quiral)-bencil N-[3-[[3-(2,2-difluoroetil)-5-metil-imidazol-4-il]carbamoil]ciclohexil]-Nmetil-carbamato, isómero 1 (0,63 g, 1,4 mmol) en metanol (20 mL) se le añadió Pd al 5%/C (0,15 g) a temperatura ambiente bajo H₂. La reacción se agita hasta que se completa y la solución se filtra para eliminar Pd/C, se concentra y se seca para dar el compuesto base (0,42 g, 96%). LC/MS (m/z): 301 (M+H).

Ejemplo 1

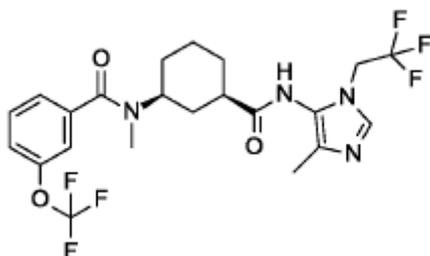
Cis-(quiral)-N-[3-[(3,5-Dimetilimidazol-4-il)carbamoil]ciclohexil]-N-metil-3-(trifluorometil)benzamida, isómero 1



- 10 A una solución del ácido cis-(racémico)-3-[metil-[3-(trifluorometil)benzoil]amino] ciclohexanocarboxílico (0,4 g, 1,09 mmol) en piridina (10 mL) se le añade clorhidrato de 3,5-dimetilimidazol-4-amina (249,52 mg, 1,64 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (523,91 mg, 2,73 mmol). La mezcla se agita a 58 °C, durante 22 horas. A continuación, la mezcla se concentra y el producto en bruto se purifica por HPLC preparativa para dar el compuesto base racémico, que se resuelve con cromatografía quirale para dar el compuesto base como el primer isómero de elución (0,0889 g, 19,15%) como un sólido de color amarillo claro. LC/MS (m/z): 432 (M+1), 100% ee, RT = 1,58 minutos (UV), Instrumento: SFC-80 (Thar, Waters), columna: AD-H 20X250 mm, 5 μm (Regis), temperatura de la columna: 35 °C, fase móvil: CO₂/metanol (dietilamina al 0,1%) = 75/25, caudal: 80 g/min, contrapresión: 100 bar, longitud de onda de detección: 214 nm, tiempo de ciclo: 4,4 min, solución de muestra: 250 mg disueltos en 40 mL de metanol, volumen de inyección: 5 mL.
- 15
- 20

Ejemplo 2

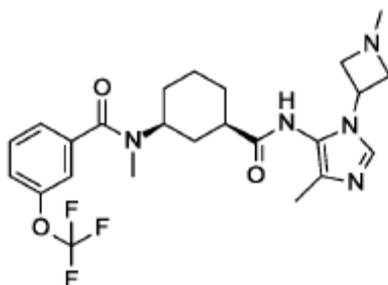
Cis-(quiral) N-metil-N-3-((4-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-5-il)carbamoil)ciclohexil)-3-(trifluorometoxi) benzamida, isómero 1



- 25 Ácido cis-(quiral)-3-[Metil-[3-(trifluorometoxi)benzoil]amino]ciclohexanocarboxílico, isómero 1 (0,2 g, 0,58 mmol), 4-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-5-amina (114,13 mg, 1,55 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (277,58 mg, 1,45 mmol) y piridina (5 mL) se añaden y se agitan a 50 °C, durante 20 horas. La mezcla se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por HPLC preparativa eluyendo con 17-37% de CH₃CN en agua, ácido fórmico al 0,1% para dar el compuesto base (31 mg, 10,57%) como un sólido de color blanco.
- 30 MS (m/z): 507,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

Cis-(quiral)N-Metil-N-3-((4-metil-1-(1-metilazetidín-3-il)-1H-imidazol-5-il) carbamoil)ciclohexil)-3-(trifluorometoxi) benzamida, isómero 1



5 Se añaden juntos ácido cis-(quiral)-3-[metil-[3-(trifluorometoxi)benzoil] amino]ciclohexanocarboxílico, isómero 1 (0,70 g, 2,027 mmol), 5-metil-3-(1-metilazetidín-3-il)imidazol-4-amina (672 mg, 4,04 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (700 mg, 3,65 mmol) y piridina (50 mL). La reacción se agita a 60 °C, durante 56 horas. La mezcla se concentra y se purifica por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano y metanol 20:1 para dar el producto (210 mg), que luego se purifica mediante HPLC preparativa eluyendo con CH₃CN al 3% en agua, 0,1 % de ácido fórmico para dar el compuesto base (32,0 mg, 3,04%) como un sólido de color ligeramente amarillo. EM (m/z): 493,2 [M+H]⁺.

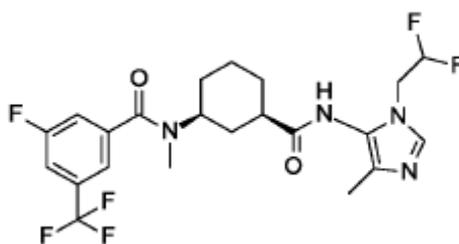
El siguiente ejemplo se prepara esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 3.

# Ej.	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/z) (M+H)
4	Cis-(quiral)-Isopropil2-(4-metil-5-(3-(N-metil-3-(trifluorometil)benzamido)ciclohexanocarboxamido)-1H-imidazol-1-il)acetato, isómero 1		509

10

Ejemplo 5

Cis-(quiral)-N-3-((1-(2,2-Difluoroetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)carbamoil)ciclohexil)-3-fluoro-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida, isómero 1

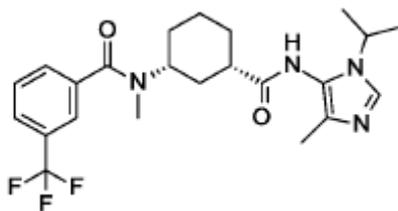


15 Se añaden juntos ácido 3-fluoro-5-(trifluorometil) benzoico (415 mg, 1,19 mmol), diclorometano (50,0 mL), cloruro de oxalilo (151 mg, 1,19 mmol) a 0 °C, se añaden gota a gota 10 gotas de N, N -dimetilformamida (0,01 equiv.). La mezcla se calienta a 25 °C y se agita durante 2 horas. El solvente se elimina a presión reducida. Se añaden N-[3-(2,2-Difluoroetil)-5-metil-imidazol-4-il]-3-(metilamino)ciclohexanocarboxamida, isómero 1 (300 mg, 0,9987 mmol), diclorometano (50,0 mL) y trietilamina (,1,99 mmol) al cloruro de acilo formado anteriormente. La mezcla se agita a 25 °C, durante 16 horas. La mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 10: 1 para dar un sólido de color amarillo que se purifica adicionalmente mediante HPLC preparativa eluyendo con CH₃CN al 14-29% en agua, ácido fórmico al 0,1% para dar el producto base (170 mg, 34,71%) como un sólido de color blanco. MS (m/z): 435,1 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 6

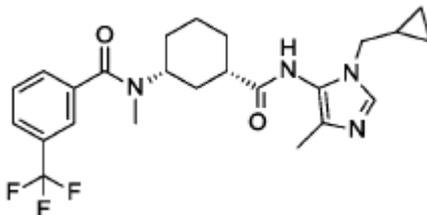
25 Cis-(quiral)-N-[3-[(3-Isopropil-5-metil-imidazol-4-il)carbamoil]ciclohexil]-N-metil-3-(trifluorometil)benzamida, isómero 1



- 5 A una solución del ácido cis-(quiral)-3-[metil-[3-(trifluorometil)benzoil]amino] ciclohexanocarboxílico, isómero 1 (160 mg, 485,9 μmol) en diclorometano (20,0 mL) se le añade 3-isopropil-5-metil-imidazol-4-amina (150,3 mg, 971,7 μmol), HATU (406,4 mg, 1,1 mmol) y diisopropiletilamina (288,1 μL , 1,7 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente, durante la noche. A continuación, la mezcla se concentra y el producto en bruto se purifica por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 5% en diclorometano, seguido de purificación con HPLC preparativa eluyendo con 30-40% de acetonitrilo en agua, NH_4HCO_3 10 mM para dar el compuesto base (2,7 mg), 1,11%) como un sólido de color blanco. LC/MS (m/z): 451 (M+H).

Ejemplo 7

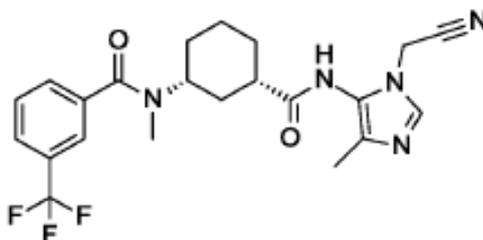
- 10 Cis-(quiral)-N-[3-[[3-(Ciclopropilmetil)-5-metil-imidazol-4-il]carbamoil]ciclohexil]-N-metil-3-(trifluorometil) benzamida, isómero 1



- 15 A una solución del ácido cis-(quiral)-3-[metil-[3-(trifluorometil)benzoil]amino] ciclohexanocarboxílico, isómero 1 (145 mg, 440,3 μmoles) en diclorometano (20,0 mL) se le añaden 3-(ciclopropilmetil)-5-metil-imidazol-4-amina (190,2 mg, 880,6 μmoles), HATU (368,3 mg, 968,7 μmoles) y diisopropiletilamina (261,1 μL , 1,5 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente, durante la noche. La mezcla se concentra y el producto en bruto se purifica por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 5% a 10% de metanol en diclorometano seguido de HPLC preparativa eluyendo con 32-42% de acetonitrilo en agua, NH_4HCO_3 10 mM de para dar el compuesto base (3,1 mg, 1,37%) como un sólido de color blanco. LC/MS (m/z): 463 (M+H).

20 Ejemplo 8

Cis-(quiral)-N-[3-[[3-(cianometil)-5-metil-imidazol-4-il]carbamoil]ciclohexil]-N-metil-3-(trifluorometil)benzamida, isómero 1



- 25 A una solución del ácido cis-(quiral)-3-[metil-[3-(trifluorometil)benzoil]amino] ciclohexanocarboxílico, isómero 1 (230 mg, 663,5 μmol) en piridina (10 mL) se le añade el 2-(5-amino-4-metil-imidazol-1-il) acetonitrilo (133,1 mg, 928,9 μmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (327,8 mg, 1,7 mmol). La mezcla se agita a 50 °C, durante 22 horas. La mezcla se concentra y el producto en bruto se purifica por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 5% a 10% de metanol en diclorometano seguido de HPLC preparativa eluyendo con 30-40% de acetonitrilo en agua, 10 mM de NH_4HCO_3 para dar el compuesto base (39,0 mg, 12,48%) como un sólido de color amarillo pálido. LC/MS (m/z): 448 (M+H).

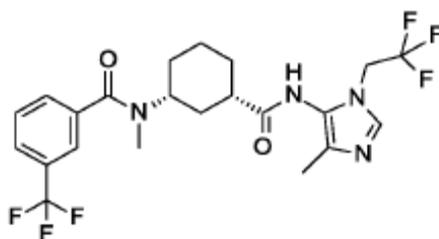
- 30

El siguiente ejemplo se prepara esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 8.

# Ej.	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/z) (M+H)
9	Cis-(quiral)-N-[3-[[3-(2,2-Difluoroetil)-5-metil-imidazol-4-il]carbamoil]ciclohexil]-N-metil-3-(trifluorometil) benzamida, isómero 1		473

Ejemplo 10

Cis-(quiral)-N-Metil-N-[3-[[5-metil-3-(2,2,2-trifluoroetil)imidazol-4-il]carbamoil]ciclohexil]-3-(trifluorometil)benzamida, isómero 1



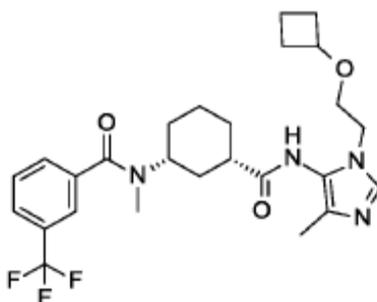
5

10

A una solución del ácido cis-(quiral)-3-[metil-[3-(trifluorometil)benzoil]amino] ciclohexanocarboxílico, isómero 1 (700 mg, 2,02 mmol) en piridina (10 mL), se le añade 5-metil-3-(2,2,2-trifluoroetil)imidazol-4-amina (578,8 mg, 3,23 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (718,4 mg, 3,64 mmol). La mezcla se agita a 50 °C, durante 22 horas. La mezcla se concentra y el producto en bruto se purifica mediante HPLC preparativa, eluyendo con acetonitrilo al 15-35% en agua, ácido fórmico al 0,1% para dar el compuesto base (310 mg, 29,74%) como un sólido de color blanco. LC/MS (m/z): 491 (M+H).

Ejemplo 11

Cis-(quiral)-N-[3-[[3-[2-(Ciclobutoxi)etil]-5-metil-imidazol-4-il]carbamoil]ciclohexil]-N-metil-3-(trifluorometil) benzamida, isómero 1



15

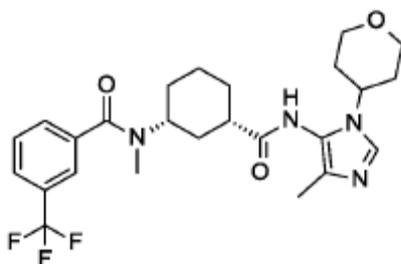
20

A una solución del ácido cis-(quiral)-3-[metil-[3-(trifluorometil)benzoil]amino] ciclohexanocarboxílico, isómero 1 (250 mg, 721,2 μmol) en piridina (10 mL), se le añade 3-[2-(ciclobutoxi)etil]-5-metil-imidazol-4-amina (273,8 mg, 1,26 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (256,6 mg, 1,30 mmol). La mezcla se agita a 60 °C, durante 2,5 horas. A continuación, la mezcla se concentra y el producto en bruto se purifica por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 5% a 10% de metanol en diclorometano seguido de HPLC preparativa eluyendo con 19-34% de acetonitrilo en agua, ácido fórmico al 0,1% para dar el compuesto base (140,0 mg, 36,40%) como un sólido de color amarillo pálido. LC/MS (m/z): 507 (M+H).

Ejemplo 12

25

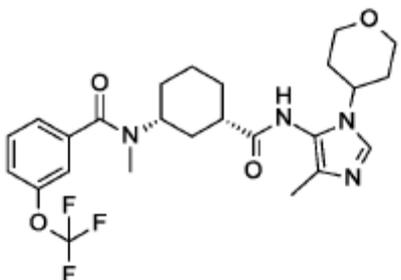
Cis-(quiral)-N-metil-N-[3-[[5-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il]carbamoil]ciclohexil]-3-(trifluorometil) benzamida, isómero 1



- 5 A una solución del ácido cis-(quiral)-3-[metil-[3-(trifluorometil)benzoil]amino] ciclohexanocarboxílico, isómero 1 (1050 mg, 3,03 mmol) en piridina (40 mL) se le añade el 5-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-amina (1,37 g, 6,06 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,20 g, 6,06 mmol). La mezcla se agita a 60 °C, durante la noche. La mezcla se concentra y el producto en bruto se purifica por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 5% a 15% en diclorometano seguido de HPLC preparativa eluyendo con acetonitrilo al 11-31% en agua, ácido fórmico al 0,1% para dar el compuesto base (440,0 mg, 28,02%) como un sólido de color blanco. LC/MS (m/z): 493 (M+H).

Ejemplo 13

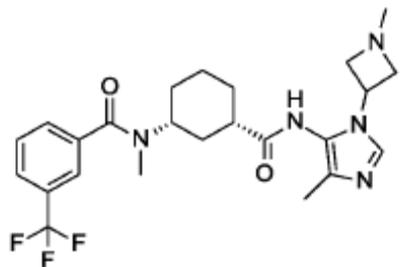
- 10 Cis-(quiral)-N-Metil-N-[(cis)-3-[(5-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)carbamoil]ciclohexil]-3-(trifluorometoxi) benzamida, isómero 1



- 15 A una solución del cis-(quiral)-3-[metil-[3-(trifluorometoxi)benzoil]amino] ciclohexanocarboxílico, isómero 1 (0,200 g, 0,58 mmol) en piridina (20 mL), se le añade el 5-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-amina (0,23 g, 1,01 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,206 g, 1,04 mmol). La mezcla se agita a 60 °C, durante la noche. Luego la mezcla se concentra y el producto en bruto se purifica por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 5% a 15% en diclorometano seguido de HPLC preparativa eluyendo con acetonitrilo al 11-31% en agua, TFA al 0,1% para dar el compuesto base (13 mg; 3,97%) como un sólido de color blanco. LC/MS (m/z): 509 (M+H).

Ejemplo 14

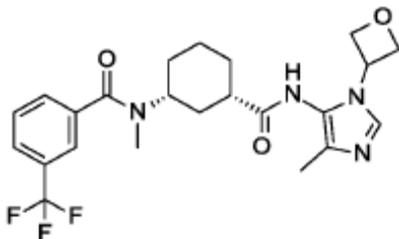
- 20 Cis-(quiral)-N-Metil-N-[3-[[5-metil-3-(1-metilazetidín-3-il)imidazol-4-il]carbamoil]ciclohexil]-3-(trifluorometil) benzamida, isómero 1



- 25 A una solución del ácido cis-(quiral)-3-[metil-[3-(trifluorometil)benzoil]amino] ciclohexanocarboxílico, isómero 1 (500 mg, 1,44 mmol) en piridina (40 mL), se le añade 5-metil-3-(1-metilazetidín-3-il)imidazol-4-amina (504,8 mg, 2,88 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (570,2 mg, 2,88 mmol). La mezcla se agita a 60 °C, durante la noche. La mezcla se concentra y el producto en bruto se purifica por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 5% a 15% de metanol en diclorometano seguido de HPLC preparativa eluyendo con 3-20% de acetonitrilo en agua, ácido fórmico al 0,1% para dar el compuesto base (23,0 mg, 3,17%) como un sólido de color naranja. LC/MS (m/z): 478 (M+H).
- 30

Ejemplo 15

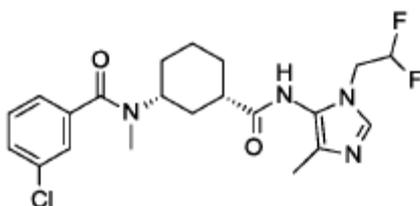
Cis-(quiral)-N-Metil-N-[3-[[5-metil-3-(oxetan-3-il)imidazol-4-il]carbamoi]ciclohexil]-3-(trifluorometil)benzamida, isómero 1



- 5 A una solución del ácido cis-(quiral)-3-[metil-[3-(trifluorometil)benzoil]amino]ciclohexano carboxílico, isómero 1 (350 mg, 1,01 mmol) en piridina (20 mL), se le añade 5-metil-3-(oxetan-3-il)imidazol-4-amina (442 mg, 2,02 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (399 mg, 2,02 mmol). La mezcla se agita a 60 °C, durante la noche. La mezcla se concentra y el producto en bruto se purifica por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 5% a 15% en diclorometano seguido de HPLC preparativa eluyendo con 12-32% de acetonitrilo en agua, ácido fórmico al 0,1% para dar el compuesto base (198,0 mg, 40,11%) como un sólido de color amarillo pálido. LC/MS (m/z): 465 (M+H).

Ejemplo 16

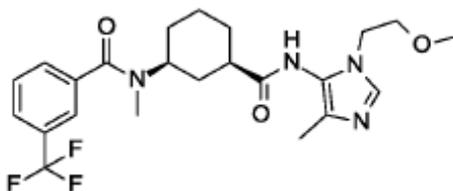
Cis-(quiral)-3-Cloro-N-[3-[[3-(2,2-difluoroetil)-5-metil-imidazol-4-il]carbamoi]ciclohexil]-N-metil-benzamida, isómero 1



- 15 A una solución del ácido cis-(racémico)-3-[metil-[[3-(chlorobenzoil)amino]ciclohexano carboxílico (650 mg, 2,09 mmol) en piridina (10 mL) se le añade 3-(2,2-difluoroetil)-5-metil-imidazol-4-amina (561 mg, 3,13 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (743 mg, 3,76 mmol). La mezcla se agita a 60 ° durante la noche. La mezcla se concentra y el producto en bruto se purifica por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 5% a 15% en diclorometano seguido de HPLC preparativa eluyendo con 12-32% de acetonitrilo en agua, ácido fórmico al 0,1% para dar el compuesto base (660,0 mg, 64,83%) como un sólido de color blanco, que se resuelve con cromatografía quiral usando las siguientes condiciones: Instrumento: SFC-80 (Thar, Waters), columna: AD-H 20*250 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de la columna : 35 °C, fase móvil: CO₂/MeOH = 65/35, caudal: 80 g/min, contrapresión: 100 bar, longitud de onda de detección: 214 nm, tiempo de ciclo: 4,8 min, solución de muestra: 660 mg disueltos en 48 mL de metanol, volumen de inyección: 5 mL para dar el compuesto base como el primer isómero de elución (162 mg, 25,9%). LC/MS (m/z): 439 (M+H), 100% ee, RT = 1,98 minutos,

Ejemplo 17

Cis-(quiral)-N-3-[[3-(2-metoxietil)-5-metil-imidazol-4-il]carbamoi]ciclohexil]-N-metil-3-(trifluorometil)benzamida, isómero 1

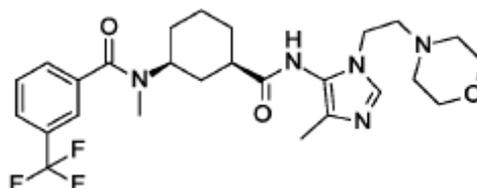


- 30 A una solución del ácido cis-(quiral)-3-[metil-[3-(trifluorometil)benzoil]amino]ciclohexano carboxílico, isómero 1 (2 g, 6,073 mmol) y 3-(2-metoxietil)-5-metil-imidazol-4-amina (2,357 g, 15,18 mmol) en piridina (50 mL) se le añade clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,851 g, 14,58 mmol) en N₂ y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 3 días. La mezcla se concentró a vacío y se disolvió en diclorometano (150 mL), se

lavó con agua (3X150 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se purificó por cromatografía combi-instantánea sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-7% en diclorometano con NH₄OH al 1%. El producto se purifica adicionalmente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto base como un sólido de color amarillo claro (0,419 g, 14,36%). LC/MS (m/z): 467 (M+H).

5 Ejemplo 18

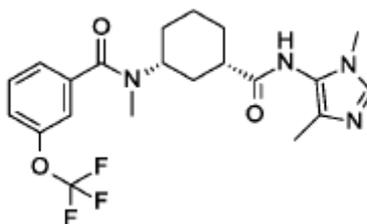
Cis-(quiral)-N-Metil-N-3-[[5-metil-3-(2-morfolinoetil)imidazol-4-il]carbamoil]ciclohexil]-3-(trifluorometil)benzamida, isómero 1



10 A una solución del ácido cis-(quiral)-3-[metil-[3-(trifluorometil)benzoil]amino] ciclohexano carboxílico, isómero 1 (0,2 g, 0,579 mmol) en piridina (5 mL), se le añade - clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,2718 g, 1,39 mmol) y 5-metil-3-(2-morfolinoetil)imidazol-4-amina (0,18 g, 0,87 mmol) en N₂ y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 4 días. La mezcla se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 10: 1: 0,1 de diclorometano: metanol NH₃ · H₂O seguido de purificación con cromatografía en capa fina de gel de sílice preparativa eluyendo con 10:1:0,1 de diclorometano: metanol: NH₃ · H₂O para dar el compuesto base (0,04 g, 13,24%) como un sólido de color blanco. LC/MS (m/z): 522 (M+H).

Ejemplo 19

Cis-(quiral)-N-[3-[(3,5-Dimetilimidazol-4-il)carbamoil]ciclohexil]-N-metil-3-(trifluorometoxi)benzamida, isómero 1



20 Se añade clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (888 mg, 4,6 mmol) a una solución de ácido cis-(quiral)-3-[metil-[3-(trifluorometoxi)benzoil]amino]ciclohexanocarboxílico, isómero 1 (640 mg, 1,9 mmol) y clorhidrato de 3,5-dimetilimidazol-4-amina (410 mg, 2,8 mmol) en piridina (20 mL) a temperatura ambiente y se calentó a 58 °C. La mezcla se concentra y el residuo se purifica por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 20: 1 de diclorometano: metanol y se purifica adicionalmente con HPLC para dar el compuesto base (253 mg, 31%). LC/MS (m/z): 439 (M+H).

25 Ensayos biológicos

Efecto agonista GPR142 medido por ensayo IP-1

El objetivo de este ensayo es detectar el efecto agonista de GPR142.

30 Las células HEK293 que expresan GPR142 humano o GPR142 de ratón se mantienen en medio de Eagle modificado de Dulbecco suplementado con FBS al 10% y 800 µg/mL de G418 (Geneticin®) a 37 °C y 5% de CO₂. Las células se siembran en placas de 384 pocillos a 5000 células por pocillo y se dejan 18 horas para la unión. Después de la adición de compuestos a concentraciones variables que varían de 30 µM a 1 nM, las células se incuban durante 1 hora. Las mediciones de IP-1 se realizan usando un kit de ensayo IP-One HTRF® (Cisbio) de acuerdo con el protocolo del fabricante usando solución reguladora de ensayo que contiene 1 X HBSS (+ Ca, + Mg), BSA al 0.1%, LiCl 50 mM y HEPES 20 mM, pH 7.2. La reacción se detiene mediante la adición de IP1-d2 (IP-1 acoplado a un aceptor HTRF orgánico) seguido de solución de criptato (<http://www.htf.com/usa/htrf-chemistry>) y las placas se incuban a 25 °C, durante 1 hora. La fluorescencia se lee en un instrumento Envision a 665 nm y 620 nm de longitud de onda. La proporción de 665 nm/620 nm se calcula y se convierte en niveles de IP-1 usando una curva estándar IP-1. Los datos se ajustan a una logística de ajuste de 4 parámetros para determinar los valores de EC₅₀. Todos los compuestos ejemplificados presentaron una EC₅₀ <150 nM usando un ensayo sustancialmente como se describe anteriormente en la presente divulgación.

40

El ejemplo 1 se prueba como se describió anteriormente y muestra una EC₅₀ in vitro de 52,6 nM (± 27,5, n = 9) y una eficacia del 105% (± 11,6, n = 9) contra el receptor GPR142 humano y una EC₅₀ de 5,46 nM (± 1,22, n = 5) contra el receptor GPR142 de ratón, (Media ± SEM; SEM = error estándar de la media).

Ensayo de secreción de insulina dependiente de glucosa (GDIS)

5 Los ensayos GDIS que usan islotes pancreáticos murinos primarios de Langerhans se usan para caracterizar los compuestos. Los islotes pancreáticos se aíslan de ratones C57BL/6 machos mediante digestión con colagenasa y separación de gradiente de densidad de dextrano. Los islotes se cultivan toda la noche en medio RPMI-1640 que contiene glucosa 11 mM, FBS al 10%, glutamina 2 mM. La secreción de insulina se determina mediante una incubación de 60 minutos en solución reguladora KRB (NaCl 7 g/L, KCl 0,35 g/L, CaCl₂ 0,28 g/L, MgCl₂ · 7H₂O 0,24 g/L, KH₂PO₄ 0,16 g/L, NaHCO₃ 2,1 g/L y HEPES 2,38 g/L, pH = 7,4, almacenar a 4 °C) que contiene BSA al 0,1% y concentración de glucosa apropiada (2,8 mM o 11,1 mM) en placas de 48 pocillos. En resumen, los islotes se preincubaron en solución reguladora KRB con glucosa 2,8 mM y BSA al 0,5% durante 45 minutos. Luego se transfieren a una placa de 48 pocillos (cuatro islotes/pocillo) que contiene 300 µL/pocillo de soluciones de compuestos preparadas en glucosa 2,8 mM o 11,1 mM y BSA al 0,1%, y se incuban a 37 °C y CO₂ al 5% durante 60 minutos. La incubación se detiene al refrigerar las placas a 4 °C, durante 3 minutos. El sobrenadante se retira de los pocillos y se analiza para determinar los niveles de insulina usando el kit de Elisa de insulina de Rata/Ratón (Millipore) o kit de insulina de Rata/Ratón MA6000 (MSD). La actividad de secreción de insulina se normaliza frente al tratamiento de control (DMSO-1%) a glucosa 11 mM. Los compuestos activos tienen actividad de secreción de insulina > 1 vez (P <0.05) mayor que el control de DMSO en el ensayo GDIS. Para el ejemplo 1, es significativo para GDIS a 10 µM para p <0,05 y no es significativo a 1 µM.

El ejemplo 1 se prueba como se describió anteriormente y presenta secreción de insulina dependiente de glucosa de una manera dependiente de la dosis en islotes de ratón.

Pruebas de tolerancia a la glucosa intraperitoneal (IPGTT)

25 El ensayo IPGTT se usa para examinar la capacidad de los compuestos ejemplificados para activar GPR142 in vivo dando como resultado una eficacia antidiabética, esto es, reducción en los niveles de glucosa en plasma. Ratones C57BL/6 machos (8-10 semanas de edad) se alimentan con dieta de comida normal para roedores y agua ad libitum. La noche anterior al estudio, los animales se dejan en ayuno durante la noche en jaulas limpias. En la mañana del estudio, los animales se dosifican por vía oral con vehículo o compuesto a las dosis indicadas 30 minutos antes del desafío de glucosa (2 g/kg) mediante inyección intraperitoneal. Los niveles de glucosa en sangre se determinan a partir del sangrado de la cola tomada inmediatamente antes de la dosificación del compuesto (-30 min) y 0, 15, 30 y 60 min después del desafío de glucosa usando glucómetros de mano. El plasma se aisló de los sangrados de la cola tomados 7 minutos después del desafío de glucosa y se usaron para determinar los niveles de insulina con el kit de Elisa de insulina de Rata/Ratón (Millipore) o kit de insulina de Rata/Ratón MA6000 (MSD). El perfil de glucosa en sangre de t = 0 a t = 60 min se usa para calcular un área bajo la curva (AUC) para cada tratamiento. El descenso porcentual en el AUC de glucosa se calcula para cada grupo de tratamiento con respecto al AUC del grupo con vehículo. Los compuestos con una reducción en el AUC de glucosa (P <0.05) se consideran positivos en el ensayo.

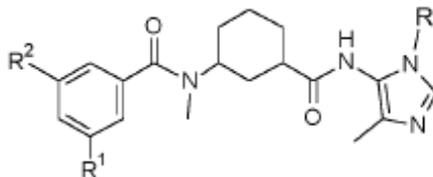
40 El ejemplo 1 se prueba como se describió anteriormente y presenta secreción de insulina dependiente de glucosa y reducción de glucosa de una manera dependiente de la dosis en un ensayo IPGTT en comparación con el control, N-[(3-metilimidazol-4-il)metil]-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-5-propil-pirazol-4-carboxamida como se muestra en la tabla 1 a continuación con una ED₅₀ de 4,2 mpk y una ED₈₀ de 9,1 mpk en ratones C57BL/6 delgados.

Tabla 1: IPGTT en Ratones C57BL/6 normales

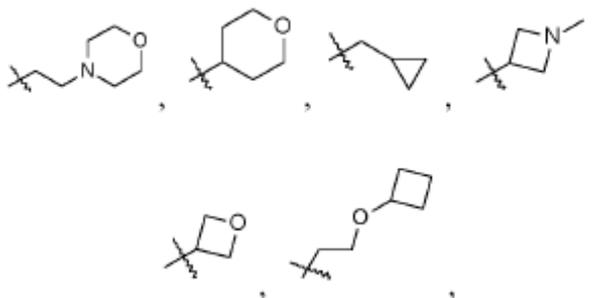
Ejemplo	Supresión de glucosa en AUC a 30 mg/kg en comparación con el control del vehículo (%)	Aumento de la liberación de insulina estimulada por glucosa a los 30 mg/kg en comparación con el control del vehículo (%)
1	43	200

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



en la que R se selecciona del grupo que consiste en CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CN, CH₂CHF₂, CH₂CF₃,



5

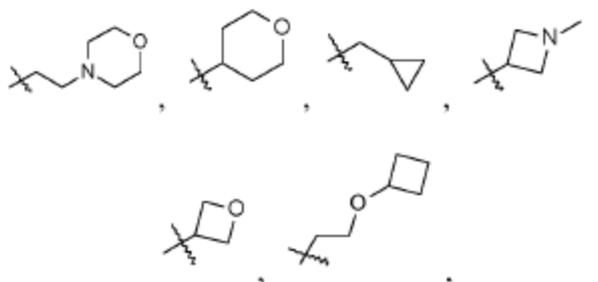
CH₂CH₂OCH₃ y CH₂C(O)OCH(CH₃)₂;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en CF₃, OCF₃ y Cl;

R² se selecciona del grupo que consiste en H y F;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 2. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que R se selecciona del grupo que consiste en CH(CH₃)₂, CH₂CN, CH₂CHF₂, CH₂CF₃,



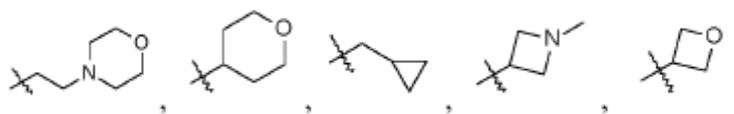
CH₂CH₂OCH₃ y CH₂C(O)OCH(CH₃)₂.

15 3. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R² es H.

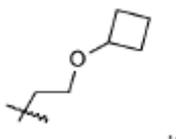
4. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en CF₃ y OCF₃.

5. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹ es CF₃.

20 6. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R se selecciona del grupo que consiste en

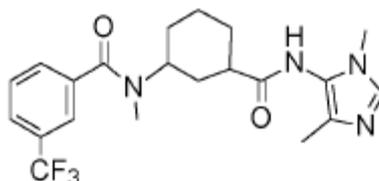


y



5 7. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4 y 5, en el que R se selecciona del grupo que consiste en CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CN, CH₂CHF₂, CH₂CF₃, CH₂CH₂OCH₃ y CH₂C(O)OCH(CH₃)₂.

8. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 9. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto es el isómero cis.

10. Un compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que el compuesto es Cis-(quiral)-N-[3-[(3,5-Dimetilimidazol-4-il)carbamoil]ciclohexil]-N-metil-3-(trifluorometil)benzamida.

15 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos uno de entre un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la diabetes tipo II.