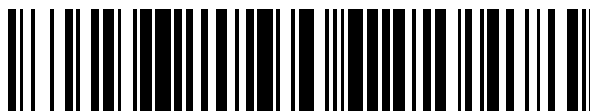


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 698 625**

51 Int. Cl.:

C07C 237/22	(2006.01)	A61K 31/426	(2006.01)
C07C 271/22	(2006.01)	A61K 31/435	(2006.01)
C07C 271/44	(2006.01)	A61K 31/495	(2006.01)
A61K 31/16	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/357	(2006.01)	C07K 5/062	(2006.01)
A61K 31/381	(2006.01)		
A61K 31/40	(2006.01)		
A61K 31/415	(2006.01)		
A61K 31/4164	(2006.01)		
A61K 31/4192	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.01.2013 PCT/CN2013/070755**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.07.2013 WO13107405**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2013 E 13738187 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 2804850**

54 Título: **Compuestos terapéuticamente activos y sus métodos de uso**

30 Prioridad:

19.01.2012 WO PCT/CN2012/070607

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

05.02.2019

73 Titular/es:

**AGIOS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
88 Sidney Street
Cambridge, MA 02139, US**

72 Inventor/es:

**POPOVICI-MULLER, JANETA;
SAUNDERS, JEFFREY, O.;
SALITURO, FRANCESCO, G.;
CAI, ZHENWEI;
YAN, SHUNQI y
ZHOU, DING**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 698 625 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 terapéuticamente activos y sus métodos de uso.

Reivindicación de prioridad

5 Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud Internacional No. PCT/CN2012/070607, presentada el 19 de enero de 2012.

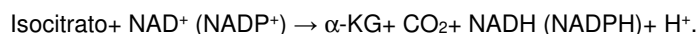
Antecedentes de la invención

10 Las isocitrato deshidrogenasas (IDHs) catalizan la descarboxilación oxidativa de isocitrato a 2-oxoglutarato (esto es, α -cetoglutarato). Estas enzimas pertenecen a dos subclases distintas, una de las cuales usa NAD(+) como aceptador de electrones y la otra NADP(+). Se han reportado cinco isocitrato deshidrogenasas: tres isocitrato deshidrogenasas dependientes de NAD(+), que se localizan en la matriz mitocondrial, y dos isocitrato deshidrogenasas dependientes de NADP(+), una de las cuales es mitocondrial y la otra predominantemente citosólica. Cada isozima dependiente de NADP(+) es un homodímero.

15 IDH1 (isocitrato deshidrogenasa 1 (NADP+), citosólica) también se conoce como IDH; IDP; IDCD; IDPC o PICD. La proteína codificada por este gen es la isocitrato deshidrogenasa dependiente de NADP(+) que se encuentra en el citoplasma y los peroxisomas. Contiene la secuencia de señal de orientación peroxisomal PTS-1. La presencia de esta enzima en los peroxisomas sugiere papeles en la regeneración de NADPH para reducciones intraperoxisomales, como la conversión de 2, 4-dienoil-CoAs en 3-enoil-CoAs, así como en reacciones peroxisomales que consumen 2-oxoglutarato, a saber la alfa-hidroxilación del ácido fitánico. La enzima citoplásmica desempeña un papel importante en la producción citoplasmática de NADPH.

20 El gen humano IDH1 codifica una proteína de 414 aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos para el IDH1 humano se pueden encontrar como las entradas NM_005896.2 y NP_005887.2 de GenBank, respectivamente. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos para IDH1 también se describen, por ejemplo, en Nekrutenko et al., Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684(1998); Geisbrecht et al., J. Biol. Chem. 274:30527-30533(1999); Wiemann et al., Genome Res. 11:422-435(2001); The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004);
25 Lubec et al., Presentado (DEC-2008) a UniProtKB; Kullmann et al., Presentado (JUN-1996) a las bases de datos EMBL/GenBank/DDBJ; y Sjoebloom et al., Science 314:268-274(2006).

El IDH1 no mutante, por ejemplo, de tipo salvaje, cataliza la descarboxilación oxidativa de isocitrato a α -cetoglutarato, reduciendo así NAD+ (NADP+) a NADP (NADPH), por ejemplo, en la siguiente reacción:

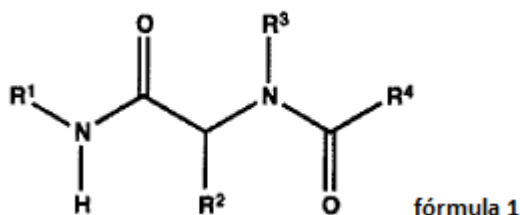


30 Se ha descubierto que las mutaciones de IDH1 presentes en ciertas células cancerosas dan como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH de α -cetoglutarato a R(-)-2-hidroxiglutarato (2HG). Se cree que la producción de 2HG contribuye a la formación y progresión del cáncer (Dang, L et al, Nature 2009, 462:739-44).

35 La inhibición del IDH1 mutante y su neoactividad es, por lo tanto, un tratamiento terapéutico potencial para el cáncer. De acuerdo con lo anterior, existe una necesidad continua de inhibidores de mutantes IDH1 que tengan neoactividad alfa-hidroxilo.

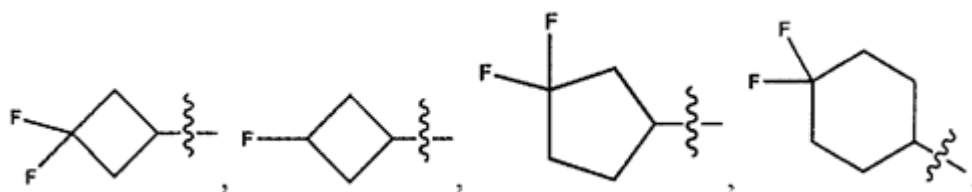
Resumen de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

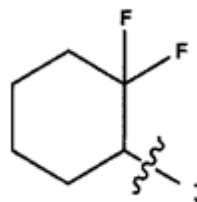


40

R¹ es:



o



5 ;cada R² y R³ se selecciona independientemente de arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; R⁴ es un heterociclilo completamente saturado, -CH(R⁵)N(R⁵)-arilo, -CH(R⁵)N(R⁵)-heterociclilo, -CH(R⁵)N(R⁵)-carbociclilo, -CH₂-heterociclilo, 1H-indol-2-ilo, indolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridina-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-5-ilo, -(CR⁵R⁶)₁₋₄N(R⁵)C(O)O(alquilo C₁-C₆), o -(CR⁵R⁶)₁₋₄N(R⁵)SO₂(alquilo C₁-C₆), en el que cada heterociclilo saturado, heteroarilo, arilo, heterociclilo, o carbociclilo está opcionalmente sustituido de manera independiente;

10 cada R⁵ se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo; y

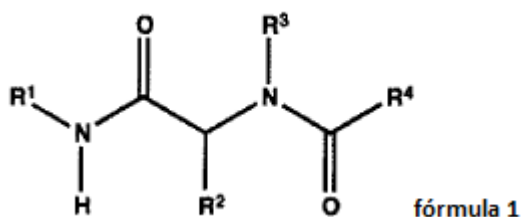
cada R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂NH₂, o CH(CH₃)NH₂; en el que:

"heterociclilo" se refiere a una estructura de anillo monocíclica, bicíclica o tricíclica que no es totalmente aromática e incluye de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S en uno o más de los anillos; y

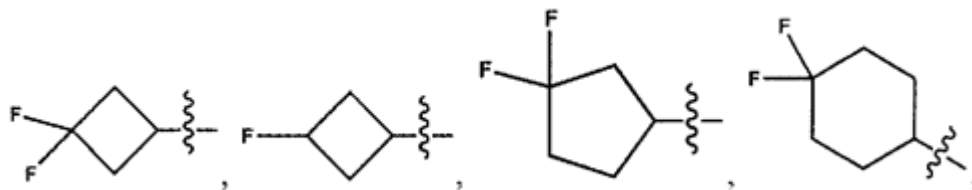
15 "carbociclilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico que no es completamente aromático, en el que cualquier átomo de anillo capaz de tener una sustitución puede estar sustituido por uno o más sustituyentes.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

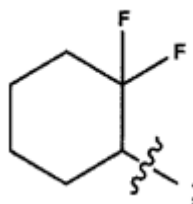
20



R¹ es:



o



5 cada R² y R³ se selecciona independientemente de arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; R⁴ es heterociclilo saturado, -CH(R⁵)N(R⁵)-arilo, -CH(R⁵)N(R⁵)-heterociclilo, -CH(R⁵)N(R⁵)-carbociclilo, -CH₂-heterociclilo, 1H-indol-2-ilo, indolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridina-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-5-ilo, -(CR⁵R⁶)₁₋₄N(R⁵)C(O)O(alquilo C₁-C₆), o -(CR⁵R⁶)₁₋₄N(R⁵)SO₂(alquilo C₁-C₆), en el que cada heterociclilo saturado, heteroarilo, arilo, heterociclilo, o carbociclilo está opcionalmente sustituido de manera independiente; o

10 R⁴ es -CH₂-heteroarilo en el que heteroarilo es imidazolilo sustituido con uno o dos grupos R⁷ seleccionados del grupo que consiste en -CN, -CH₂OH, Cl, y F; o heteroarilo es triazolilo, tetrazolilo o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁷; o

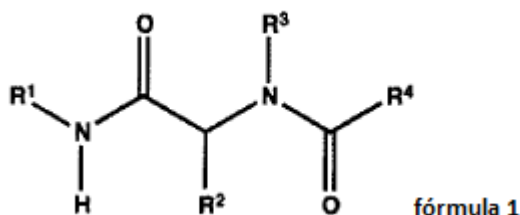
R⁴ es -CH(R⁵)N(R⁵)-heteroarilo en el que heteroarilo es pirimidinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁷ seleccionados del grupo que consiste en Cl y F;

cada R⁵ se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo; y

cada R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂NH₂, o CH(CH₃)NH₂.

15 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. La presente invención también se dirige a un compuesto o composición farmacéutica según la presente invención para su uso en un método para tratar un cáncer caracterizado por la presencia de una mutación IDH1, en el que la mutación IDH1 da como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH de α-cetoglutarato a R(-)-2-hidroxioglutarato en un paciente.

20 En este documento se describen compuestos para uso en métodos de tratamiento de un cáncer caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH1 o IDH2. Los métodos comprenden la etapa de administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de fórmula I, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:



25 R¹ es carbociclilo C₄-C₆ opcionalmente sustituido;

cada R² y R³ se selecciona independientemente de arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

30 R⁴ es heterociclilo saturado, -CH(R⁵)N(R⁵)-heteroarilo, -CH(R⁵)N(R⁵)-arilo, -CH(R⁵)N(R⁵)-heterociclilo, -CH(R⁵)N(R⁵)-carbociclilo, heteroalquilo, -CH₂-heterociclilo, 1H-indol-2-ilo, indolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridina-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-α]piridina-5-ilo, -(CR⁵R⁶)₁₋₄N(R⁵)C(O)O(alquilo C₁-C₆), o -(CR⁵R⁶)₁₋₄N(R⁵)SO₂(alquilo C₁-C₆), en el que cada heterociclilo saturado, heteroarilo, arilo, heterociclilo, o carbociclilo está opcionalmente sustituido de manera independiente;

cada R⁵ se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo; y

35 cada R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂NH₂, o CH(CH₃)NH₂; y siempre que:

(i) R⁴ sea distinto de tien-2-ilmetilo, 1H-benzimidazol-1-ilmetilo, 1H-indol-3-ilmetilo, o 1H-benzotriazol-1-ilmetilo; y (ii) el compuesto no sea 1,1-dimetiletil éster del ácido N-[2-[[2-(ciclohexilamino)-1-(3-hidroxifenil)-2-oxoetil]fenilamino]-2-

oxoetil]-carbámico o 1,1-dimetiletil éster del ácido N-[2-[(2-benzoilfenil)[2-(ciclohexilamino)-1-(3-hidroxifenil)-2-oxoetil]amino]-2-oxoetil]-carbámico.

El compuesto de fórmula I inhibe IDH1/2 mutante, particularmente IDH1 mutante que tiene neoactividad alfa-hidroxi. En este documento también se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I.

Descripción detallada de la invención

Definiciones:

El término "halo" o "halógeno" se refiere a cualquier radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo que puede ser una cadena lineal o ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁-C₁₂ indica que el grupo puede tener desde 1 a 12 átomos de carbono (inclusive) en este. El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por halo, e incluye unidades estructurales de alquilo en los que todos los hidrógenos han sido reemplazados por halo (por ejemplo, perfluoroalquilo). Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se refieren a una unidad estructural alquilo en el que un átomo de hidrógeno del alquilo se reemplaza por un grupo arilo. Arilalquilo o aralquilo incluye grupos en los que más de un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo arilo. Los ejemplos de "arilalquilo" o "aralquilo" incluyen grupos bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 9-fluorenilo, benzhidrido y trítulo. Los términos "heteroarilalquilo" o "heteroaralquilo" se refieren a una unidad estructural alquilo en el que un átomo de hidrógeno del alquilo se reemplaza por un grupo heteroarilo. El heteroarilalquilo o heteroaralquilo incluye grupos en los que más de un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo heteroarilo.

El término "alquilenos" se refiere a un alquilo divalente, por ejemplo, -CH₂-, -CH₂CH₂-, y -CH₂CH₂CH₂-.

El término "alqueno" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono y que tiene uno o más enlaces dobles. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a, grupos alilo, propenilo, 2-butenilo, 3-hexenilo y 3-octenilo. Uno de los carbonos de doble enlace puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente alqueno. El término "alquino" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono y se caracteriza por tener uno o más enlaces triples. Los ejemplos de grupos alquino incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propargilo y 3-hexinilo. Uno de los carbonos de triple enlace puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente alquino.

El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo. El término "haloalcoxi" se refiere a un alcoxi en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por halo, e incluye unidades estructurales alcoxi en los que todos los hidrógenos han sido reemplazados por halo (por ejemplo, perfluoroalcoxi).

El término "carbociclilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico que no es completamente aromático, en el que cualquier átomo de anillo capaz de tener una sustitución puede estar sustituido con uno o más sustituyentes. Un carbociclilo puede estar total o parcialmente saturado. Un carbociclilo bicíclico o tricíclico puede contener uno (en el caso de un biciclo) o hasta dos (en el caso de un triciclo) anillos aromáticos, siempre que al menos un anillo en el carbociclilo no sea aromático. A menos que se especifique lo contrario, cualquier átomo del anillo que se pueda sustituir en un carbociclilo puede sustituirse por uno o más sustituyentes.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico completamente aromático. Ejemplos de unidades estructurales arilo son fenilo, naftilo y antraceno. A menos que se especifique lo contrario, cualquier átomo de anillo en un arilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes.

El término "cicloalquilo", como se emplea en este documento, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado cíclico, bicíclico, tricíclico o policíclico. A menos que se especifique lo contrario, cualquier átomo de anillo puede ser sustituido por uno o más sustituyentes. Los grupos cicloalquilo pueden contener anillos fusionados. Los anillos fusionados son anillos que comparten un átomo de carbono común. Los ejemplos de unidades estructurales cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, adamantilo y norbornilo. A menos que se especifique lo contrario, cualquier átomo de anillo puede ser sustituido por uno o más sustituyentes.

El término "heterociclilo" se refiere a una estructura de anillo monocíclica, bicíclica o tricíclica, que no es completamente aromática e incluye de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S en uno o más de los anillos. Un heterociclilo puede estar total o parcialmente saturado. Un heterociclilo bicíclico o tricíclico puede contener uno (en el caso de un biciclo) o hasta dos (en el caso de un triciclo) anillos aromáticos, siempre y cuando al menos un anillo en el heterociclilo no sea aromático. A menos que se especifique lo contrario, cualquier átomo del anillo que pueda sustituirse en un heterociclilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes. Los grupos heterocíclicos incluyen, por ejemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxatiina, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina,

fenarsazina, fenotiazina, furazán, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactamas, tales como azetidionas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas y similares.

5 El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados independientemente de O, N, o S, en el que cada anillo en un heteroarilo es completamente aromático. A menos que se especifique lo contrario, cualquier átomo de anillo que pueda ser sustituido en un heteroarilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes. Los términos "heteroaralquilo" y "heteroaralquilo", como se usan en este documento, se refieren a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo. Los heteroátomos de anillo de los compuestos proporcionados en este documento incluyen N-O, S(O), y S(O)₂.

10 El término "sustituido" se refiere a la sustitución de un átomo de hidrógeno con otra unidad estructural. Los sustituyentes típicos incluyen alquilo (por ejemplo, alquilo de cadena lineal o ramificada C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12), cicloalquilo, haloalquilo (por ejemplo, perfluoroalquilo tal como CF₃), arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, heterocicloalqueno, alcoxi, haloalcoxi (por ejemplo, perfluoroalcoxi tal como OCF₃), halo, hidroxilo, carboxilo, carboxilato, ciano, nitro, amino, alquil amino, SO₃H, sulfato, fosfato, metilendioxi (-O-CH₂-O- en el que los oxígenos están unidos a los átomos vecinos), etilendioxi, oxo (no un sustituyente en heteroarilo), tioxi (por ejemplo, C=S) (no un sustituyente en heteroarilo), imino (alquilo, arilo, aralquilo), S(O)_nalquilo (donde n es 0-2), S(O)_n arilo (donde n es 0-2), S(O)_n heteroarilo (donde n es 0-2), S(O)_n heterociclilo (donde n es 0-2), amina (mono-, di-, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo y combinaciones de los mismos), éster (alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo), amida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo y combinaciones de los mismos), sulfonamida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo y combinaciones de los mismos). En un aspecto, los sustituyentes en un grupo son independientemente uno cualquiera único, o cualquier subconjunto de los sustituyentes mencionados anteriormente. En otro aspecto, un sustituyente puede estar sustituido con uno cualquiera de los sustituyentes anteriores.

25 Como se usa en este documento, el término "niveles elevados de 2HG" significa 10%, 20%, 30%, 50%, 75%, 100%, 200%, 500% o más de 2HG, entonces está presente en un sujeto que no lleva un IDH1 mutante o alelo de IDH2. El término "niveles elevados de 2HG" se puede referir a la cantidad de 2HG dentro de una célula, dentro de un tumor, dentro de un órgano que comprende un tumor, o dentro de un fluido corporal.

30 El término "líquido corporal" incluye uno o más de líquido amniótico que rodea un feto, humor acuoso, sangre (por ejemplo, plasma sanguíneo), suero, líquido cefalorraquídeo, cerumen, quimo, líquido de Cowper, eyaculación femenina, líquido intersticial, linfa, leche materna, moco (por ejemplo, drenaje nasal o flema), líquido pleural, pus, saliva, sebo, semen, suero, sudor, lágrimas, orina, secreción vaginal o vómito.

Como se usa en este documento, los términos "inhibir" o "prevenir" incluyen tanto la inhibición completa como la parcial y la prevención. Un inhibidor puede inhibir total o parcialmente.

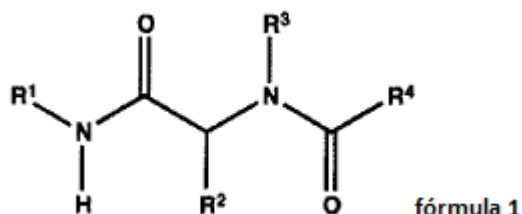
35 El término "tratar" significa disminuir, suprimir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o la progresión de un cáncer (por ejemplo, un cáncer descrito en este documento), disminuir la gravedad del cáncer o mejorar los síntomas asociados con el cáncer.

40 Como se usa en este documento, una cantidad de un compuesto eficaz para tratar un trastorno, o una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto que es eficaz, tras la administración de una dosis única o múltiple a un sujeto, en el tratamiento de una célula, o en la curación, alivio, remedio o mejora de un sujeto con un trastorno más allá de lo esperado en ausencia de dicho tratamiento.

45 Como se usa en este documento, el término "sujeto" pretende incluir animales humanos y no humanos. Los sujetos humanos de ejemplo incluyen un paciente humano que tiene un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento o un sujeto normal. El término "animales no humanos" de la invención incluye todos los vertebrados, por ejemplo, no mamíferos (tales como pollos, anfibios, reptiles) y mamíferos, tales como primates no humanos, animales domesticados y/o de utilidad agrícola, por ejemplo, ovejas, perro, gato, vaca, cerdo, etc.

Compuestos

Se proporciona un compuesto que tiene la fórmula I o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:



R¹ es carbociclilo C₄-C₆ opcionalmente sustituido;

cada R² y R³ se selecciona independientemente de arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

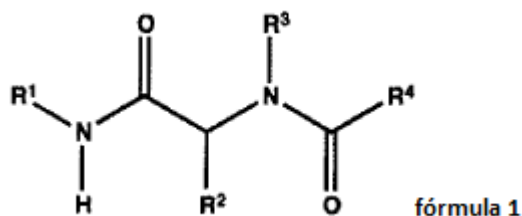
5 R⁴ es heterociclilo saturado, -CH(R⁵)N(R⁵)-heteroarilo, -CH(R⁵)N(R⁵)-arilo, -CH(R⁵)N(R⁵)-heterociclilo, -CH(R⁵)N(R⁵)-carbociclilo, heteroaralquilo, -CH₂-heterociclilo, 1H-indol-2-ilo, indolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridina-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-5-ilo, -(CR⁵R⁶)₁₋₄N(R⁵)C(O)O(alquilo C₁-C₆), o -(CR⁵R⁶)₁₋₄N(R⁵)SO₂(alquilo C₁-C₆), en el que cada heterociclilo saturado, heteroarilo, arilo, heterociclilo, o carbociclilo está opcionalmente sustituido de manera independiente;

10 cada R⁵ se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo; y

cada R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂NH₂, o CH(CH₃)NH₂; y siempre que:

15 (i) R⁴ sea distinto de tien-2-ilmetilo, 1H-benzimidazol-1-ilmetilo, 1H-indol-3-ilmetilo, o 1H-benzotriazol-1-ilmetilo; y (ii) el compuesto no sea 1,1-dimetiletil éster del ácido N-[2-[[2-(ciclohexilamino)-1-(3-hidroxifenil)-2-oxoetil]fenilamino]-2-oxoetil]-carbámico o 1,1-dimetiletil éster del ácido N-[2-[[2-benzoilfenil][2-(ciclohexilamino)-1-(3-hidroxifenil)-2-oxoetil]amino]-2-oxoetil]-carbámico.

También se proporciona un compuesto que tiene la fórmula I o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:



20 R¹ es carbociclilo C₄-C₆ opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁷;

cada R² y R³ se selecciona independientemente de arilo o heteroarilo, en el que dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno a tres grupos R⁷ o acrilamido;

25 R⁴ es heterociclilo saturado, -CH(R⁵)N(R⁵)-heteroarilo, -CH(R⁵)N(R⁵)-arilo, -CH(R⁵)N(R⁵)-heterociclilo, -CH(R⁵)N(R⁵)-carbociclilo, heteroaralquilo, -CH₂-heterociclilo, 1H-indol-2-ilo, indolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridina-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-5-ilo, -(CR⁵R⁶)₁₋₄N(R⁵)C(O)O(alquilo C₁-C₆), o -(CR⁵R⁶)₁₋₄N(R⁵)SO₂(alquilo C₁-C₆), en el que cada heterociclilo saturado, heteroarilo, arilo, heterociclilo, o carbociclilo está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno a tres grupos R⁷;

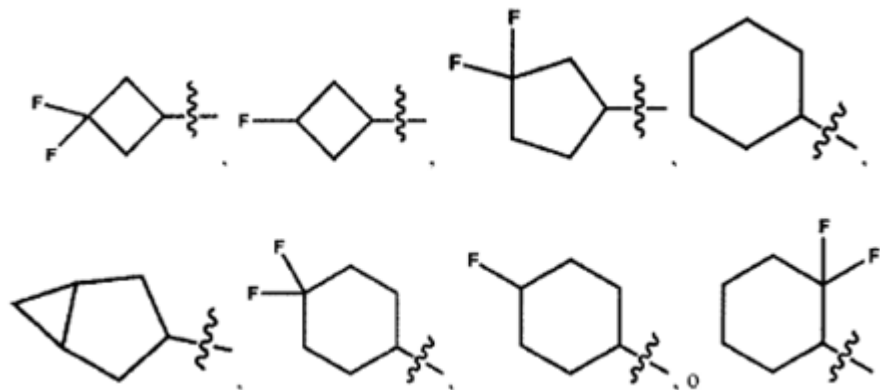
cada R⁵ se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo;

cada R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂NH₂, o CH(CH₃)NH₂;

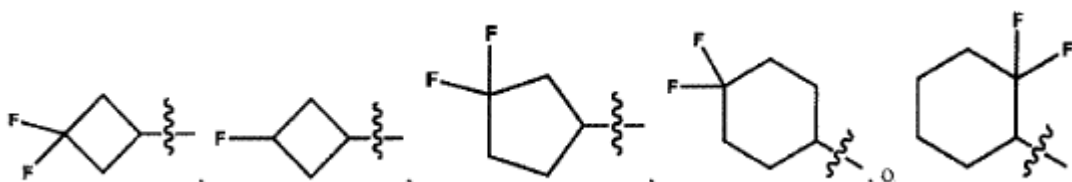
30 cada R⁷ es independientemente halo, -CF₃, -CN, -OR⁸, -N(R⁸)₂, -C(O)CH₃, -C(O)OCH₃, -SO₂(alquilo C₁-C₃), -C(O)N(R⁸)₂, -O(CH₂)₂-OR⁸, SO₂N(R⁸)₂, heteroarilo, -haloalquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con -OR⁸ o -N(R⁸)₂; y cada R⁸ es independientemente H o alquilo C₁-C₃; y siempre que:

35 (i) R⁴ sea distinto de tien-2-ilmetilo, 1H-benzimidazol-1-ilmetilo, 1H-indol-3-ilmetilo, o 1H-benzotriazol-1-ilmetilo; y (ii) el compuesto no sea 1,1-dimetiletil éster del ácido N-[2-[[2-(ciclohexilamino)-1-(3-hidroxifenil)-2-oxoetil]fenilamino]-2-oxoetil]-carbámico o 1,1-dimetiletil éster del ácido N-[2-[[2-benzoilfenil][2-(ciclohexilamino)-1-(3-hidroxifenil)-2-oxoetil]amino]-2-oxoetil]-carbámico.

R¹ puede ser cicloalquilo C₄-C₆ opcionalmente sustituido. R¹ puede ser cicloalquilo C₄-C₆ opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁷. R¹ puede ser cicloalquilo C₄-C₆ opcionalmente sustituido con uno a dos grupos R⁷ y R⁷ es un halo. R¹ puede ser



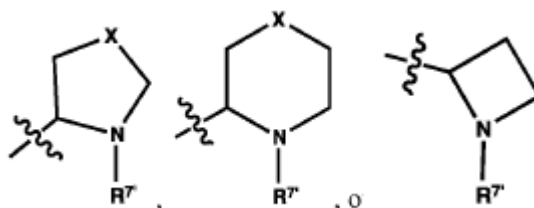
5 R¹ es:



En otra realización, R² es arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R² es arilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁷. En otro aspecto de esta realización, R² es fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos R⁷ y cada R⁷ es independientemente F, Cl o metilo.

- 10 En otra realización, R³ es arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R³ es arilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁷. En otro aspecto de esta realización, R³ es indazolilo. En otro aspecto de esta realización, R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos R⁷ en el que cada R⁷ es independientemente F, CN, SO₂N(R⁸)₂ o heteroarilo. En otro aspecto más de esta realización, R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos R⁷ en el que cada R⁷ es independientemente F, CN, -SO₂NH₂, -SO₂NH(CH₃), acrilamido u oxadiazolilo.

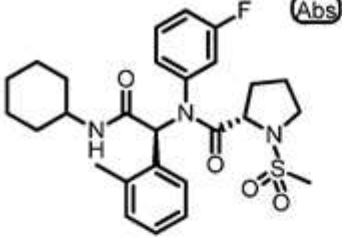
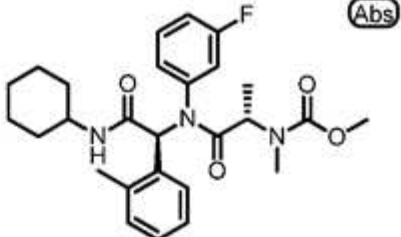
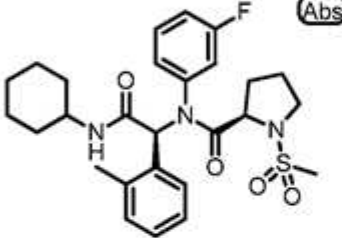
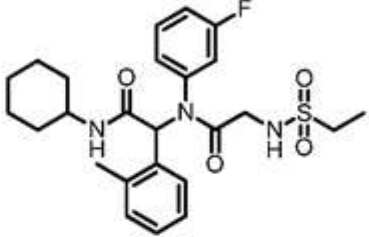
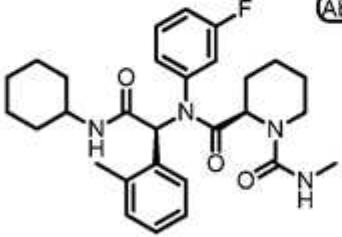
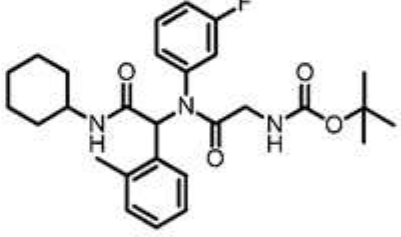
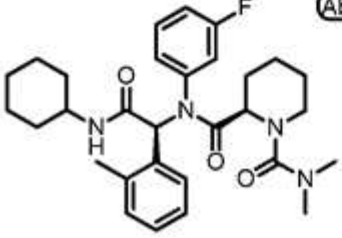
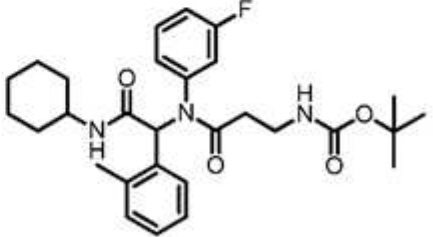
- 15 En otra realización, R⁴ es heterociclilo saturado de 4-6 miembros, -CH₂-heteroarilo, -CH₂-heterociclilo, -CH(R⁵)N(R⁵)-heteroarilo, 1H-indol-2-ilo, indolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridina-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-5-ilo, -(CR⁵R⁶)₁₋₄N(R⁵)C(O)O(alquilo C₁-C₆), o -(CR⁵R⁶)₁₋₄N(R⁵)SO₂(alquilo C₁-C₆), en el que cada dicho heterociclilo saturado, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno a tres grupos R⁷. En un aspecto de esta realización, cada R⁷ es independientemente halo, -CF₃, -CN, -OR⁸, -N(R⁸)₂, -C(O)CH₃, -C(O)OCH₃, -SO₂(alquilo C₁-C₃), -C(O)N(R⁸)₂, -O(CH₂)₂-OR⁸, pirimidinilo, piridilo, -haloalquilo C₁-C₃, o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con -OR⁸ o -N(R⁸)₂. En otro aspecto de esta realización, R⁴ es:

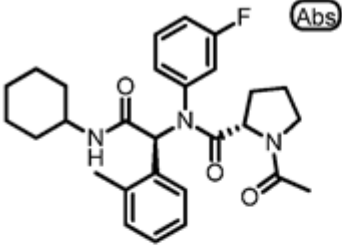
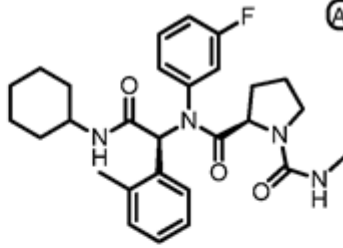
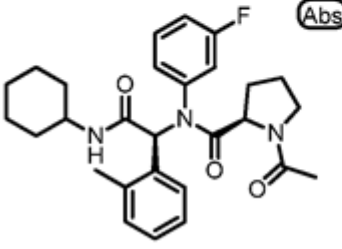
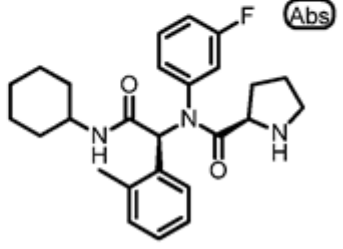
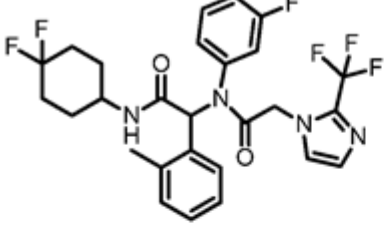
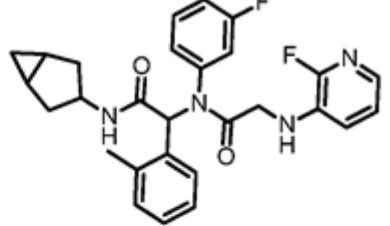
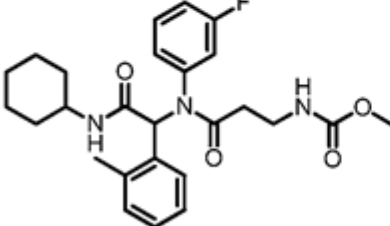
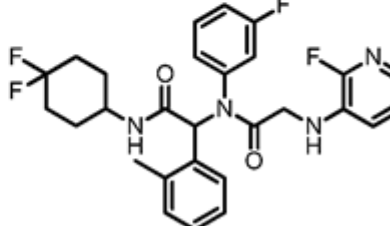


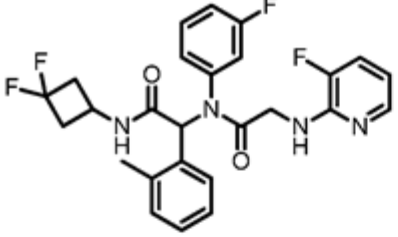
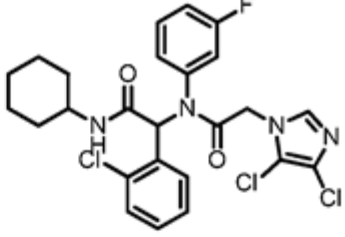
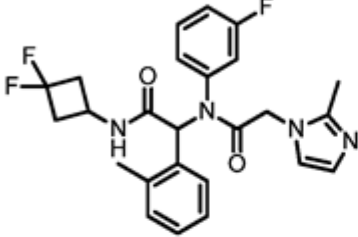
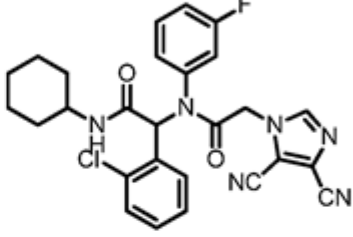
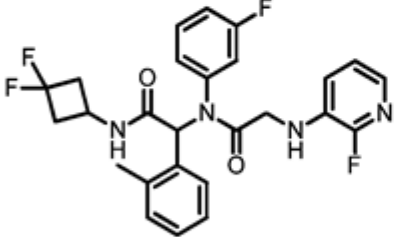
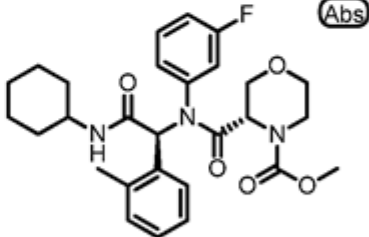
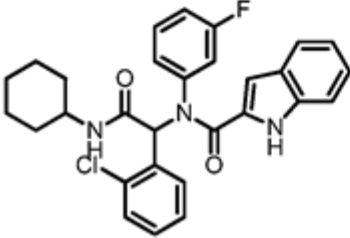
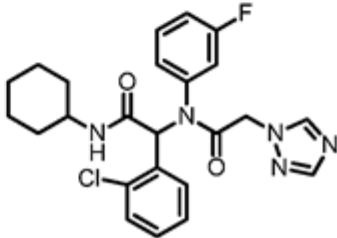
- 25 en el que X es CH(R^{7'}), O, NH, o NC(O)CH₃; R⁷ es H, -C(O)CH₃, -C(O)OCH₃, -SO₂(alquilo C₁-C₃), -C(O)N(R⁸)₂, pirimidinilo, piridilo; y R^{7'} es H, -O(CH₂)₂-OCH₃, -O(CH₂)₂-OH, OH, OCH₃, NH₂, o F. En otro aspecto de esta realización, R⁴ es -CH₂-NH(heteroarilo) o -CH(CH₂OH)-NH(heteroarilo), en el que heteroarilo es piridinilo o pirimidinilo cada opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁷ (por ejemplo, cada R⁷ es independientemente halo tal como Cl o F). En otro aspecto de esta realización, R⁴ es -CH₂-heteroarilo en el que heteroarilo es imidazolilo,

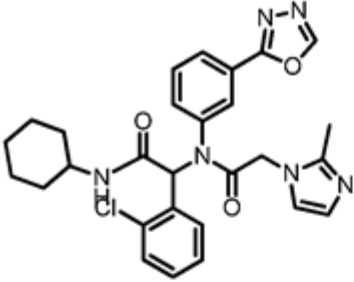
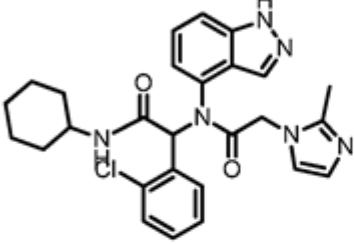
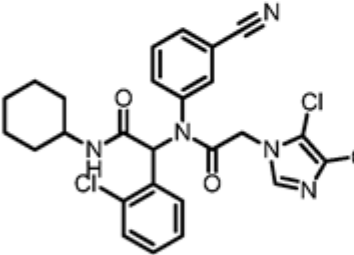
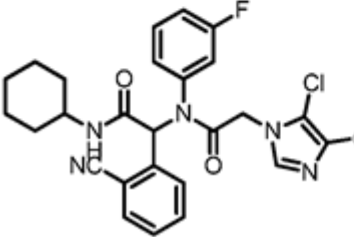
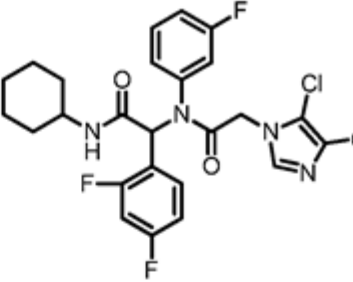
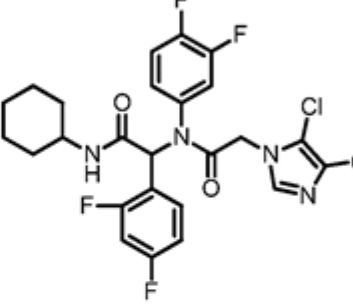
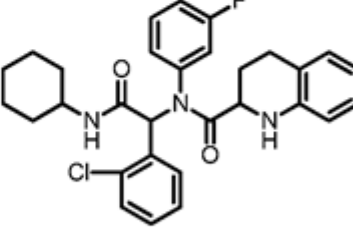
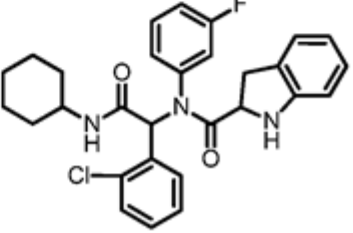
5 triazolilo, piridinilo o tetrazolilo, cada uno de imidazolilo, triazolilo, piridinilo o tetrazolilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos R⁷ (por ejemplo, cada R⁷ es independientemente halo (por ejemplo, F o Cl), -CF₃, -CN, -CH₂OH, o -CH₃). En otro aspecto de esta realización, R⁴ es -(CR⁵R⁶)N(R⁵)C(O)O(alquilo C₁-C₄) en el que cada R⁵ es independientemente H o metilo y R⁶ es metilo o CH₂OH. En otro aspecto de esta realización, R⁴ es 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ilo, o 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridina-5-ilo.

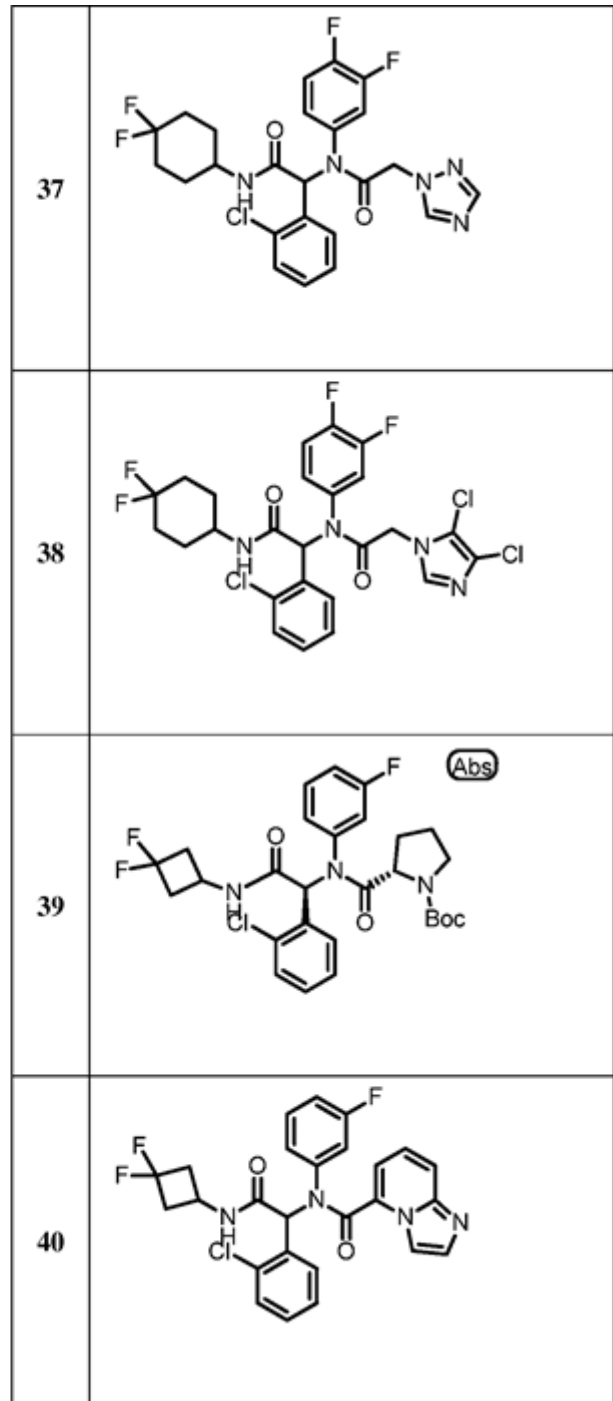
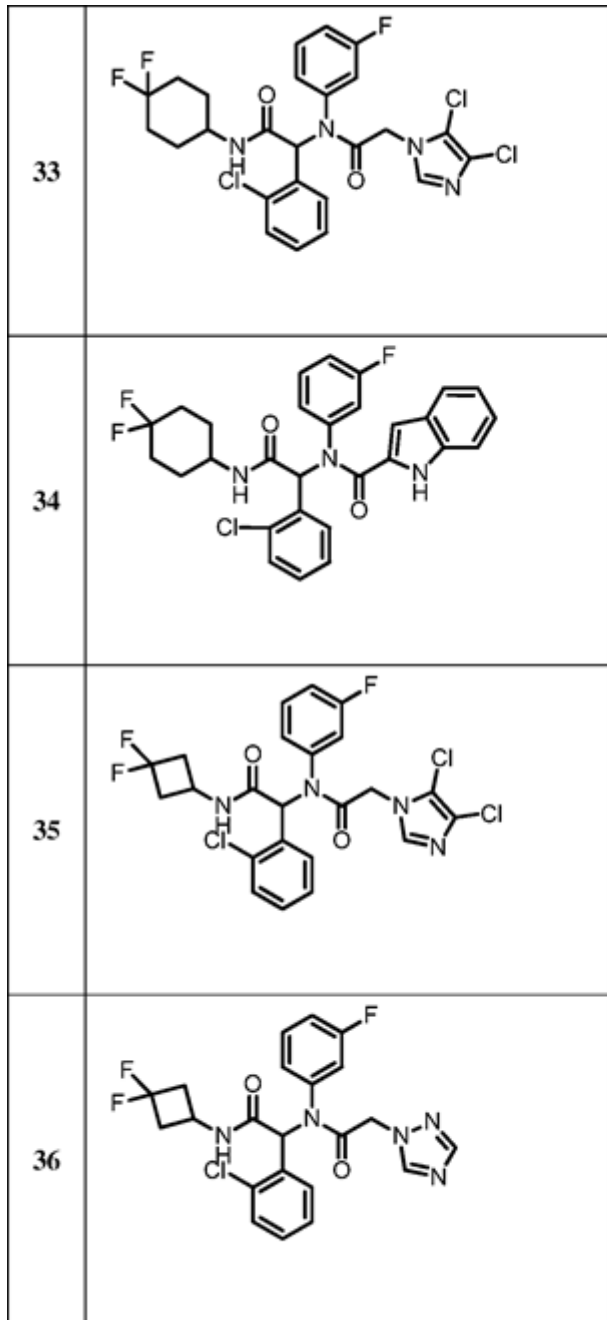
En otra realización, los compuestos de ejemplo de fórmula I se representan a continuación en la tabla 1.

Com. No.	Estructura		
1		5	
2		6	
3		7	
4		8	

9		13	
10		14	
11		15	
12		16	

17		21	
18		22	
19		23	
20		24	

25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	

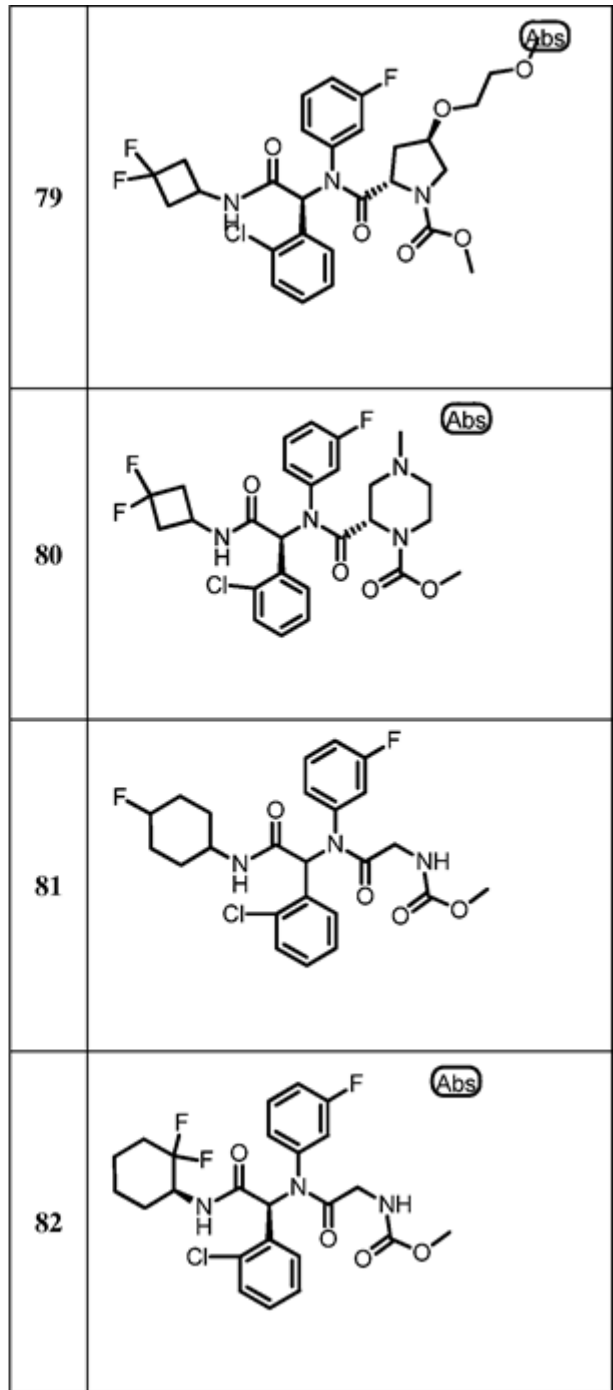
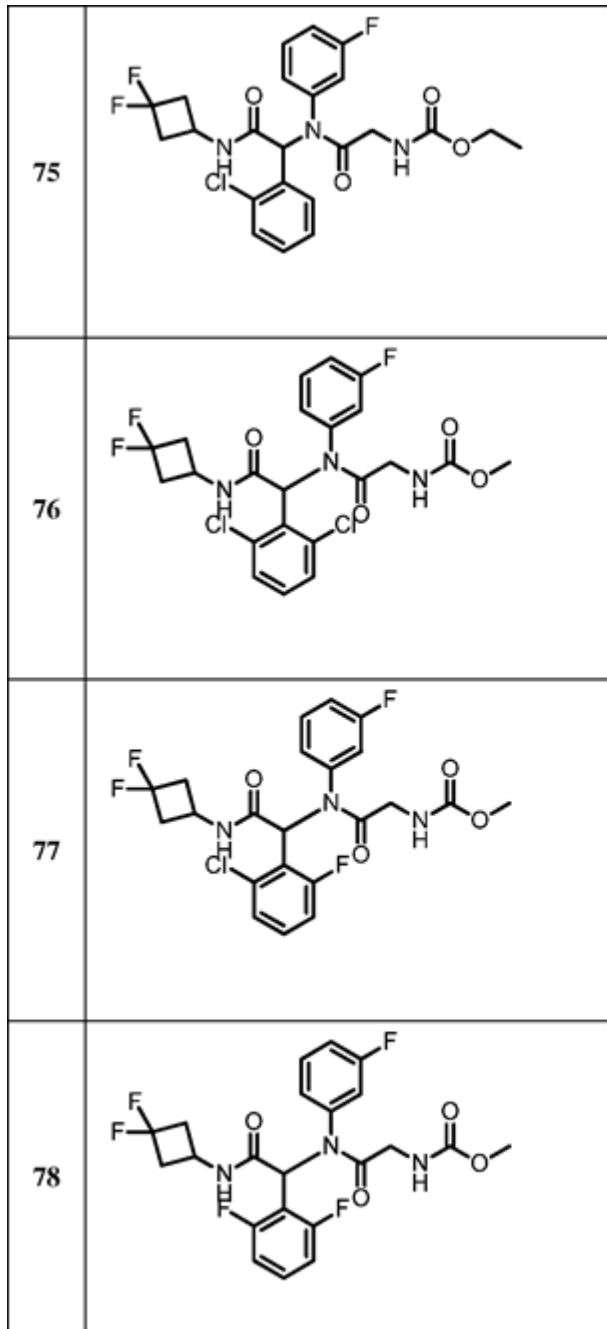


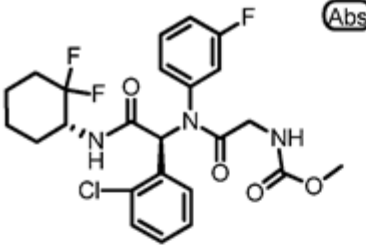
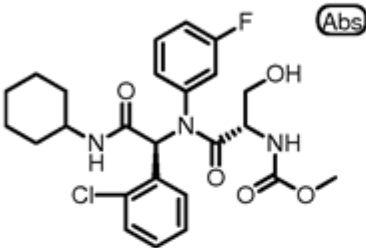
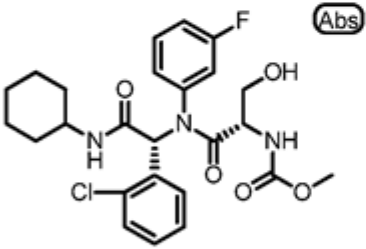
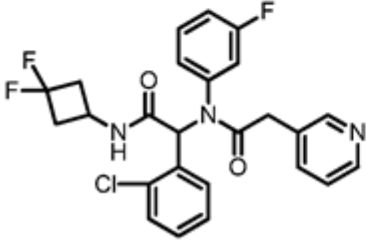
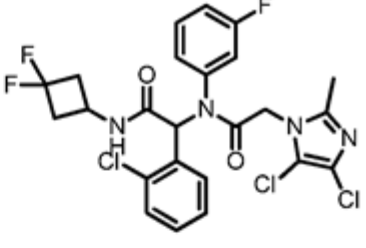
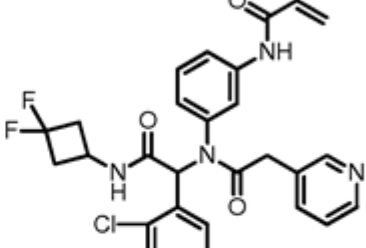
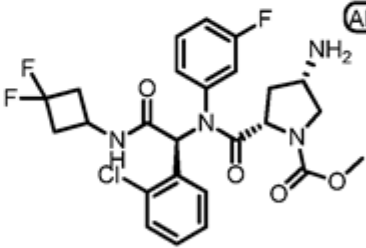
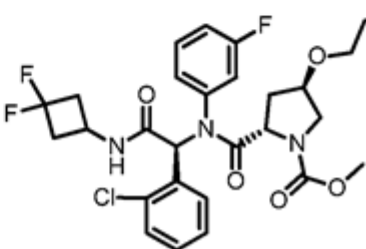
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	

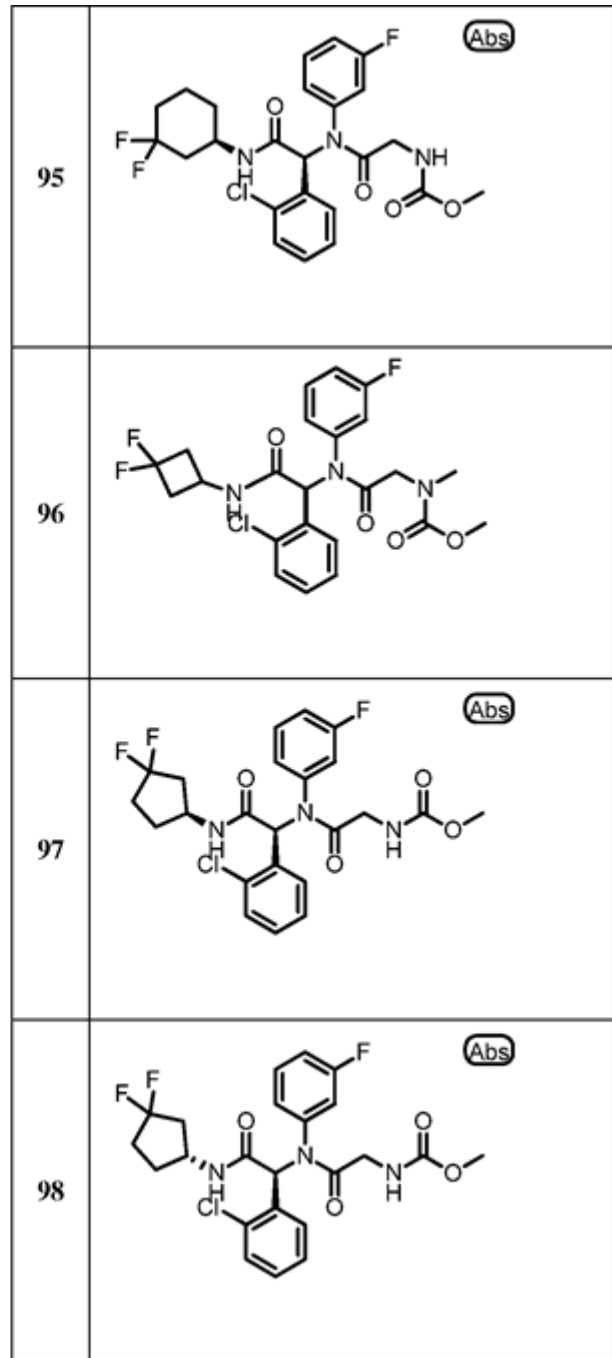
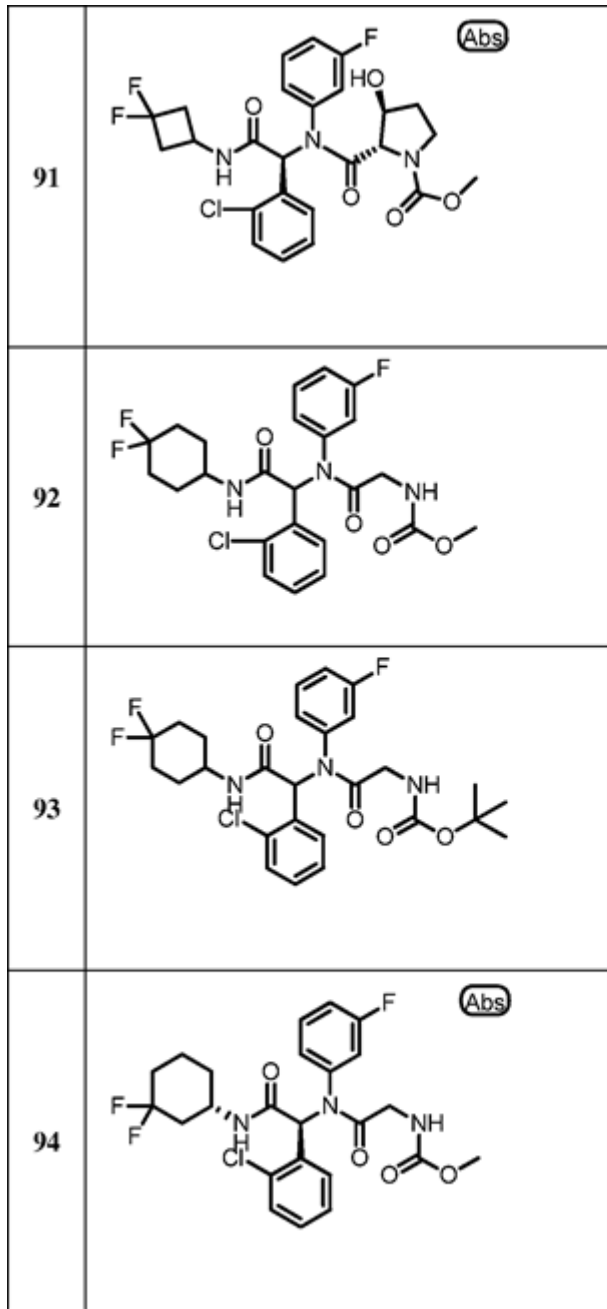
49	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	

58	<p>(Abs)</p>
59	<p>(Abs)</p>
60	<p>(Abs)</p>
62	<p>(Abs)</p>
63	<p>(Abs)</p>
64	<p>(Abs)</p>
65	<p>(Abs)</p>
66	<p>(Abs)</p>

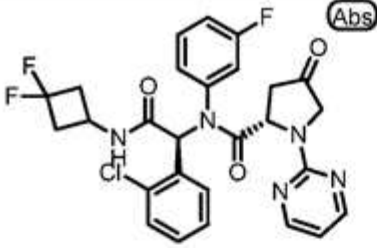
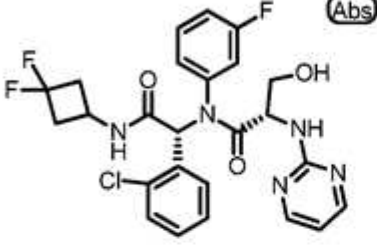
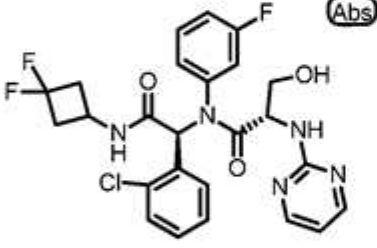
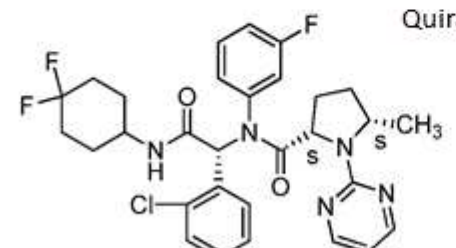
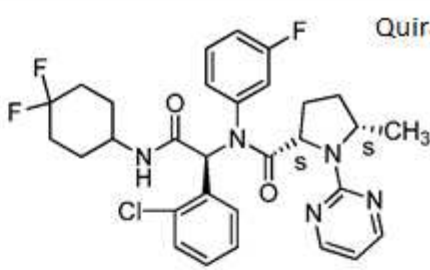
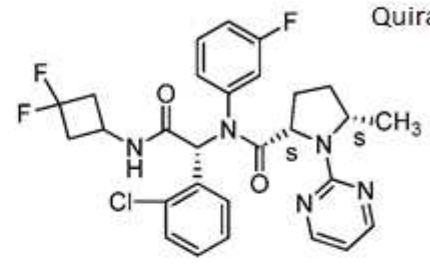
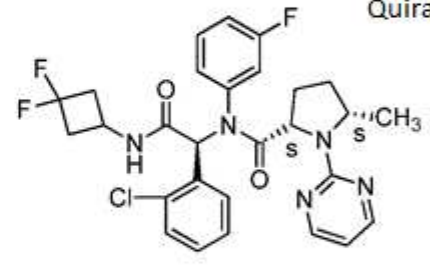
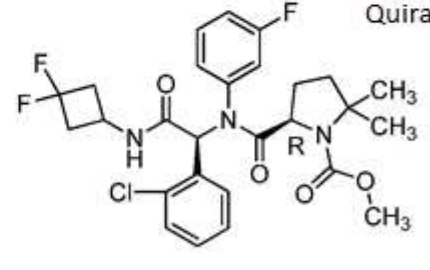
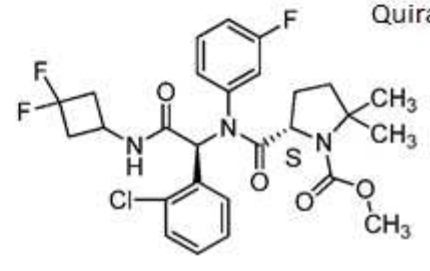
67		71	
68		72	
69		73	
70		74	

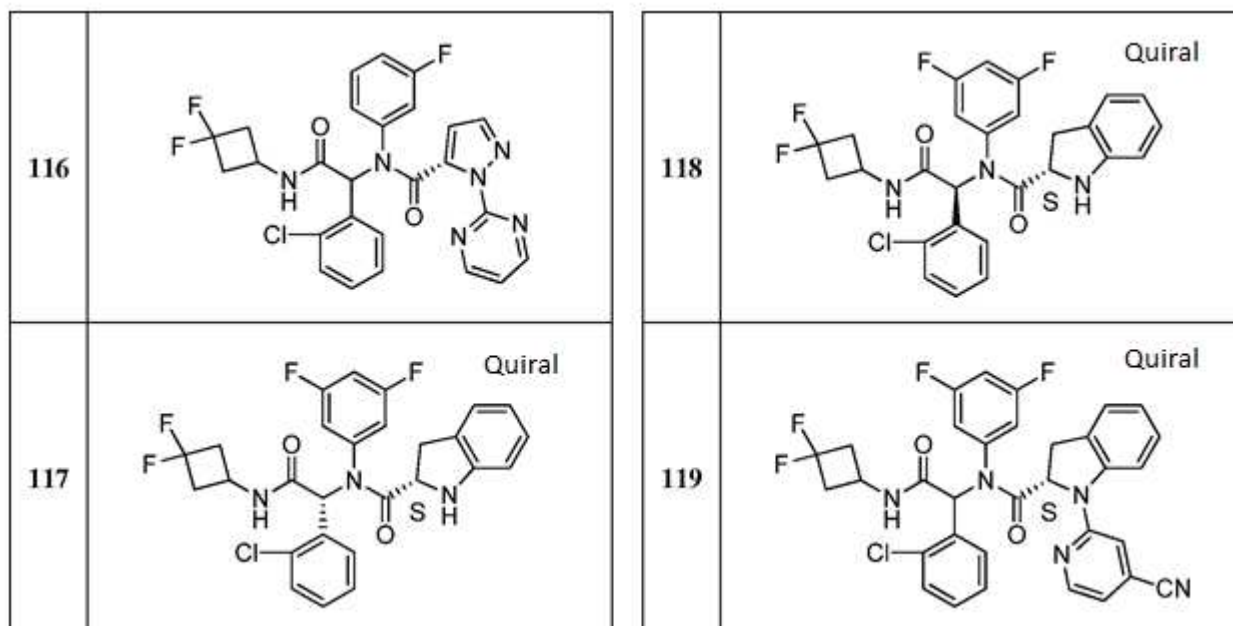


83	 <p>(Abs)</p>
84	 <p>(Abs)</p>
85	 <p>(Abs)</p>
86	
87	
88	
89	 <p>(Abs)</p>
90	 <p>(Abs)</p>



<p>99</p>		<p>103</p>	
<p>100</p>		<p>104</p>	
<p>101</p>		<p>105</p>	
<p>102</p>		<p>106</p>	

107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	



Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, de este modo, produce como racematos, mezclas racémicas, mezclas escalémicas y mezclas diastereoméricas, así como enantiómeros individuales o estereoisómeros individuales que están sustancialmente libres de otro posible enantiómero o estereoisómero. El término "sustancialmente libre de otros estereoisómeros", como se usa en este documento, significa una preparación enriquecida en un compuesto que tiene una estereoquímica seleccionada en uno o más estereocentros seleccionados en al menos aproximadamente 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%. El término "enriquecido" significa que al menos el porcentaje designado de una preparación es el compuesto que tiene una estereoquímica seleccionada en uno o más estereocentros seleccionados. Los métodos para obtener o sintetizar un enantiómero o estereoisómero individual para un compuesto dado se conocen en la técnica y se pueden aplicar según sea posible a los compuestos finales o al material de partida o productos intermedios.

En una realización, el compuesto está enriquecido en un estereoisómero específico en al menos aproximadamente 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99%.

Los compuestos de fórmula I también pueden comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D o deuterio) y ^3H (T o tritio); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

A menos que se indique lo contrario cuando un compuesto descrito es nombrado o representado por una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa todos los estereoisómeros posibles del compuesto.

Los compuestos de esta invención también se pueden representar en múltiples formas tautoméricas, en tales casos, la invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en este documento, incluso aunque solo se pueda representar una única forma tautomérica (por ejemplo, alquilación de un sistema de anillo puede resultar en alquilación en múltiples sitios, la invención incluye expresamente todos los productos de reacción). Todas estas formas isoméricas de tales compuestos se incluyen expresamente en la presente invención.

Los compuestos descritos en este documento se pueden preparar siguiendo procedimientos detallados en los ejemplos y otros métodos análogos conocidos para los expertos en el arte. La idoneidad de un grupo químico en una estructura de compuesto para uso en la síntesis de otro compuesto está dentro del conocimiento de un experto en el arte. Las transformaciones de química de síntesis y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles para sintetizar los compuestos aplicables son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, las descritas en Larock R, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); Greene, TW et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser, L et al., *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y Paquette, L, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y sus posteriores ediciones.

Las combinaciones de sustituyentes y variables contempladas por esta invención son solo aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables.

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manejar una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se discuten en Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts." J. Pharm. Sci. Vol. 66, pp. 1-19.

5 Por ejemplo, si el compuesto es aniónico o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser -COO⁻), entonces se puede formar una sal con un catión apropiado. Los ejemplos de cationes apropiados incluyen, pero no se limitan a, iones de metales alcalinos tales como Na⁺ y K⁺, cationes alcalinotérreos tales como Ca²⁺ y Mg²⁺, y otros cationes tales como Al³⁺. Los ejemplos de cationes orgánicos apropiados incluyen, pero no se limitan a, ion amonio (esto es, NH₄⁺) e iones de amonio sustituido (por ejemplo, NH₃R⁺, NH₂R²⁺, NHR³⁺, NR⁴⁺). Ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos apropiados son los derivados de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina, y la trometamina, así como los aminoácidos, tal como la lisina y la arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario común es N(CH₃)₄⁺.

15 Si el compuesto es catiónico o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo, -NH₂ puede ser -NH₃⁺), entonces se puede formar una sal con un anión apropiado. Los ejemplos de aniones inorgánicos apropiados incluyen, pero no se limitan a, los derivados de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

20 Los ejemplos de aniones orgánicos apropiados incluyen, pero no se limitan a, los derivados de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetiloxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, canforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximalico, hidroxinaftaleno carboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, múcico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. Los ejemplos de aniones orgánicos poliméricos apropiados incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetilcelulosa

25 A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular también incluye formas de sal de los mismos.

Composiciones y rutas de administración.

30 Los compuestos usados en los métodos descritos en este documento se pueden formular junto con un portador o adyuvante farmacéuticamente aceptable en composiciones farmacéuticamente aceptables antes de administrarse a un sujeto. En otra realización, tales composiciones farmacéuticamente aceptables comprenden además agentes terapéuticos adicionales en cantidades eficaces para lograr una modulación de la enfermedad o síntomas de la enfermedad, incluyendo los descritos en este documento.

35 El término "portador o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador o adyuvante que se puede administrar a un sujeto, junto con un compuesto de esta invención, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y es no tóxico cuando se administra en dosis suficientes para administrar una cantidad terapéutica del compuesto.

40 Los portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d- α -tocoferol polietilenglicol 1000, surfactantes usados en formas de dosificación farmacéutica tales como Tweens u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias reguladoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato de hidrógeno de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, sodio carboximetilcelulosa, poliácridatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y grasa de lana. Ciclodextrinas tales como α -, β -, γ - ciclodextrina, o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, que incluyen 2- y 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados también se pueden usar ventajosamente para mejorar la administración de compuestos de las fórmulas descritas en este documento.

50 Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, por pulverización por inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o por medio de un depósito implantado, preferiblemente por administración oral o administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener cualquier vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable no tóxico convencional. En algunos casos, el pH de la formulación se puede ajustar con ácidos, bases o soluciones reguladoras farmacéuticamente aceptables para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral como se usa en este documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinoval, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes apropiados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el manitol, el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables tales como emulsiones y/o suspensiones. También se pueden usar otros surfactantes comúnmente usados tales como Tweens o Spans y/u otros agentes emulsionantes similares o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas u otras formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables para propósitos de formulación.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral que incluye, pero no se limita a, cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones acuosas, dispersiones y soluciones. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como el estearato de magnesio, por lo general también se pueden añadir. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones y/o emulsiones acuosas se administran por vía oral, el ingrediente activo se puede suspender o disolver en una fase oleosa que se combina con agentes emulsionantes y/o suspensores. Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando un compuesto de esta invención con un excipiente no irritante apropiado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de esta invención es útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica. Para la aplicación tópica sobre la piel, la composición farmacéutica se debe formular con un ungüento apropiado que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un portador. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, petróleo líquido, petróleo blanco, propilenglicol, compuesto de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, la composición farmacéutica se puede formular con una loción o crema apropiada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un portador con agentes emulsionantes apropiados. Los portadores apropiados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden aplicar por vía tópica al tracto intestinal inferior mediante una formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema apropiada. Los parches tópicos transdérmicos también se incluyen en esta invención.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes apropiados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica. Cuando las composiciones de esta invención comprenden una combinación de un compuesto de las fórmulas descritas en este documento y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deben estar presentes a niveles de dosificación entre aproximadamente 1 a 100%, y más preferiblemente entre aproximadamente 5 a 95% de la dosis normalmente administrada en un régimen de monoterapia. Los agentes adicionales se pueden administrar por separado, como parte de un régimen de dosis múltiple, de los compuestos de esta invención. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación única, mezclada junto con los compuestos de esta invención en una única composición.

Los compuestos descritos en este documento, por ejemplo, se pueden administrar por inyección, por vía intravenosa, intraarterial, subdérmica, intraperitoneal, intramuscular o subcutánea; u por vía oral, bucal, nasal, transmucosa, tópica, en una preparación oftálmica, o por inhalación, con una dosis que oscila entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, alternativamente dosis entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o según los requisitos del fármaco particular. Los métodos en este documento

- contemplan la administración de una cantidad eficaz de compuesto o composición de compuesto para lograr el efecto deseado o establecido. Por lo general, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán desde aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces al día o alternativamente, como una infusión continua. Tal administración se puede usar como terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que se puede
- 5 combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Una preparación típica contendrá desde aproximadamente un 5% a aproximadamente un 95% del compuesto activo (p/p). Alternativamente, tales preparaciones contienen desde aproximadamente 20% a aproximadamente 80% del compuesto activo.
- Pueden requerirse dosis más bajas o más altas que las mencionadas anteriormente. La dosis específica y los regímenes de tratamiento para cualquier sujeto en particular dependerán de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y el curso de la enfermedad, la afección o los síntomas, la disposición del sujeto a la enfermedad, la afección o los síntomas y el criterio del médico que lo trata.
- 10 Si se mejora la condición de un sujeto, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención, si es necesario. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, se pueden reducir, en función de los síntomas, a un nivel en el cual la condición mejorada se retiene cuando los síntomas se han aliviado al nivel deseado. Sin embargo, los sujetos pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.
- 15 Las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente que comprenden un compuesto de fórmula I o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones en este documento, pueden comprender además otro agente terapéutico útil para tratar el cáncer.

Métodos de uso

- Se proporciona un método para inhibir una actividad de IDH1 mutante o IDH2 que comprende poner en contacto a un sujeto que lo necesita, un compuesto de fórmula estructural I, un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el cáncer que se va a tratar se caracteriza por un alelo mutante de IDH1 o IDH2 en el que la mutación de IDH1 o IDH2 da como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH de α -cetoglutarato a R(-)-2-hidroxiglutarato en un sujeto. En un aspecto de esta realización, el IDH1 mutante tiene una
- 25 mutación R132X. En un aspecto de esta realización, la mutación R132X se selecciona de R132H, R132C, R132L, R132V, R132S y R132G. En otro aspecto, la mutación R132X es R132H o R132C. En otro aspecto más, la mutación R132X es R132H.
- También se proporcionan métodos para tratar un cáncer caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH1 que comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesite (a) un compuesto de fórmula I, un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones de este documento., o una de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o (b) una composición farmacéutica que comprende (a) y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 35 En una realización, el cáncer que se va a tratar se caracteriza por un alelo mutante de IDH1 en el que la mutación IDH1 da como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH de α -cetoglutarato a R(-)-2-hidroxiglutarato en un paciente. En un aspecto de esta realización, la mutación IDH1 es una mutación R132X. En otro aspecto de esta realización, la mutación R132X se selecciona de R132H, R132C, R132L, R132V, R132S y R132G. En otro aspecto, la mutación R132X es R132H o R132C. Se puede analizar un cáncer mediante la secuenciación de muestras de células para determinar la presencia y la naturaleza específica de (por ejemplo, el aminoácido cambiado presente en) una mutación en el aminoácido 132 de IDH1.
- 40 Sin pretender imponer ninguna teoría, los solicitantes creen que los alelos mutantes de IDH1 en los que la mutación IDH1 dan como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH de α -cetoglutarato a R(-)-2-hidroxiglutarato, y en particular, las mutaciones R132H de IDH1, caracterizan un subconjunto de todos los tipos de cáncer, sin tener en cuenta su naturaleza celular o ubicación en el cuerpo. De este modo, los compuestos y métodos de esta invención son útiles para tratar cualquier tipo de cáncer que se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH1 que imparte tal actividad y en particular una mutación de IDH1 R132H o R132C.
- 45 En un aspecto de esta realización, la eficacia del tratamiento del cáncer se controla midiendo los niveles de 2HG en el sujeto. Por lo general, los niveles de 2HG se miden antes del tratamiento, en el que un nivel elevado es indicativo del uso del compuesto de fórmula I para tratar el cáncer. Una vez que se establecen los niveles elevados, el nivel de 2HG se determina durante el curso y/o después de la terminación del tratamiento para establecer la eficacia. En ciertas realizaciones, el nivel de 2HG solo se determina durante el curso y/o después de la terminación del tratamiento. Una reducción de los niveles de 2HG durante el curso del tratamiento y después del tratamiento es indicativo de eficacia. De manera similar, una determinación de que los niveles de 2HG no están elevados durante el
- 50
- 55

curso o después del tratamiento también es indicativa de eficacia. Por lo general, estas mediciones de 2HG se utilizarán junto con otras determinaciones bien conocidas de la eficacia del tratamiento del cáncer, tal como la reducción en el número y tamaño de los tumores y/u otras lesiones asociadas con el cáncer, la mejora en la salud general del sujeto y alteraciones en otros biomarcadores que están asociadas a la eficacia del tratamiento del cáncer.

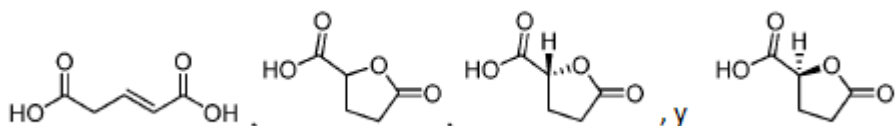
Se puede detectar 2HG en una muestra por LC/MS. La muestra se mezcla 80:20 con metanol y se centrifuga a 3,000 rpm durante 20 minutos a 4 grados Celsius. El sobrenadante resultante se puede recolectar y almacenar a -80 grados Celsius antes de LC-MS/MS para evaluar los niveles de 2-hidroxiglutarato. Se puede usar una variedad de diferentes métodos de separación por cromatografía líquida (LC). Cada método se puede acoplar mediante ionización por electroaspersión negativa (ESI, -3.0 kV) a espectrómetros de masas de triple cuadrupolo que funcionan en modo de monitoreo de reacción múltiple (MRM), con parámetros de MS optimizados en soluciones estándar de metabolitos infundidos. Los metabolitos se pueden separar por cromatografía de fase inversa usando tributilamina 10 mM como agente de emparejamiento iónico en la fase móvil acuosa, según una variante de un método descrito anteriormente (Luo et al. J Chromatogr A 1147, 153-64, 2007). Un método permite la resolución de los metabolitos de TCA: t=0, 50% de B; t=5, 95% de B; t=7, 95% de B; t=8, 0% de B, donde B se refiere a una fase móvil orgánica de 100% de metanol. Otro método es específico para 2-hidroxiglutarato, realizando un gradiente lineal rápido de 50% -95% de B (soluciones reguladoras como se definió anteriormente) durante 5 minutos. Como columna se puede usar una Synergi Hydro-RP, 100 mm x 2 mm, tamaño de partícula de 2.1 µm (Phenomex), como se describe anteriormente. Los metabolitos se pueden cuantificar mediante la comparación de áreas de picos con patrones de metabolitos puros a una concentración conocida. Los estudios de flujo de metabolitos de ¹³C-glutamina se pueden realizar como se describe, por ejemplo, en Munger et al. Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008.

En una realización, 2HG se evalúa directamente.

En otra realización, se evalúa un derivado de 2HG formado en el proceso de realizar el método analítico. A modo de ejemplo, dicho derivado puede ser un derivado formado en el análisis de MS. Los derivados pueden incluir un aducto de sal, por ejemplo, un aducto de Na, una variante de hidratación, o una variante de hidratación que también es un aducto de sal, por ejemplo, un aducto de Na, por ejemplo, como se formó en el análisis de MS.

En otra realización, se evalúa un derivado metabólico de 2HG. Los ejemplos incluyen especies que se acumulan o se elevan, o se reducen, como resultado de la presencia de 2HG, tal como el glutarato o glutamato que se correlacionará con 2HG, por ejemplo, R-2HG.

Los derivados de 2HG de ejemplo incluyen derivados deshidratados tales como los compuestos proporcionados a continuación o un aducto de sal de los mismos:



En una realización, el cáncer es un tumor en el que al menos 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90% de las células tumorales portan una mutación de IDH1, y en particular una mutación de IDH1 R132H o R132C, en el momento de diagnóstico o tratamiento.

Se sabe que las mutaciones de IDH1 R132X ocurren en ciertos tipos de cánceres como se indica en la tabla 2, a continuación.

Tabla 2- mutaciones IDH asociadas con ciertos cánceres

Tipo de cáncer	Mutación IDH1 R132X	Tipo de tumor
tumores del cerebro	R132H	tumor primario
	R132C	tumor primario
	R132S	tumor primario
	R132G	tumor primario
	R132L	tumor primario

	R132V	tumor primario
fibrosarcoma	R132C	línea celular del fibrosarcoma HT1080
Leucemia mieloide aguda (AML)	R132H	tumor primario
	R132G	tumor primario
	R132C	tumor primario
Cáncer de próstata	R132H	tumor primario
	R132C	tumor primario
Leucemia linfoblástica aguda (ALL)	R132C	tumor primario
Paragangliomas	R132C	tumor primario

- 5 Se han identificado mutaciones de IDH1 R132H en glioblastoma, leucemia mielógena aguda, sarcoma, melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, colangiocarcinomas, condrosarcoma, síndromes mielodisplásicos (MDS), neoplasma mieloproliferativo (MPN), cáncer de colon, y cáncer de colon, linfoma no Hodgkin (NHL) angioinmunoblástico. De acuerdo con lo anterior, en una realización, los métodos descritos en este documento se usan para tratar el glioma (glioblastoma), la leucemia mielógena aguda, el sarcoma, el melanoma, el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) o los colangiocarcinomas, el condrosarcoma, los síndromes mielodisplásicos (MDS), las neoplasias mieloproliferativas (MPN), cáncer de colon o linfoma no Hodgkin (NHL) inmunoblástico angioinmunoblástico en un paciente.
- 10 De acuerdo con lo anterior, en una realización, el cáncer es un cáncer seleccionado de uno cualquiera de los tipos de cáncer enumerados en la tabla 2, y la mutación IDH R132X es una o más de las mutaciones de IDH1 R132X enumeradas en la tabla 2 para ese tipo de cáncer en particular.
- 15 Los métodos de tratamiento descritos en este documento pueden comprender adicionalmente varias etapas de evaluación antes y/o después del tratamiento con un compuesto de fórmula I o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en este documento.
- En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de fórmula estructural I o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en este documento, el método comprende además la etapa de evaluar el crecimiento, tamaño, peso, invasividad., estadio y/u otro fenotipo del cáncer.
- 20 En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de fórmula I o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en este documento, el método comprende además la etapa de evaluar el genotipo IDH1 del cáncer. Esto se puede lograr mediante métodos normales en la técnica, tal como la secuenciación de ADN, el inmunoanálisis y/o la evaluación de la presencia, distribución o nivel de 2HG.
- 25 En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de fórmula I o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en este documento, el método comprende además la etapa de determinar el nivel de 2HG en el sujeto. Esto se puede lograr mediante análisis espectroscópico, por ejemplo, análisis basado en resonancia magnética, por ejemplo, medición MRI y/o MRS, análisis de muestras de fluidos corporales, tal como el análisis de suero o fluido de la médula espinal, o por análisis de material quirúrgico, por ejemplo, mediante espectroscopia de masas.
- Terapias combinadas
- 30 En algunas realizaciones, los métodos descritos en este documento comprenden la etapa adicional de coadministrar a un sujeto que lo necesite, una segunda terapia, por ejemplo, un agente terapéutico adicional contra el cáncer o un tratamiento adicional contra el cáncer. Los agentes terapéuticos contra el cáncer adicionales de ejemplo incluyen, por ejemplo, quimioterapia, terapia dirigida, terapias con anticuerpos, inmunoterapia y terapia hormonal. Los tratamientos adicionales para el cáncer incluyen, por ejemplo: cirugía y radioterapia. A continuación se proporcionan ejemplos de cada uno de estos tratamientos.
- 35 El término "coadministración" como se usa en este documento con respecto a un agente terapéutico adicional contra el cáncer significa que el agente terapéutico adicional contra el cáncer se puede administrar junto con un compuesto de esta invención como parte de una forma de dosificación única (tal como una composición de esta invención que

comprende un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico como se describe anteriormente) o como formas de dosificación separadas, múltiples. Alternativamente, el agente terapéutico adicional contra el cáncer se puede administrar antes, consecutivamente o después de la administración de un compuesto de esta invención. En tal tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de esta invención como el(los) segundo(s) agente(s) terapéutico(s) se administra(n) por métodos convencionales. La administración de una composición de esta invención, que comprende tanto un compuesto de la invención como un segundo agente terapéutico, a un sujeto no excluye la administración separada de ese mismo agente terapéutico, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto de esta invención a dicho sujeto en otro momento durante un curso de tratamiento. El término "coadministración" como se usa en este documento con respecto a un tratamiento adicional contra el cáncer significa que el tratamiento adicional contra el cáncer puede ocurrir antes, consecutivamente, simultáneamente o después de la administración de un compuesto de esta invención.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente de quimioterapia. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos usados en la terapia contra el cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (por ejemplo, ácido fólico, purina y derivados de pirimidina), agentes alquilantes (por ejemplo, mostazas nitrogenadas, nitrosoureas, platino, alquilsulfonatos, hidrazinas, triazenos, aziridinas, veneno del huso), agentes citotóxicos, inhibidores de la topoisomerasa y otros) y agentes hipometilantes (por ejemplo, decitabina (5-azadesoxicitidina), Zebularina, isotiocianatos, azacitidina (5-azacitidina), 5-fluoro-2'-desoxicitidina, 5,6-dihidro-5-azacitidina y otros). Los agentes de ejemplo incluyen Aclarubicina, Actinomicina, Alitretinoína, Altretamina, Aminopterina, Ácido aminolevulínico, Amrubicina, Amsacrina, Anagrelida, Trióxido de arsénico, Asparaginasa, Atrasentan, Belotecan, Bexaroteno, Bendamustina, Bleomicina, Bortezomib, Busulfán, Camptotecina, Capecitabina, Carboplatino, Carbociclovina, Carmofur, Carmustina, Celecoxib, Clorambucil, Clormetina, Cisplatino, Cladribina, Clofarabina, Crisantaspasa, Ciclofosfamida, Citarabina, Dacarbazina, Dactinomicina, Daunorubicina, Decitabina, Demecolcina, Docetaxel, Doxorubicina, Efaproxiral, Elesclomol, Elsamitruicin, Enocitabina, Epirubicina, Estramustina, Etoglucida, Etopósido, Floxuridina, Fludarabina, Fluorouracil (5FU), Fotemustina, Gemcitabina, Implantes de gliadel, Hidroxicarbamida, Hidroxiurea, Idarubicina, Ifosfamida, Irinotecán, Irofulven, Ixabepilona, Larotaxel, Leucovorina, Doxorubicina liposomal, Daunorubicina liposomal, Lonidamina, Lomustina, Lucantona, Manosulfán, Masoprocol, Melfalán, Mercaptopurina, Mesna, Metotrexato, Metil aminolevulinato, Mitobronitol, Mitoguazona, Mitotano, Mitomicina, Mitoxantrona, Nedaplatina, Nimustina, Oblimersen, Omacetaxina, Ortataxel, Oxaliplatina, Paclitaxel, Pegaspargasa, Pemetrexed, Pentostatina, Pirarubicina, Pixantrona, Plicamicina, Porfimer sódico, Prednimustina, Procarbazina, Raltitrexed, Ranimustina, Rubitecán, Sapacitabina, Semustina, Sitimagene ceradenovec, Estrataplato, Estreptozocina, Talaporfina, Tegafur-uracila, Temoporfina, Temozolomida, Teniposida, Teseaxel, Testolactona, Tetránitrato, Tiotepa, Tiazofurina, Tioguanina, Tipifarnib, Topotecan, Trabectedin, Trietilenmelamina, Triplatinato, Tretinoína, Treosulfán, Trofosfamida, Uramustina, Valrubicina, Verteporfina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinflunina, Vinorelbina, Vorinostat, Zorubicina, y otros agentes citostáticos o citotóxicos descritos en este documento.

Debido a que algunos fármacos funcionan mejor juntos que solos, a menudo se administran dos o más fármacos al mismo tiempo. A menudo, dos o más agentes de quimioterapia se usan como quimioterapia de combinación.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente de diferenciación. Tal agente de diferenciación incluye los retinoides (tales como el ácido all-trans-retinoico (ATRA), el ácido 9-cis retinoico, el ácido 13-cis-retinoico (13-cRA) y la 4-hidroxi-fenretinamida (4-HPR)); trióxido de arsénico; inhibidores de la histona desacetilasa HDAC (tales como azacitidina (Vidaza) y butiratos (por ejemplo, fenilbutirato de sodio)); compuestos polares híbridos (tales como hexametileno-bisacetamida (HMBA)); vitamina D y citoquinas (tales como factores estimulantes de colonias que incluyen G-CSF y GM-CSF e interferones).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente de terapia dirigida. La terapia dirigida constituye el uso de agentes específicos para las proteínas desreguladas de las células cancerosas. Los fármacos de terapia dirigida de molécula pequeña son generalmente inhibidores de dominios enzimáticos en proteínas mutadas, sobreexpresadas o de otro modo críticas dentro de la célula cancerosa. Los ejemplos más destacados son los inhibidores de la tirosina quinasa, tales como Axitinib, Bosutinib, Cediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, Lestaurtinib, Nilotinib, Semaxanib, Sorafenib, Sunitinib, y Vandetanib, y también inhibidores de la quinasa dependientes de ciclina, tales como Alvocidib y Seliciclib. La terapia con anticuerpos monoclonales es otra estrategia en la que el agente terapéutico es un anticuerpo que se une específicamente a una proteína en la superficie de las células cancerosas. Los ejemplos incluyen el anticuerpo anti-HER2/neu trastuzumab (HERCEPTIN®) que se usa por lo general en el cáncer de mama, y el anticuerpo anti-CD20 rituximab y Tositumomab se usan por lo general en una variedad de tumores malignos de células B. Otros anticuerpos de ejemplo incluyen Cetuximab, Panitumumab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Bevacizumab, Edrecolizumab y Gemtuzumab. Las proteínas de fusión de ejemplo incluyen Aflibercept y Denileukin difitox. En algunas realizaciones, la terapia dirigida se puede usar en combinación con un compuesto descrito en este documento, por ejemplo, una biguanida como metformina o fenformina, preferiblemente fenformina.

La terapia dirigida también puede involucrar pequeños péptidos como "dispositivos de referencia" que pueden unirse a los receptores de la superficie celular o a la matriz extracelular afectada que rodea el tumor. Los radionúclidos que

se unen a estos péptidos (por ejemplo, RGDs) eventualmente destruyen la célula cancerosa si el nucleído se desintegra en la vecindad de la célula. Un ejemplo de dicha terapia incluye BEXXAR®.

5 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente de inmunoterapia. La inmunoterapia contra el cáncer se refiere a un conjunto diverso de estrategias terapéuticas diseñadas para inducir al sistema inmunitario del sujeto a combatir el tumor. Los métodos contemporáneos para generar una respuesta inmunitaria contra los tumores incluyen la inmunoterapia con BCG intravesicular para el cáncer de vejiga superficial y el uso de interferones y otras citoquinas para inducir una respuesta inmunitaria en sujetos con carcinoma de células renales y melanoma.

10 El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas se puede considerar una forma de inmunoterapia, ya que las células inmunitarias del donante a menudo atacarán el tumor en un efecto de injerto contra tumor. En algunas realizaciones, los agentes de inmunoterapia se pueden usar en combinación con un compuesto o composición descrita en este documento.

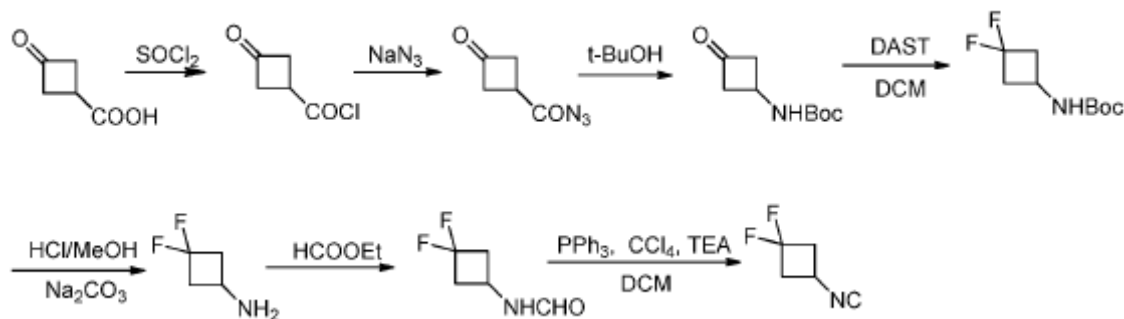
15 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente de terapia hormonal. El crecimiento de algunos tipos de cáncer puede inhibirse proporcionando o bloqueando ciertas hormonas. Los ejemplos comunes de tumores sensibles a las hormonas incluyen ciertos tipos de cáncer de mama y próstata. Eliminar o bloquear el estrógeno o la testosterona es a menudo un tratamiento adicional importante. En ciertos cánceres, la administración de agonistas hormonales, tales como los progestágenos, puede ser terapéuticamente beneficiosa. En algunas realizaciones, los agentes de terapia hormonal se pueden usar en combinación con un compuesto o una composición descrita en este documento.

20 Otras posibles modalidades terapéuticas adicionales incluyen imatinib, terapia génica, vacunas peptídicas y de células dendríticas, clorotoxinas sintéticas y fármacos y anticuerpos radiomarcados.

Ejemplos

Procedimientos generales para la preparación de 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano

Método A:



25 Etapa A: 3-oxociclobutilcarbamato de tert-butilo. A una solución de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (10 g, 88 mmol) en DCM seco (60 mL) a 0 °C, se le añadió gota a gota SOCl₂ (20 mL). La mezcla se calentó a reflujo, durante 1.5 h y luego se evaporó al vacío. La mezcla resultante se coevaporó dos veces con tolueno (2 x 8 mL) y el residuo se disolvió en acetona (30 mL), seguido de adición gota a gota a una solución de NaN₃ (12 g, 185.0 mmol) en H₂O (35 mL) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante otra hora y luego se trató con hielo (110 g). La mezcla resultante se extrajo con Et₂O (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Mg₂SO₄ anhidro y se concentraron hasta aproximadamente 15 mL de solución. Se añadió tolueno (2 x 30 mL) al residuo y la mezcla se evaporó conjuntamente dos veces para eliminar el Et₂O (se dejaron aproximadamente 30 mL de solución cada vez para evitar la explosión). La solución de tolueno resultante se calentó a 90 °C hasta que cesó la evolución de N₂. Se añadieron 40 mL de t-BuOH a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 90 °C. La mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por columna instantánea usando éter de petróleo/EtOAc (V:V, 7:1 a 5:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado como un sólido de color blanco (7.0 g, rendimiento: 43%). MS: 186.1 (M+1)⁺.

40 Etapa B: 3,3-difluorociclobutilcarbamato de tert-butilo. A una solución de tert-butil-3-oxociclo-butilcarbamato (2.56 g, 111.07 mmol) en DCM seco (190 mL), se le añadió DAST (trifluoruro de dietilaminosulfuro) (41.0 mL, 222.14 mmol) gota a gota a 0 °C bajo la atmósfera de N₂. Después, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se añadió lentamente en una solución acuosa saturada enfriada previamente de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando éter de petróleo/EtOAc (V:V, 15:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado (12.1 g,

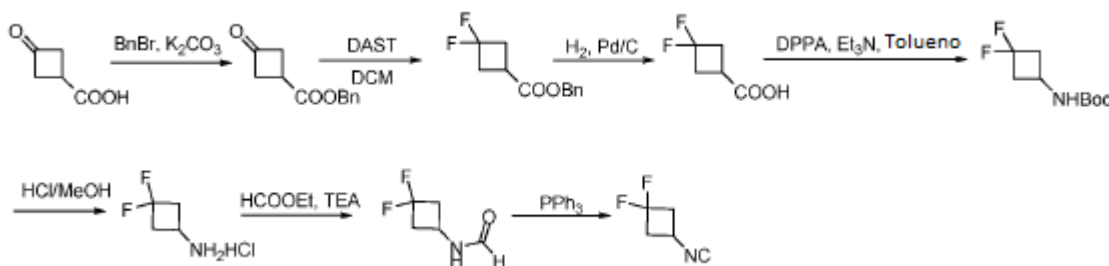
45

rendimiento del 52.6%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4.79 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 2.98 (s, 2H), 2.58-2.29 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). MS: 208.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

5 Etapa C: N-(3,3-difluorociclobutil) formamida. A una solución de MeOH (170 mL) y CH_3COCl (65 mL), se añadió 3,3-difluoro-ciclobutilcarbamato de tert-butilo (12.1 g, 58.42 mmol) en una porción gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 20 minutos y luego se dejó calentar a r.t. y se agitó durante otras 1.5 h. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en H_2O (200 mL). La mezcla resultante se extrajo con Et_2O (150 mL) y la capa acuosa se ajustó a pH=11 con Na_2CO_3 sólido y se extrajo con DCM (2 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío con un baño de agua fría (<20°C). El residuo se disolvió en HCOOEt (90 mL) y se transfirió a un tubo de presión sellado. La mezcla de
10 reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante la noche. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando éter de petróleo/ EtOAc (V:V, 1:1 a 1:3) como eluyente para proporcionar el producto deseado (4.08 g, 51.7% de rendimiento). MS: 136.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

15 Etapa D: 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano. A una solución de N-(3,3-difluorociclobutil)-formamida (2.0 g, 14.81 mmol) y PPh_3 (4.27 g, 16.29 mmol) en DCM (35 mL) se le añadieron CCl_4 (1.43 mL, 14.81 mmol) y TEA (2.06 mL, 14.81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C, durante la noche bajo la atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se evaporó al vacío a 0 °C. El residuo se suspendió en Et_2O (25 mL) a 0 °C, durante 30 minutos y luego se filtró. El filtrado se evaporó a aproximadamente 5 mL a 0 °C a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando Et_2O como eluyente para proporcionar el producto deseado (1.67 g, 76% de rendimiento) que se usó directamente en la siguiente etapa.

20 Método B:



25 Etapa A: 3-oxociclobutanocarboxilato de bencilo. Una mezcla de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (5 g, 44 mmol), carbonato de potasio (12 g, 88 mmol) y bromuro de bencilo (11.2 g, 66 mmol) en acetona (50 mL) se calentó a reflujo, durante 16 horas. El solvente se eliminó luego a presión reducida y el residuo se sometió a partición entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100% de hexano a 96% de hexano/ EtOAc para dar el compuesto deseado (8.1 g, 90% de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.45-7.27 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 3.55-3.36 (m, 2H), 3.33-3.11 (m, 3H).

30 Etapa B: 3,3-difluorociclobutanocarboxilato de bencilo. A una solución de 3-oxociclobutanocarboxilato de bencilo (1.23 g, 6.03 mmol) en DCM (35 mL) se le añadió DAST (0.8 mL, 6.03 mmol) gota a gota bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a r.t., durante 16 h y luego se diluyó con DCM. Después de lavarse sucesivamente en secuencia con bicarbonato de sodio saturado, ácido clorhídrico acuoso 1N y salmuera, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice con 93% de hexano/ EtOAc como eluyente para dar el compuesto deseado como un aceite (1 g, 71% de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.47-7.27 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 3.09-2.95 (m, 1H), 2.90-2.60 (m, 4H).
35

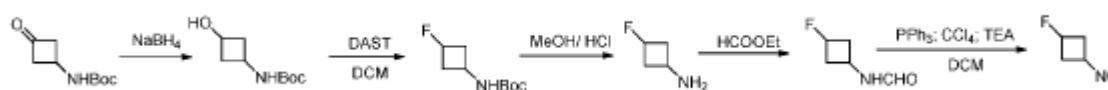
40 Etapa C: ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico. Se disolvió 3,3-difluorociclobutanocarboxilato de bencilo (0.84 g, 3.72 mmol) en etanol (40 mL) y se añadieron aproximadamente 0.02 g de paladio sobre carbón activado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 12 h bajo la atmósfera de H_2 y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite. Los filtrados se concentraron y se secaron al vacío para dar el compuesto deseado (0.46 g, 90% de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.16-2.55 (m, 5H).

45 Etapa D: 3,3-difluorociclobutilcarbamato de tert-butilo. Se disolvieron del ácido bencil 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (3.7 g, 27.3 mmol), DPPA (7.87 g, 27 mmol) y TEA (2.87 g, 28.4 mmol) en t-BuOH (25 mL). La mezcla se calentó a reflujo, durante 5 h y luego se diluyó con acetato de etilo (aproximadamente 200 mL). La fase orgánica se lavó dos veces con ácido cítrico al 5% y con hidrógeno carbonato de sodio saturado respectivamente, se secó sobre Mg_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con 50% de hexano/ EtOAc para dar el producto deseado (3.96 g, 70% de rendimiento). MS: 208.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Etapa E: clorhidrato de 3,3-difluorociclobutanamina. A una solución fría de MeOH (170 mL) y CH₃COCl (65 mL) se le añadió 3,3-difluorociclobutilcarbamato de tert-butilo (12.1 g, 58.4 mmol) gota a gota a 0 °C. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 minutos y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante otras 1.5 h y luego se concentró para dar el producto en bruto que se precipitó en éter para dar el producto deseado como un sólido de color blanco. MS: 108.1 (M+1)⁺. Etapa F: N-(3,3-difluorociclobutil) formamida. La mezcla de clorhidrato de 3,3-difluorociclobutanamina (6.5 g, 60.7 mmol) y TEA (3 eq) en HCOOEt (90 mL) se agitó a 80 °C, durante la noche en un tubo de presión sellado. El solvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna con 50% de éter de petróleo/EtOAc a 25% de éter de petróleo/EtOAc para dar el producto deseado (6.3 g, 70% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.54 (s, 1H), 8.01-7.89 (m, 1H), 4.16-3.84 (m, 1H), 3.06-2.73 (m, 2H), 2.72-2.33 (m, 2H). MS: 136.1 (M+1)⁺.

Etapa G: 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano. El compuesto se sintetizó a través del procedimiento general como la etapa D en el método A expuesto anteriormente.

Procedimientos generales para la preparación de 1-fluoro-3-isocianociclobutano.



15 Etapa A: 3-hidroxociclobutilcarbamato de tert-butilo. A una solución de 3-oxociclobutilcarbamato de tert-butilo (2 g, 10.8 mmol, 2 eq) en EtOH (20 mL) se le añadió NaBH₄ (204 mg, 1 eq) a 0 °C. Entonces se dejó calentar la mezcla a r.t. y se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía instantánea usando éter de petróleo/EtOAc (V:V, 2:1 a EtOAc puro) como eluyente para proporcionar el producto deseado como un sólido de color blanco (1.9 g, 94% de rendimiento). MS: 188.1 (M+ 1)⁺.

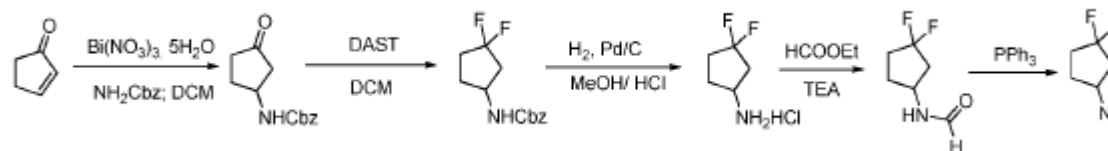
20 Etapa B: 3-fluorociclobutilcarbamato de tert-butilo. A una solución de tert-butil-3-hidroxociclobutil-carbamato (1 g, 5.35 mmol) en DCM seco (20 mL) a -70 °C se le añadió gota a gota DAST (1 g, 0.85 mL, 1.17 eq) bajo la atmósfera de N₂. A continuación, la mezcla se calentó lentamente a r.t. y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se lavó con una solución de NaHCO₃ acuosa diluida. La capa orgánica se secó sobre Mg₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea usando éter de petróleo/EtOAc (V:V, 20:1 a 2:1) como eluyente para proporcionar un sólido de color blanco como el producto deseado (310 mg, 30.7% de rendimiento). MS: 190.1 (M+ 1)⁺.

Etapa C: 3-fluorociclobutanamina. El compuesto se sintetizó a través del procedimiento general como la etapa E en el método A expuesto anteriormente.

30 Etapa D: N-(3-fluorociclobutil) formamida. El compuesto se sintetizó a través del procedimiento general como la etapa F en el método A expuesto anteriormente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (s, 1H), 5.94-5.89 (brs, 1H), 5.32-5.25 (m, 0.5H), 5.18-5.11 (m, 0.5H), 4.63-4.42 (m, 1H), 2.76-2.62 (m, 2H), 2.44-2.31 (m, 2H).

Etapa E: 1-fluoro-3-isocianociclobutano. El compuesto se sintetizó a través del procedimiento general como la etapa G en el método A expuesto anteriormente.

Procedimientos generales para la preparación de 1,1-difluoro-3-isocianociclopentano.



35 Etapa A: 3-oxociclopentilcarbamato de bencilo. A una solución de ciclopent-2-enona (400 mg, 4.88 mmol) y CbzNH₂ (740 mg, 4.88 mmol) en DCM (1 mL) se le añadió Bi(NO₃)₃·5H₂O (240 mg, 0.49 mmol). El jarabe resultante se agitó vigorosamente a r.t., durante la noche. Luego se añadió DCM (8 mL) para diluir la mezcla de reacción. La mezcla se filtró y el filtrado se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (4 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando PE/EA (V:V, 5:1 a 2:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado en forma de un producto oleoso (470 mg, 41.3% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46-7.26 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.45-2.05 (m, 5H). MS : 234.1 (M+1)⁺.

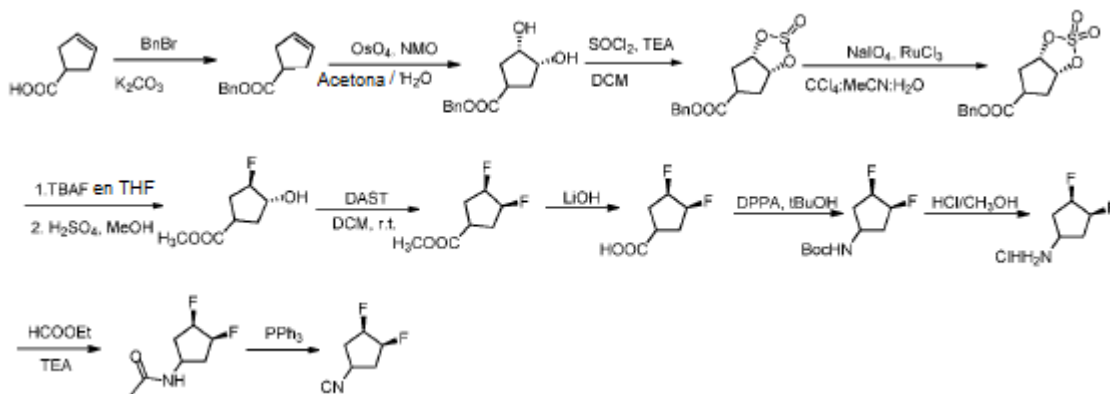
45 Etapa B: 3,3-difluorociclopentilcarbamato de bencilo. Se disolvió 3-oxociclopentilcarbamato de bencilo (170 mg, 0.73 mmol) en DCM (3 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota DAST (488 mg, 3.03 mmol) a la temperatura. La mezcla se dejó calentar entonces a r.t. y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se añadió lentamente a una solución acuosa saturada enfriada previamente de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando éter de petróleo/EtOAc (V:V, 15:1 a 10:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado como un sólido de color blanco (110 mg, 59.1% de rendimiento). MS: 256.1 (M+1)⁺. Etapa C: Clorhidrato de 3,3-difluorociclopentanamina. Una mezcla de 3,3-difluorociclopentilcarbamato de bencilo (205 mg, 0.78 mmol) y Pd/C al 10% (50 mg) en MeOH (5 mL) se agitó durante la noche bajo la atmósfera de H_2 (1 atm) a r.t. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con MeOH. El filtrado se combinó y se trató con 30 mL de HCl/MeOH (2 N). La mezcla se agitó durante 20 minutos y se evaporó a vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido de color blanco (125 mg, 99% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.41 (brs, 3H), 3.70-3.61 (m, 1H), 2.40-1.90 (m, 5H). MS: 122.1 (M+1)⁺.

10 Etapa D: N-(3,3-difluorociclopentil) formamida. El compuesto se sintetizó a través del procedimiento general para la síntesis de 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano como la etapa F en el método B expuesto anteriormente. ¹H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.10 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.59-4.30 (m, 1H), 2.58-1.59 (m, 6H).

Etapa E: 1,1-difluoro-3-isocianociclopentano. El compuesto se sintetizó a través del procedimiento general para la síntesis de 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano como la etapa G en el método B expuesto anteriormente.

15 Procedimientos generales para la preparación de (1R, 2S)-1,2-difluoro-4-isocianociclopentano



Etapa A: ciclopent-3-encarboxilato de bencilo. A una mezcla de ácido ciclopent-3-encarboxílico (10 g, 89.3 mmol) y K_2CO_3 (24.6 g, 178.6 mmol) en acetona (150 mL) se le añadió BnBr (16.8 g, 98.2 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C, durante 2 h. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía instantánea usando éter de petróleo/EtOAc (V:V, 200:1) como eluyente para dar el producto deseado como un líquido transparente (17 g, 95% de rendimiento).

Etapa B: (3R, 4S)-bencil 3,4-dihidroxociclopentanocarboxilato. A una mezcla de ciclopent-3-encarboxilato de bencilo (15 g, 74.3 mmol) en acetona/agua (V:V, 4:1, 150 mL) se le añadió NMO (26 g, 223 mmol) y una cantidad catalítica de OsO_4 (472 mg, 1.9 mmol) a r.t. La mezcla se agitó a r.t., durante 3 h. La reacción se trató mediante la adición de unas pocas gotas de solución acuosa saturada de $NaHSO_3$. La mezcla resultante se concentró y el residuo se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Mg_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea usando éter de petróleo/EtOAc (V:V, 5:1) como eluyente para dar el producto deseado como un sólido de color blanco (13 g, 74% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36-7.26 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.20-3.18 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.12-1.97 (m, 4H).

Etapa C: (3 α , 6 α)-(tetrahidro-4H-ciclopenta-1,3,2-dioxatiol-5-il) carboxilato S-dióxido de bencilo. A una mezcla de (3R, 4S)-bencil 3,4-dihidroxociclopentanocarboxilato (12 g, 50.8 mmol) y TEA (15.4 g, 152.4 mmol) en DCM seco (150 mL) a 0 °C se le añadió $SOCl_2$ (9.1 g, 76.2 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 10 min. La mezcla resultante se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Mg_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea usando éter de petróleo/EtOAc (V:V, 6:1) como eluyente para dar el producto deseado como una espuma de color blanco (11 g, 78% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39-7.26 (m, 5H), 5.43 (dd, J=4.0, 1.2 Hz, 1H), 5.21 (dd, J=4.0, 1.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.66-3.60 (m, 0.5H), 3.05-3.00 (m, 0.5H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.19-2.01 (m, 2H).

Etapa D: (3 α , 6 α)-(tetrahidro-4H-ciclopenta-1,3,2-dioxatiol-5-il) carboxilato S, S-dióxido de bencilo. A una mezcla de (3 α , 6 α)-(tetrahidro-4H-ciclopenta-1,3,2-dioxatiol-5-il)-carboxilato S-dióxido de bencilo (10 g, 35.5 mmol) en $CCl_4/MeCN/H_2O$ (V:V, V, 1: 1: 1.5, 150 mL) se le añadió $NaIO_4$ (15 g, 71 mmol) y $RuCl_3$ (184 mg, 8.9 mmol). La mezcla se agitó a r.t., durante 2.5 horas. La mezcla resultante se sometió a partición entre DCM y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Mg_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea usando éter de petróleo/EtOAc (V:V, 5:1) como eluyente para dar el producto deseado

como un sólido de color blanco (8 g, 76% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.26 (m, 5H), 5.35 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 2.51-2.18 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 2H).

5 Etapa E: (3R, 4R)-metil-3-fluoro-4-hidroxyciclopentanocarboxilato. A una mezcla de (3 α , 6 α)-(tetrahydro-4H-ciclopenta-1,3,2-dioxatiol-5-il) carboxilato S, S-dióxido (8 g, 26.8 mmol) en MeCN (100 mL) se le añadió TBAF (sol. 1M en THF, 40 mL) a r.t. La mezcla se agitó a 90 °C, durante 1 h en una atmósfera de N_2 . La mezcla se concentró. Al residuo se le añadieron metanol (50 mL) y H_2SO_4 concentrado (3 mL). La mezcla resultante se agitó a 90 °C, durante 1 hora más. La mezcla se concentró y se ajustó a pH 7 con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Mg_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea usando éter de petróleo/EtOAc (V:V, 5:1) como eluyente para dar el producto deseado como un aceite de color amarillo (3.8 g, 76% de rendimiento).

15 Etapa F: (3R, 4S)-metil 3,4-difluorociclopentanocarboxilato. A una mezcla de (3R, 4R)-metil-3-fluoro-4-hidroxyciclopentanocarboxilato (3.8 g, 23.4 mmol) en DCM seco (50 mL) se le añadió DAST (1.2 eq) a 0 °C bajo la atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a r.t., durante 1.5 h. La mezcla resultante se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea usando éter de petróleo/EtOAc (V:V, 10:1) como eluyente para dar el producto deseado como un aceite de color amarillo (1 g, 31% de rendimiento).

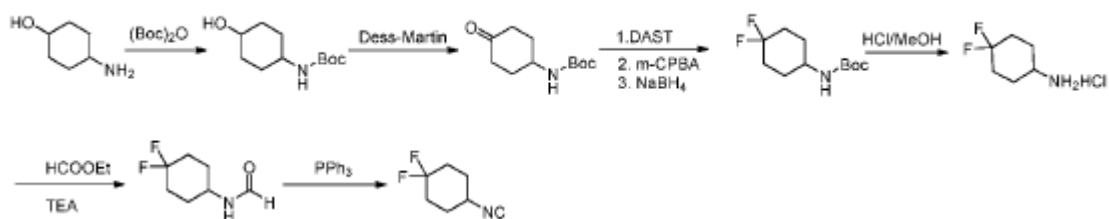
20 Etapa G: ácido (3R, 4S)-3,4-difluorociclopentanocarboxílico. A una solución de (3R, 4S)-metil 3,4-difluorociclopentanocarboxilato (1 g, 6.1 mmol) en MeOH (5 mL) a 0 °C se le añadió una solución acuosa de LiOH (4 mL). La mezcla se agitó a r.t., durante 1 h y luego se ajustó a pH=2 con HCl 2N. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea usando EtOAc como eluyente para dar el producto deseado como un sólido de color amarillo (400 mg, 44% de rendimiento).

25 Etapa H: (3R, 4S)-3,4-difluorociclopentilcarbamato de tert-butilo. El compuesto se sintetizó mediante el procedimiento general para la síntesis de 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano como la etapa D en el método B expuesto anteriormente. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 4.97-4.93 (m, 1H), 4.86-4.81 (m, 2H), 4.16-4.14 (m, 1H), 2.44-2.34 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.34 (s, 9H).

Etapa I: clorhidrato de (3R, 4S)-3,4-difluorociclopentanamina. El compuesto se sintetizó a través del procedimiento general para la síntesis de 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano como la etapa E en el método B expuesto anteriormente.

30 Etapa J: N-((3R, 4S)-3,4-difluorociclopentil) acetamida. El compuesto se sintetizó a través del procedimiento general para la síntesis de 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano como la etapa F en el método B expuesto anteriormente. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.10 (s, 1H), 5.94 (brs, 1H), 5.04-4.99 (m, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 2H), 1.99-1.88 (m, 2H). Etapa K: (1R, 2S)-1,2-difluoro-4-isocianociclopentano. El compuesto se sintetizó a través del procedimiento general para la síntesis de 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano como la etapa G en el método B expuesto anteriormente.

Procedimientos generales para la preparación de 1,1-difluoro-4-isocianociclohexano.



40 Etapa A: 4-hidrociclohexilcarbamato de tert-butilo. A una solución de 4-aminociclohexanol (23 g, 0.2 mol) y Et_3N (60 g, 0.6 mol) en THF (230 mL) se le añadió $(\text{Boc})_2\text{O}$ (87 g, 0.4 mol). La solución resultante se agitó a r.t., durante la noche. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 200 mL) y salmuera (200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM/MeOH (V:V, 20:1) para proporcionar el producto deseado como un sólido de color blanco (34 g, 79% de rendimiento). MS: 216.2 ($\text{M}+1$) $^+$.

45 Etapa B: 4-oxociclohexilcarbamato de tert-butilo. A una solución de 4-hidrociclohexilcarbamato de tert-butilo (10.0 g, 46.5 mmol) en DCM (100 mL) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (39.4 g, 92.9 mmol) en porciones. La solución resultante se agitó a r.t., durante la noche y se trató con solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de

sílice usando éter de petróleo/EtOAc (V:V, 10:1) para proporcionar el producto deseado como un sólido de color blanco (7.0 g, 70% de rendimiento en bruto).

5 Etapa C: 4,4-difluorociclohexilcarbamato de tert-butilo. A una solución de 4-oxociclohexilcarbamato de tert-butilo (2.13 g, 10 mmol) en DCM seco (25 mL) se añadió DAST (2.58 g, 16 mmol) gota a gota a -5°C bajo protección de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a r.t., durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo lentamente y se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 ac. 2N y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando éter de petróleo/EtOAc (V:V, 5:1) como eluyente para proporcionar una mezcla del compuesto base (~70%) y el subproducto 4-fluorociclohex-3-enilcarbamato de tert-butilo (~30%) como un sólido de color amarillo claro.

10 A las mezclas anteriores (2.52 g, 10.7 mmol) en DCM (25 mL) se le añadió m-CPBA (2.20 g, 12.9 mmol) en porciones a 0°C mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5°C . Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a r.t., durante la noche. Se añadió el $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ac. saturado (8.0 mL) a la mezcla de reacción a 0°C . La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 40 minutos y luego se extrajo con DCM (3 x 5.0 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron al vacío. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

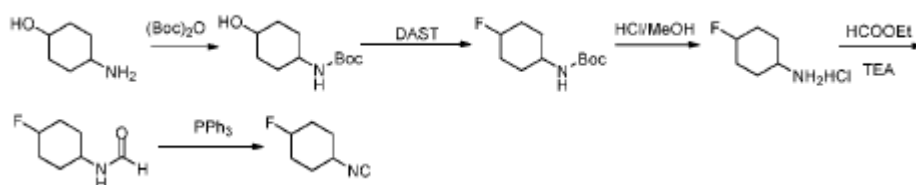
20 Al residuo anterior en MeOH (15 mL) se le añadió NaBH_4 (0.202 g, 5.35 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a r.t., durante la noche. Se añadió agua (0.38 g) gota a gota para apagar la reacción a 0°C . La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 minutos y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando DCM como eluyente para proporcionar el compuesto puro como un sólido de color blanco (1.4 g, 56% de rendimiento en dos etapas). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 4.46 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 2.25-1.69 (m, 6H), 1.61-1.20 (m, 11H). MS: 236.2 (M+1)⁺.

25 Etapa D: Clorhidrato de 4,4-difluorociclohexanamina. Una mezcla de 4,4-difluorociclohexilcarbamato de tert-butilo (6.0 g, 25.5 mmoles) y HCl 6 N/MeOH (60 mL) se agitó a r.t., durante 2 h. El solvente se concentró para dar el producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 4.89 (s, 2H), 3.32-3.26 (m, 1H), 2.14-2.01 (m, 4H), 2.02-1.85 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H). MS: 136.1 (M+1)⁺.

30 Etapa E: N-(4,4-Difluorociclohexil) formamida. Una mezcla de 4,4-difluorociclohexanamina (3.4 g en bruto, 25.2 mmol), TEA (3 eq) y formiato de etilo (35 mL) se agitó a 110°C , durante la noche en un tubo sellado. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando DCM/MeOH (V:V, 10:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado (2.5 g, 61% de rendimiento en dos etapas). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.14 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.93 (m, 1H), 2.54-2.19 (m, 1H), 2.15-1.39 (m, 7H). MS: 164.1 (M+1)⁺.

35 Etapa F: 1,1-difluoro-4-isocianociclohexano. Una mezcla de N-(4,4-difluorociclohexil)-formamida (2.5 g, 15.3 mmol), PPh_3 (4.4 g, 16.8 mmol), CCl_4 (2.3 g, 15.1 mmol), Et_3N (1.5 g, 14.9 mmol) y DCM (50 mL) se calentó a 45°C y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se evaporó al vacío y el residuo se suspendió en Et_2O (125 mL) a 0°C . El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con Et_2O para proporcionar el producto deseado como un aceite de color amarillo (1.9 g, 86% de rendimiento) que se usó directamente en la siguiente etapa.

Procedimientos generales para la preparación de 1-fluoro-4-isocianociclohexano.



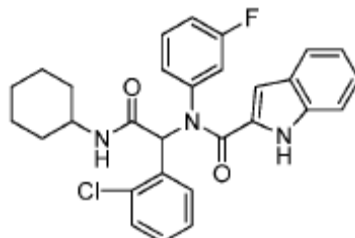
40 El 1-fluoro-4-isocianociclohexano se sintetizó mediante el procedimiento general para la preparación de 1,1-difluoro-4-isocianociclohexano expuesto anteriormente.

Procedimientos generales para la reacción UGI:

45 Se agitó una mezcla de aldehído (3.5 mmol) y anilina (3.5 mmol) en MeOH (8 mL) a r.t., durante 30 min. Luego se añadió ácido (3.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos. Luego se añadió el isocianuro (3.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t., durante la noche. La mezcla se trató con H_2O y la mezcla resultante se sometió a partición entre EtOAc y H_2O . La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando DCM/MeOH como eluyente para proporcionar el producto deseado.

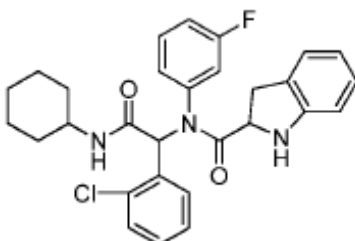
Ejemplo 1 Los siguientes análogos se sintetizaron mediante el procedimiento general para la reacción de UGI expuesta anteriormente, usando el aldehído, amina, ácido carboxílico e isocianuro apropiados.

Compuesto 20



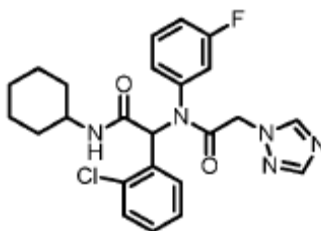
- 5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9.45 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 3H), 7.27-7.12 (m, 5H), 7.09-6.96 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 5.70 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 4H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 2H), 1.39-1.33 (m, 2H), 1.25-1.01 (m, 3H). MS: 504.2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 32



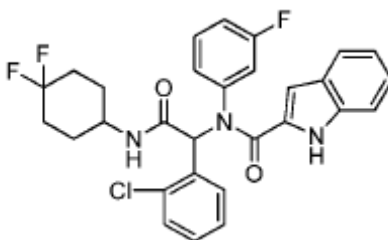
- 10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.73 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.24-6.83 (m, 7H), 6.74-6.34 (m, 3H), 5.78-5.59 (m, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 3.92-3.72 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 1H), 2.99-2.80 (m, 1H), 2.04-1.82 (m, 2H), 1.78-1.53 (m, 4H), 1.41-1.29 (m, 2H), 1.16-1.00 (m, 2H). MS: 506.2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 24



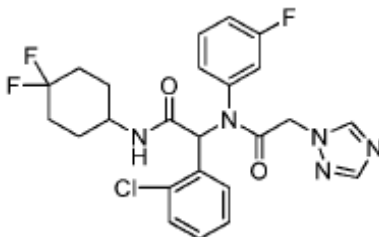
- 15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.20 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.05-6.94 (m, 3H), 6.73 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.72 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.77 (m, 2H), 3.88-3.80 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.76-1.56 (m, 3H), 1.36-1.33 (m, 2H), 1.21-0.95 (m, 3H). MS: 470.2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 34



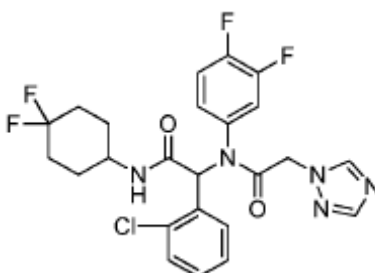
- 20 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.66 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 7.50-6.74 (m, 11H), 6.72-6.44 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 2.41-1.63 (m, 6H), 1.63-0.99 (m, 2H). MS: 539.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 45



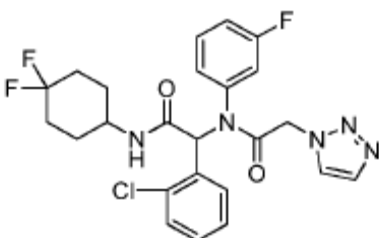
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.37 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.89-7.56 (m, 1H), 7.45-6.72 (m, 7H), 6.31 (s, 1H), 4.88 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.94 (m, 5H), 1.48 (m, 1H), 1.26 (m, 1H). MS: 506.1 (M+1) $^+$.

5 Compuesto 37



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.19 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.47-7.06 (m, 4H), 7.06-6.88 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.13-3.77 (m, 1H), 2.03 (m, 4H), 1.65-1.14 (m, 6H). MS: 524.1 (M+1) $^+$.

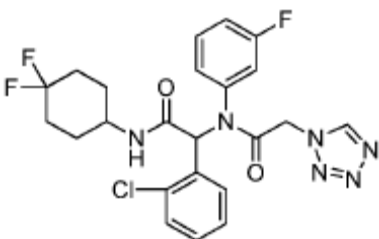
Compuesto 46



10

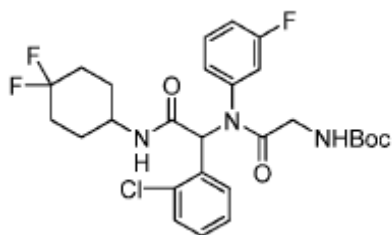
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.42 (m, 1H), 8.12-7.63 (m, 3H), 7.19 (m, 7H), 6.31 (s, 1H), 5.06 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.86 (m, 5H), 1.59-0.97 (m, 2H). MS: 506.1 (M+1) $^+$.

Compuesto 49



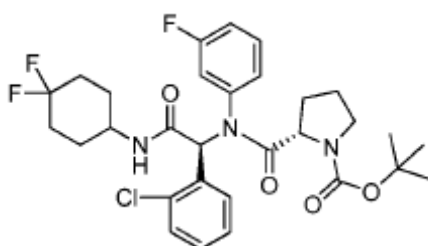
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.34 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 7.84 (brs, 1H), 7.51-6.68 (m, 7H), 6.52-6.07 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 2.24 (s, 1H), 2.08-1.06 (m, 7H). MS: 507.1(M+1) $^+$.

Compuesto 93



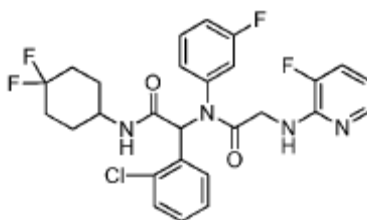
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.36 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.26-7.08 (m, 2H), 7.08-6.84 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 5.70 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.66-3.90 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.58-1.70 (m, 7H), 1.49 (s, 1H), 1.43 (s, 9H). MS: 554.2 ($\text{M}+1$) $^+$.

5 Compuesto 44



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.61 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.24-6.83 (m, 5H), 6.54 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 5.20-4.73 (m, 2H), 4.48-3.82 (m, 4H), 2.53-2.19 (m, 2H), 2.04-1.81 (m, 9H), 1.71-1.43 (m, 9H). MS: 594.2 ($\text{M}+1$) $^+$.

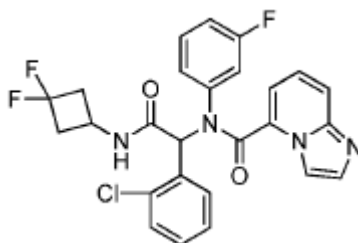
Compuesto 48



10

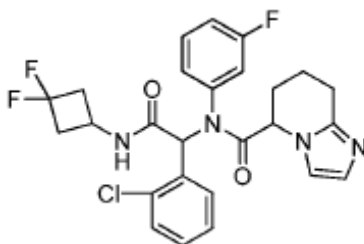
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.36 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.50-6.79 (m, 7H), 6.61-6.41 (m, 2H), 6.32 (m, 1H), 4.11-3.73 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 2.35-1.05 (m, 8H). MS: 548.2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 40



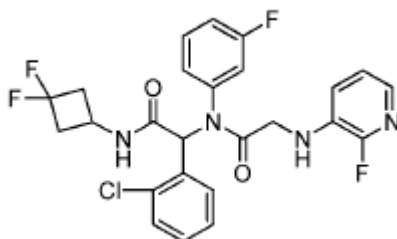
15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9.63 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.24-7.00 (m, 7H), 6.65 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.11 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.16-2.96 (m, 2H), 2.64-2.45 (m, 2H). MS: 513.2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 41



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.72 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.10-6.42 (m, 8H), 4.61 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.58-2.27 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 2H). MS: 517.2 ($\text{M}+1$) $^+$.

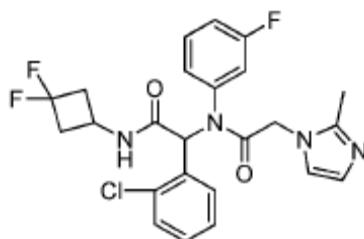
Compuesto 47



5

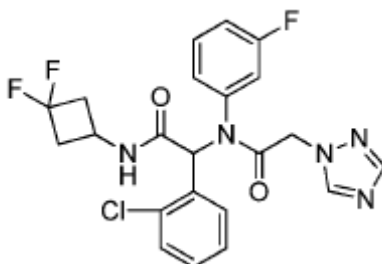
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.87 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.96-7.53 (m, 1H), 7.12 (m, 9H), 6.33 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.34 (m, 2H). MS: 521.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 59



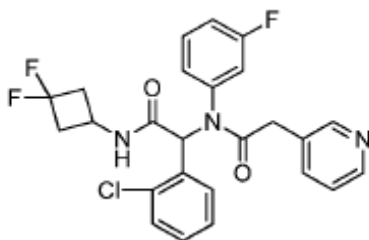
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.91 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.87-7.51 (m, 1H), 7.51-6.73 (m, 9H), 6.32 (s, 1H), 4.83 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 2H), 2.20 (s, 3H). MS: 491.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 36



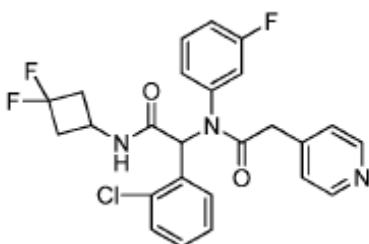
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.86 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.07 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.20-3.97 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.52-2.26 (m, 2H). MS: 477.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 86



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.86 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.58-6.81 (m, 10H), 6.35 (s, 1H), 4.17-4.08 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.01-2.86 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.42 (m, 1H). MS: 488.1 (M+1) $^+$.

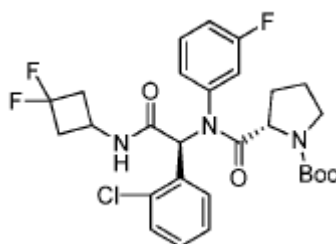
Compuesto 64



5

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.46 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.50-7.30 (m, 2H), 7.23-6.86 (m, 6H), 6.47 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.11-2.87 (m, 2H), 2.53 (s, 1H), 2.41-2.25 (m, 1H). MS: 488 (M+1) $^+$.

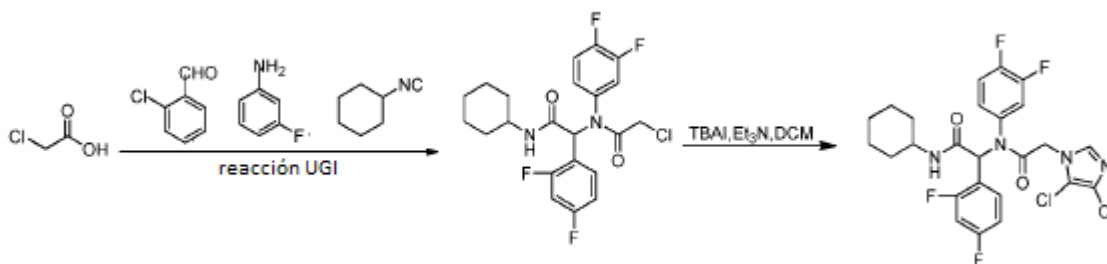
Compuesto 39



10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.59 (s, 0.42H), 7.30 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.06-6.95 (m, 2H), 6.88 (dd, $J=9.5, 7.2$ Hz, 1.43H), 6.78-6.60 (m, 0.43H), 6.51 (s, 0.58H), 6.34-6.10 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.24-4.13 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.73-2.34 (m, 2H), 2.10-1.74 (m, 4H), 1.47 (m, 9H). MS: 566.2 (M+1) $^+$.

Ejemplo 2. Preparación de N-ciclohexil-2-(2-(4,5-dicloro-1H-imidazol-1-il)-N-(3,4-difluorofenil) acetamido)-2-(2,4-difluorofenilo) acetamida.

15 El compuesto 30 se preparó según el siguiente esquema, usando el siguiente protocolo.



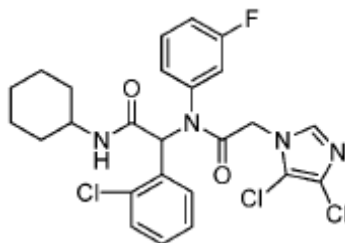
20 Etapa A: 2-cloro-N-(2-(ciclohexilamino)-1-(2,4-difluorofenil)-2-oxoetil)-N-(3,4-difluorofenil) acetamida. Una mezcla de 2,4-difluorobenzaldehído (500 mg, 3.5 mmol) y 3,4-difluoroanilina (455 mg, 3.5 mmol) en MeOH (8 mL) se agitó a r.t., durante 30 min. Se añadió ácido 2-cloroacético (294 mg, 3.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Luego se añadió isocianuro de ciclohexilo (382 mg, 3.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t., durante la noche. La mezcla resultante se sometió a partición entre EA y H_2O . La capa orgánica se separó, se lavó con

salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (1.1 g, 67% de rendimiento) como un sólido de color blanco. MS: 457.1 (M+1)⁺.

- 5 Etapa B: Compuesto 30. A una solución de 2-cloro-N-(2-(ciclohexilamino)-1-(2,4-difluorofenil)-2-oxoetil)-N-(3,4-difluorofenilo) acetamida (200 mg, 0.44 mmol), 4,5-dicloro-1H-imidazol (121 mg, 0.88 mmol) y Et₃N (178 mg, 1.76 mmol) en DCM (6 mL) se le añadió a TBAI (162 mg, 0.44 mmol). La mezcla se agitó a r.t., durante la noche. La mezcla resultante se sometió a partición entre DCM y H₂O. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por columna de gel para proporcionar el producto deseado como un sólido de color amarillo (160 mg, 64% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.22 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58-7.17 (m, 2H), 7.11-6.65 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 4.68 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 1.63 (m, 5H), 1.35-0.80 (m, 6H). MS: 571.1 (M+1)⁺.

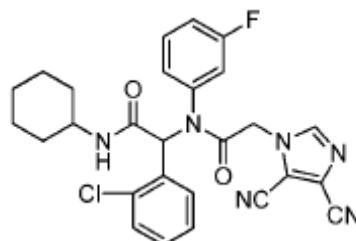
Los siguientes análogos se sintetizaron mediante el procedimiento expuesto anteriormente, usando el aldehído, amina, ácido carboxílico, isocianuro y anillo aromático sustituido con halo o anillo heteroaromático usando los reactivos y solventes definidos anteriormente; y se purificó a través de varios métodos que incluyen TLC, cromatografía, HPLC o HPLC quiral.

- 15 Compuesto 21



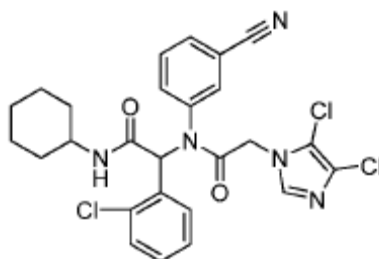
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82-7.80 (m, 1H), 7.38 (d, J=4.3 Hz, 2H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.06-6.94 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 5.59 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.49-4.35 (m, 2H), 3.88-3.79 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.43-1.22 (m, 3H), 1.21-0.95 (m, 3H). MS: 537.1 (M+1)⁺.

- 20 Compuesto 22



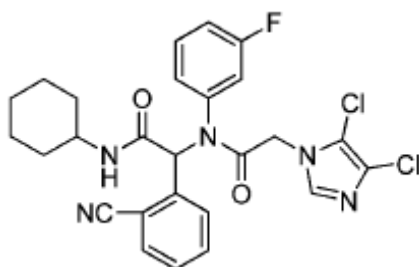
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75 (s, 1H), 7.40 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.06-6.96 (m, 3H), 6.89-6.53 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.54 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.84 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.42-1.29 (m, 2H), 1.22-0.96 (m, 3H). MS: 519.1 (M+1)⁺.

- 25 Compuesto 27



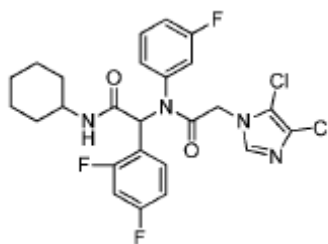
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.35 (m, 2H), 7.92-6.67 (m, 7H), 6.33 (s, 1H), 4.67 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 1.63 (m, 5H), 1.30-1.00 (m, 5H). MS: 544.1 (M+1)⁺.

Compuesto 28



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.32 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.92-7.64 (m, 2H), 7.50-7.18 (m, 3H), 7.09 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.32 (s, 7H), 4.67 (m, 2H), 3.73-3.50 (m, 1H), 1.82-1.39 (m, 5H), 1.37-0.73 (m, 5H). MS: 528.1 ($M+1$) $^+$.

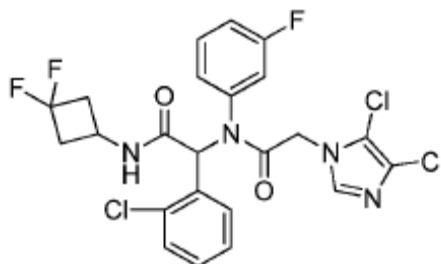
Compuesto 29



5

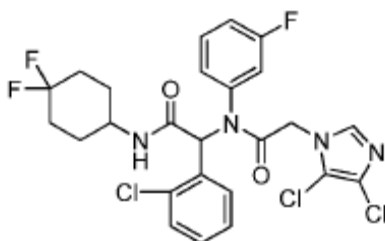
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.17 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.86 (m, 3H), 6.21 (s, 1H), 4.61 (m, 2H), 3.71-3.42 (m, 1H), 1.61 (m, 5H), 1.33-0.66 (m, 5H). MS: 538.1 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 35



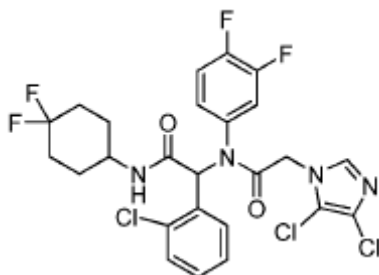
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.87 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.44 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.05-2.81 (m, 2H), 2.59-2.19 (m, 2H). MS: 544.1 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 33



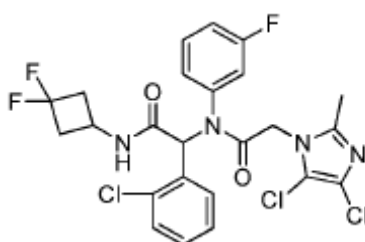
15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.90-7.59 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.23-7.09 (m, 2H), 7.03-6.91 (m, 3H), 6.42 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 5.89-5.75 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.19-3.87 (m, 1H), 2.52-1.90 (m, 5H), 1.89-1.72 (m, 2H), 1.48-1.29 (m, 1H). MS: 573.2 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 38



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.01 (m, 3H), 6.39 (s, 1H), 5.64 (m, 1H), 4.39 (m, 3H), 3.94 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 1.73-1.01 (m, 2H). MS: 591.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

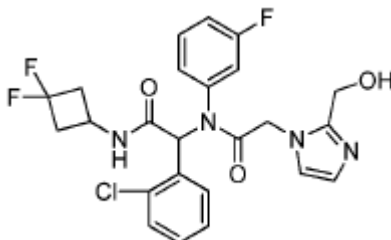
Compuesto 87



5

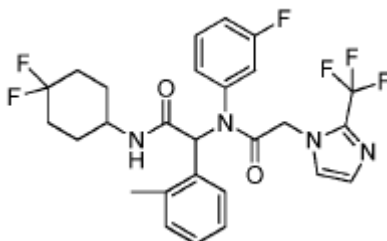
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.88 (m, 1H), 8.06-7.54 (m, 1H), 7.51-6.59 (m, 7H), 6.31 (s, 1H), 4.66-4.57 (m, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.48-2.34 (m, 2H), 2.22 (s, 3H). MS: 559.1($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 72



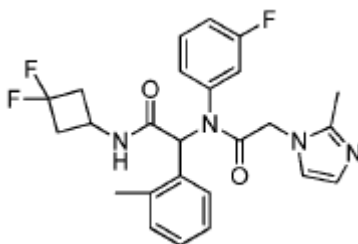
10 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7.86-7.60 (m, 1H), 7.41 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.10-6.93 (m, 5H), 6.51 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.25-4.23 (m, 1H), 3.02-2.84 (m, 2H), 2.63-2.46 (m, 2H). MS: 507.2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 11



15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.17-8.13 (m, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.41-7.07 (m, 6H), 6.87 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 6.70-6.69 (m, 1H), 6.51-6.50 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.82-4.76 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.01-1.76 (m, 6H), 1.51-1.43 (m, 1H), 1.31-1.23 (m, 1H); MS: 552.6 ($\text{M}+1$) $^+$.

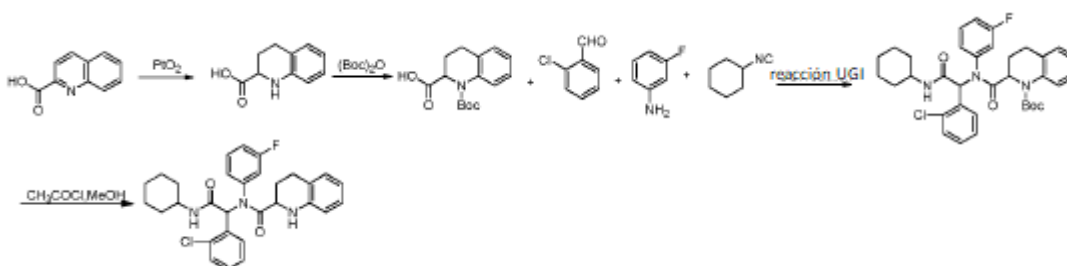
Compuesto 18



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.54 (br, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.89 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.30 (m, 3H), 4.31 (s, 2H), 4.17 (m, 1), 2.85 (m, 2H), 2.30-2.17 (m, 7H), 1.92(m, 2H); MS: 470.9 (M+1) $^+$.

Ejemplo 3. Preparación de N-(1-(2-clorofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-2-carboxamida.

El compuesto 31 se preparó según el siguiente esquema, usando el siguiente protocolo.



Etapa A: ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-2-carboxílico. Una solución de ácido quinolina-2-carboxílico (500 mg, 2.9 mmol) y óxido de platino (32 mg, 0.14 mmol) en MeOH (6 mL) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 2.5 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto en bruto como un aceite (500 mg, 97% de rendimiento).

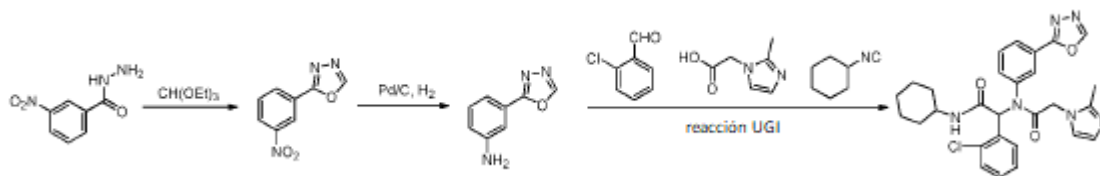
Etapa B: ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-2-carboxílico. A una solución de trietilamina (1.1 g, 11.2 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió a ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-2-carboxílico (500 mg, 2.82 mmol) en DCM (1 mL), seguido de la adición de dicarbonato de di-tert-butilo (924 mg, 4.24 mmol). La mezcla se agitó a r.t., durante la noche y se trató con agua. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar el producto deseado (230 mg, 29% de rendimiento).

Etapa C: 2-((1-(2-clorofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil) (3-fluorofenil)-carbamoil)-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxilato de tert-butilo. El compuesto se sintetizó a través del procedimiento general para la reacción de UGI expuesta anteriormente.

Etapa D: Compuesto 31. A una solución de 2-((1-(2-clorofenil)-2-(ciclohexil-amino)-2-oxoetil) (3-fluorofenil)-carbamoil)-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxilato de tert-butilo (120 mg, 0.19 mmol) en MeOH (1 mL) se le añadió a cloruro de acetilo (1 mL) en MeOH (2 mL) a 0 °C y se agitó a r.t., durante 1 h. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en H_2O y luego se le añadió NaOH ac. (1 N) a la solución para ajustar el pH a 9. La solución se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar el producto deseado como un sólido de color blanco (46 mg, 47% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.73 (s, 1H), 7.42-7.25 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.15-7.07 (m, 1H), 6.99 (m, 3H), 6.92-6.82 (m, 2H), 6.65-6.53 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.70 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 1H), 2.54-2.38 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.39-1.21 (m, 4H), 1.17-1.03 (m, 2H). MS: 520.2 (M+1) $^+$.

Ejemplo 4. Preparación de N-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il) fenil)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-2-(2-metil-1H-imidazol-1-il) acetamida.

El compuesto 25 se preparó según el siguiente esquema, usando el siguiente protocolo.



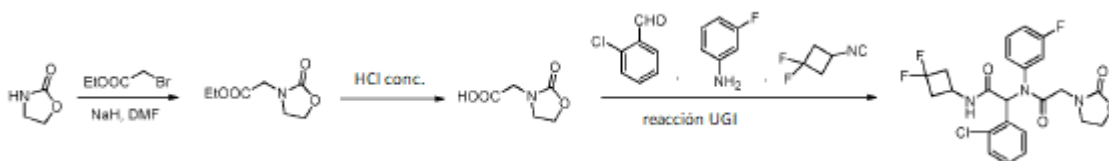
5 Etapa A: 2-(3-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol. Una mezcla de 3-nitrobenzohidrazida (1.8 g, 10 mmol), trietoximetano (5 mL) y 0.1 mL de $\text{CH}(\text{OEt})_3$ se agitó a 100 °C, durante 3 h. La mezcla se concentró a un volumen pequeño y se enfrió para dar un cristal incoloro. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío para proporcionar el compuesto deseado (1.5 g, 78.9% de rendimiento). MS: 192.2 ($\text{M}+1$)⁺.

Etapa B: 3-(1,3,4-oxadiazol-2-il) anilina. Una mezcla de 2-(3-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol (1 g, 5.2 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (0.1 g) en metanol (20 mL) se agitó a r.t., durante 16 h bajo la atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para dar el compuesto deseado (840 mg, cuant.). MS: 162.2 ($\text{M}+1$)⁺.

10 Etapa C: Compuesto 25. 2-Clorobenzaldehído (112 mg, 0.805 mmol), 3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina (130 mg, 0.805 mmol), ácido 2-(2-metil-1H-imidazol-1-il) acético (120 mg, 0.805 mmol) y el isocianociclohexano (87.9 mg, 0.1 mL, 0.805 mmol) se usaron para la reacción de UGI y, después de la purificación, dieron el compuesto deseado (20 mg, 5% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.66-8.40 (m, 2H), 8.21-7.92 (m, 2H), 7.55-7.29 (m, 2H), 7.23-6.90 (m, 4H), 6.80 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.95-5.28 (brs, 1H), 4.37 (dd, $J=1.6, 2.8$ Hz, 2H), 3.81-3.78 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.95-0.99 (m, 10H). MS: 533.2 ($\text{M}+1$)⁺.

15 **Ejemplo 5.** Preparación de 2-(2-clorofenil)-N-(3,3-difluorociclobutil)-2-(N-(3-fluorofenil)-2-(2-oxooxazolidin-3-il) acetamido) acetamida

El compuesto 60 se preparó según el siguiente esquema, usando el siguiente protocolo.



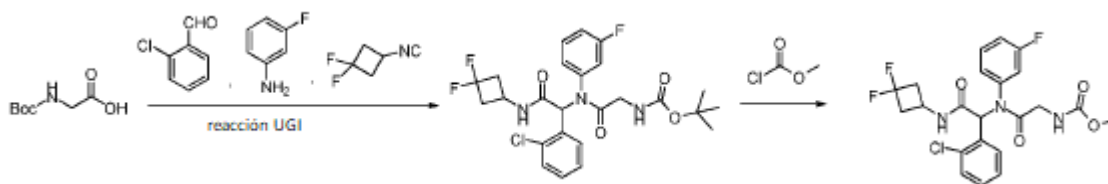
20 Etapa A: 2-(2-oxooxazolidin-3-il) acetato de etilo. A una solución de oxazolidin-2-ona (1.0 g, 11.49 mmol) en DMF seca (10 mL) se le añadió 2-bromoacetato de etilo (1.91 g, 11.49 mmol) e hidruro de sodio (0.46 g, 11.49 mmol) a r.t. La mezcla se agitó a r.t., durante 1 h. La mezcla resultante se sometió a partición entre acetato de etilo y salmuera. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea usando DCM/MeOH (V:V, 100:1) como eluyente para dar el compuesto deseado (750 mg, 37.7% de rendimiento). MS: 174.1 ($\text{M}+1$)⁺.

25 Etapa B: ácido 2-(2-oxooxazolidin-3-il) acético. Una mezcla de 2-(2-oxooxazolidin-3-il)acetato de etilo (200 mg, 1.16 mmol) en HCl concentrado (2 mL) se agitó a temperatura ambiente (r.t.) durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en acetona y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La acetona se evaporó para dar el compuesto deseado (150 mg, 89.5% de rendimiento). MS: 146.0 ($\text{M}+1$)⁺.

30 Etapa C: Compuesto 60. Una mezcla de 2-clorobenzaldehído (0.11 mL, 1 mmol) y 3-fluoroanilina (0.1 mL, 1 mmol), ácido 2-(2-oxooxazolidin-3-il) acético (150 mg, 1 mmol) y 3,3-difluoroisocianobutano (80% de pureza, 176 mg, 1.2 mmol) se usaron para la reacción de UGI para dar el compuesto deseado (216.7 mg, 29% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.88 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 7.83-7.37 (m, 2H), 7.34-7.16 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 6.92-6.56 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.32-4.21 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.69-3.51 (m, 3H), 3.04-2.86 (m, 2H), 2.69-2.52 (m, 1H), 2.46-2.33 (m, 1H). MS: 496.1 ($\text{M}+1$)⁺.

35 **Ejemplo 6.** Preparación de 2-((1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)amino)-2-oxoetilcarbamato metilo

El compuesto 73 se preparó según el siguiente esquema, usando el siguiente protocolo.



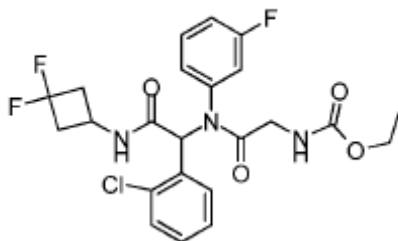
5 Etapa A: 2-((1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)amino)-2-oxoetilcarbamato de tert-butilo. Compuesto 71. Una mezcla de 2-clorobenzaldehído (0.31 mL, 2.74 mmol) y 3-fluoroanilina (0.26 mL, 2.74 mmol), ácido 2-(tert-butoxicarbonil-amino) acético (479 mg, 2.74 mmol) y 3,3-difluoroisocianobutano (66% de pureza, 500 mg, 4.27 mmol) se usaron para la reacción de Ugi para dar el compuesto deseado (717 mg, 41.9% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.88 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.42 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.32-6.42 (m, 7H), 6.33 (s, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.72-3.48 (m, 1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.05-2.75 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.37 (s, 9H). MS: 526.2 (M+1) $^+$.

10 Etapa B: clorhidrato de 2-amino-N-(1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil) acetamida. Una mezcla de 2-((1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil) amino)-2-oxoetilcarbamato de tert-butilo (500 mg) en HCl 4N en EA (20 mL) se agitó a r.t., durante la noche. La mezcla se filtró para dar el producto deseado (cuant.). MS: 426.2 (M+1) $^+$.

15 Etapa C: Compuesto 73. A una solución de clorhidrato de 2-amino-N-(1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluoro ciclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil) acetamida (100 mg) en solución saturada ac. de NaHCO_3 (10 mL) THF (10 mL), se le añadió cloroformiato de metilo (1 mL). La mezcla se agitó a r.t., durante la noche y se trató con NaHCO_3 ac. saturado a pH=9. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea usando DCM/MeOH (V:V, 20:1) como eluyente para dar el producto deseado (66.5 mg, 60% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.83 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.39 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.27-7.13 (m, 3H), 7.05 (m, 2H), 6.84 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.09 (dt, $J=8.0, 6.1$ Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.31-3.24 (m, 1H), 2.97-2.84 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.40 (m, 1H). MS: 484.1 (M+1) $^+$.

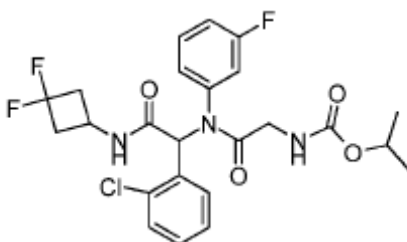
Los siguientes análogos se sintetizaron a través del procedimiento expuesto anteriormente.

Compuesto 75



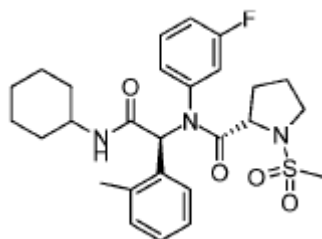
25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.88 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.67 (brs, 1H), 7.42 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.22 (dt, $J=13.6, 6.8$ Hz, 3H), 7.07 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.66 (brs, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.17-4.05 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.03-2.85 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 1.14 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). MS: 498.1 (M+1) $^+$.

Compuesto 74



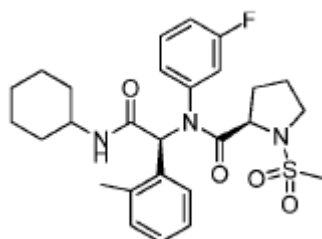
30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.84 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.07-6.99 (m, 3H), 6.84 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.12 (d, $J=6.2$ Hz, 6H). MS: 512.1 (M+1) $^+$.

Compuesto 1



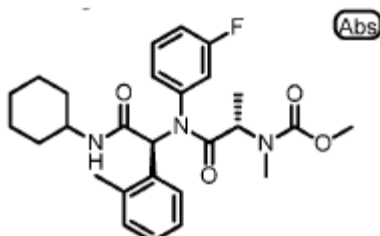
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.04-7.95 (m, 1H), 7.78-7.75 (d, 1H, $J=10$), 7.14-6.23 (m, 8H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.28-3.26 (m, 1H), 2.89-2.86 (m, 3H), 2.36-2.34 (d, 3H, $J=6$), 1.93-1.52 (m, 9H), 1.30-0.85 (m, 6H); MS: 516.0 ($M+1$) $^+$.

5 Compuesto 2



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.78-7.55 (m, 2H), 7.13-6.08 (m, 7H), 5.94 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.40-3.39 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.78-1.29 (m, 9H), 1.08-0.61 (m, 5H); MS: 516.2 ($M+1$) $^+$.

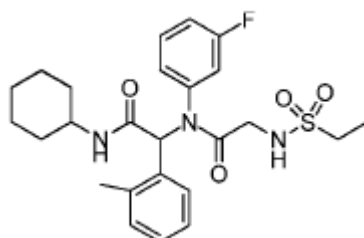
Compuesto 5



10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.71 (br, 1H), 7.10 (br, 2H), 6.87-6.68 (m, 4H), 6.36-6.32 (br, 2H), 4.68-4.66 (m, 0.5H), 4.64-4.59 (br, 0.5H), 3.85-3.84 (br, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.40-3.34 (br, 1H), 2.90-2.88 (br, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.96-1.93 (br, 2H), 1.68-1.65 (br, 2H), 1.36-1.26 (br, 6H), 1.11-1.07 (br, 3H); MS: 484.1 ($M+1$) $^+$.

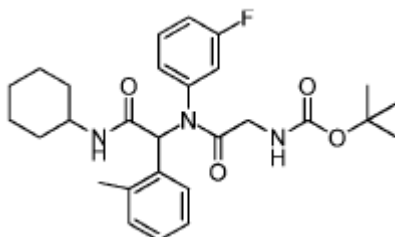
Compuesto 6



15

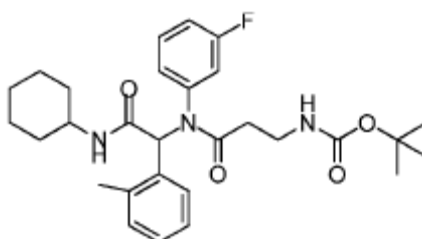
^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4): δ 8.03 (m, 0.77H), 7.77 (m, 0.65H), 7.31 (br, 1H), 7.10-7.01 (m, 3H), 6.86 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.66-3.62 (m, 2H), 2.99-2.93 (q, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.79-1.52 (m, 4H), 1.29-0.98 (9H); MS: 490.2 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 7



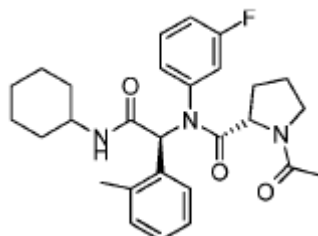
^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4): δ 7.73 (br, 1H), 7.15 (d, $J=7.6$, 1H), 7.09-7.09 (m, 1), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H), 6.57 (br, 0.7H), 6.38 (s, 1H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.50-3.39 (d, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.9-1.93 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 4H), 1.46-1.04 (m, 12H); MS: 498.1 (M+1) $^+$.

5 Compuesto 8



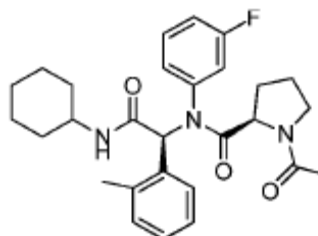
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.80-7.72 (br, 1.7H), 7.10-7.08 (d, 2H), 7.02-6.94 (m, 2H), 6.84 (t, $J=8$, 1H), 6.69 (d, $J=7.6$, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.13-2.50 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.27-2.23 (m, 1.5H), 2.04-2.00 (br, 1.3H), 1.78-1.52 (m, 5.5H), 1.52-1.11 (m, 12H); MS: 512.1 (M+1) $^+$.

10 Compuesto 9



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.99-7.75 (m, 2H), 7.29-6.59 (m, 7H), 6.22 (s, 1H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.63-3.62 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.73-1.52 (m, 8H), 1.29-0.85 (m, 7H); MS: 480.1 (M+1) $^+$.

Compuesto 10

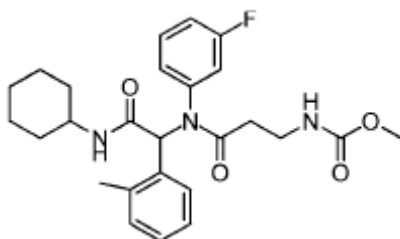


15

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.81-7.79 (d, $J=10.4$ 1H), 7.10-6.61 (m, 8H), 6.22 (s, 1H), 4.04-3.99 (d, $J=22.4$, 1H), 3.64-3.33 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.99-1.53 (m, 12H), 1.32-0.63 (m, 5H); MS: 480.1 (M+1) $^+$.

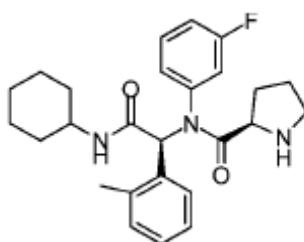
Compuesto 12

ES 2 698 625 T3



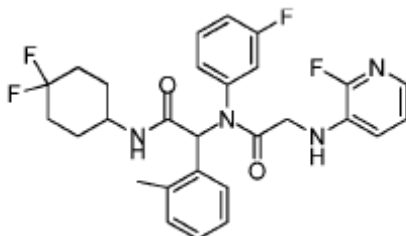
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.80 (br, 1H), 7.72 (br, 0.8H), 7.09-7.06 (d, 2H), 7.02-6.94 (m, 3H), 6.84 (t, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.77-1.52 (m, 6H), 1.29-1.23 (br, 1H), 1.19-0.94 (m, 3H); MS: 470.1 (M+1) $^+$.

5 Compuesto 14



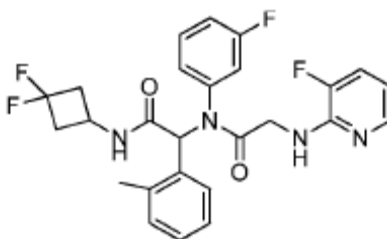
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.06-8.05 (d, J=0.8, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.16-6.82 (m, 8H), 6.66-6.12 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.10-2.81 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.77-1.52 (m, 8H), 1.29-0.47 (m, 6H); MS: 437.8 (M+1) $^+$.

10 Compuesto 16



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8.16 (br, 1H), 7.84 (br, 1H), 7.36 (d, 1H, J=4.8), 7.14-7.02 (m, 5H), 6.90-6.84 (m, 2H), 6.75 (d, 1H, J=8.4), 6.22 (s, 1H), 5.84 (t, 1H, J=5.2), 3.84-3.79 (m, 2H), 3.49 (d, 1H, J=12.4), 2.39 (s, 3H), 1.92-1.80 (m, 6H), 1.51-1.49 (m, 1H), 1.36-1.31 (m, 1H); MS: 528.7 (M+1) $^+$.

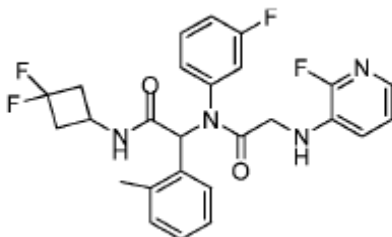
15 Compuesto 17



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.60 (m, 1H), 7.80 (d, 1H, J=4.8), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.19-7.05 (s, 4H), 6.90 (t, 1H, J=4.0), 6.67-6.56 (m, 4H), 6.24 (s, 1H), 4.11 (br, 1H), 3.96 (dd, 1H, J=15.2, 3.2), 3.62 (dd, 1H, J=15.2, 3.2), 2.95 (br, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.31-1.18 (m, 4H); MS: 500.7 (M+1) $^+$.

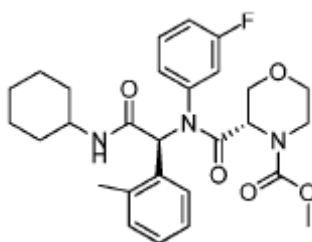
20

Compuesto 19



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.65 (s, 1H), 7.77-7.35 (m, 2H), 7.15-7.03 (m, 5H), 6.90-6.67 (m, 4H), 6.21 (s, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.38 (m, 5H); MS: 500.9 (M+1) $^+$.

Compuesto 23

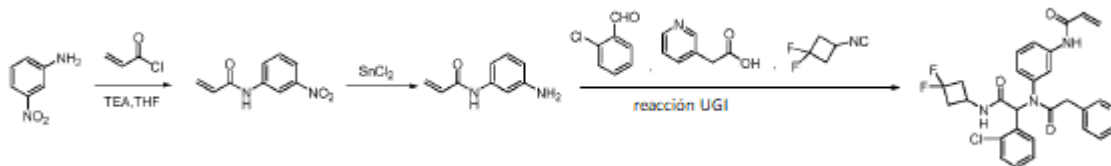


5

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.06-7.89 (m, 2H), 7.31-6.34 (m, 8H), 4.31-4.23 (m, 1H), 3.84-3.48 (m, 8H), 3.29-3.26 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.77-1.53 (m, 5H), 1.30-0.94 (m, 5H); MS: 512.0 (M+1) $^+$.

Ejemplo 7. Preparación de N-(3-(N-(1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-2-(piridin-3-il)acetamido) fenilo) acrilamida

10 El compuesto 88 se preparó según el siguiente esquema, usando el siguiente protocolo.



Etapa A: N-(3-nitrofenil) acrilamida. A una solución de 3-nitroanilina (500 mg, 3.62 mmol) en THF seco (5 mL) se le añadió TEA (0.75 mL, 5.43 mmol). La mezcla se agitó a r.t., durante 10 minutos, seguido de la adición gota a gota de cloruro de acrililo (0.59 mL, 7.24 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó entonces a r.t., durante 2 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando DCM como eluyente para dar el producto deseado (300 mg, 41.5%). MS: 193.1 (M+1) $^+$.

15

Etapa B: N-(3-aminofenil) acrilamida. A una solución de N-(3-nitrofenil) acrilamida (200 mg, 1.042 mmol) en una mezcla de MeOH (4 mL) y THF (4 mL) se le añadió SnCl₂ (99 mg, 5.21 mmol). La mezcla se agitó a r.t., durante la noche y luego se concentró. El residuo se trató con solución saturada ac. Na₂CO₃ a pH=12. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando DCM/MeOH (V:V, 10:1) como eluyente para dar el compuesto deseado (168 mg, cuant.). MS: 163.1 (M+1) $^+$.

20

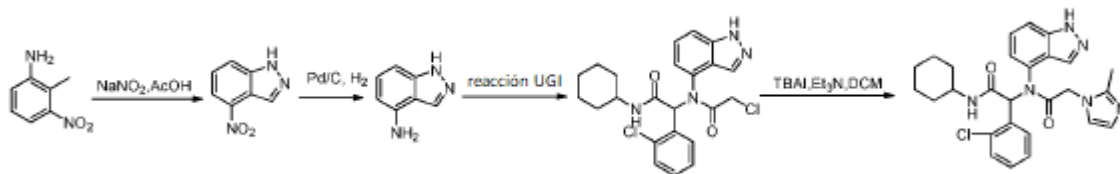
Etapa C: Compuesto 88. Una mezcla de 2-clorobenzaldehído (0.07 mL, 0.617 mmol) y N-(3-aminofenil) acrilamida (100 mg, 0.617 mmol), ácido 2-(piridin-3-il) acético (84.6 mg, 0.617 mmol) y 3,3-difluoroisocianobutano (80% de pureza, 101 mg, 0.864 mmol) se usaron para la reacción de UGI para dar el compuesto deseado (172 mg, 51.8% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.17 (m, 1H), 8.77 (d, J=6.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J=3.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.40 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.12 (m, J=14.9, 7.2 Hz, 3H), 6.89 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.45 (brs, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.76 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.18-4.07 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.02-2.84 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.47-2.30 (m, 1H). MS: 539.2 (M+1) $^+$.

25

Ejemplo 8. Preparación de N-ciclohexil-2-[(2-imidazol-1-il-acetil)-tiofen-2-ilmetil-amino]-2-o-tolil-acetamida.

30

El compuesto 26 se preparó según el siguiente esquema, usando el siguiente protocolo.



5 Etapa A: 4-Nitro-1H-indazol. A una solución de 2-metil-3-nitroanilina (500 mg, 3.29 mmol) en AcOH (10 mL) se le añadió una solución de nitrito de sodio (250 mg, 3.62 mmol) en H₂O (1 mL). La reacción se agitó a r.t., durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo y el precipitado se recogió por filtración. El filtrado se trató con NaOH ac. (1 N) y se ajustó a pH=9 y se filtró nuevamente. El precipitado se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (400 mg, 74% de rendimiento). MS: 164.0 (M+1)⁺.

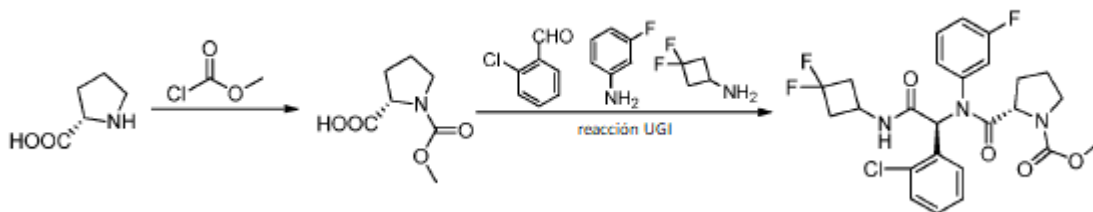
Etapa B: 1H-indazol-4-amina. Una solución de 4-nitro-1H-indazol (100 mg, 0.61 mmol) y Pd/C en EtOH (3 mL) se agitó a r.t., durante 2 h bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto en bruto (80 mg, 98% de rendimiento) sin purificación adicional. MS: 134,1 (M+ 1)⁺.

10 Etapa C: 2-cloro-N-(1-(2-clorofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-N-(1H-indazol-4-il) acetamida. Una mezcla de 2-clorobenzaldehído (85 mg, 0.60 mmol), 1H-indazol-4-amina (80 mg, 0.6 mmol), ácido 2-cloroacético (57 mg, 0.60 mmol) e isocianuro de ciclohexilo (65 mg, 0.60 mmol) se usaron para la reacción de UGI para proporcionar el producto deseado como un sólido de color amarillo (130 mg, 46% de rendimiento). MS: 459.1 (M+1)⁺.

15 Etapa D: Compuesto 26. A una solución de 2-cloro-N-(1-(2-clorofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-N-(1H-indazol-4-il) acetamida (60 mg, 0.13 mmol), 2-metil-1H-imidazol (21 mg, 0.26 mmol) y Et₃N (53 mg, 0.52 mmol) en DCM (3 mL) se le añadió TBAI (48 mg, 0.13 mmol). La mezcla se agitó a r.t., durante la noche. La mezcla resultante se sometió a partición entre DCM y H₂O. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar el producto deseado (20 mg, 30% de rendimiento) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.62 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.21 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.11-6.96 (m, 2H), 6.93-6.64 (m, 4H), 5.65-5.49 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 3H), 1.23-1.07 (m, 3H). MS: 519.2 (M+1)⁺.

20 **Ejemplo 9.** Preparación de (S)-metil 2-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil) amino)-2-oxoetil) (3-fluorofenil) carbamoil) pirrolidina-1-carboxilato.

25 El compuesto 42 se preparó según el siguiente esquema, usando el siguiente protocolo.

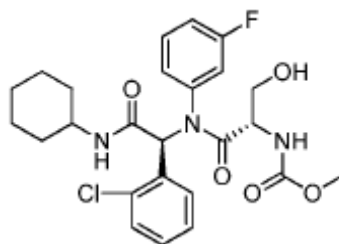


30 Etapa A: ácido (S)-1-(metoxicarbonil) pirrolidina-2-carboxílico. A una solución del ácido (S)-pirrolidina-2-carboxílico (1 g, 8.7 mmol) en una solución de THF (10 mL) y NaHCO₃ saturado (10 mL) a 0 °C se le añadió clorocarbonato de metilo (1.65 g, 17.4 mmol). La mezcla se agitó a r.t., durante la noche y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar el producto deseado (1.2 g, 80% de rendimiento) como un aceite incoloro.

35 Etapa B: Compuesto 42. El producto se sintetizó mediante el procedimiento para la reacción de UGI expuesta anteriormente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (s, 0.4H), 7.34 (m, 3H), 7.27-7.07 (m, 7H), 7.03-6.86 (m, 4H), 6.73-6.39 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.23-4.08 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.58-3.37 (m, 2H), 3.12-2.92 (m, 2H), 2.79-2.31 (m, 2H), 2.09-1.86 (m, 3H), 1.77-1.66 (m, 1H). MS: 524.1 (M+1)⁺.

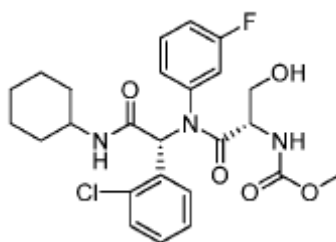
Los siguientes análogos se sintetizaron mediante el procedimiento de reacción UGI expuesto anteriormente, usando el aldehído, amina, ácido carboxílico e isocianuro apropiados; y se purificó a través de diversos métodos que incluyen TLC, cromatografía, HPLC o HPLC quiral.

Compuesto 84



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.41 (s, 1H), 7.00 (m, 7H), 6.60 (s, 1H), 5.73 (m, 2H), 4.48 (s, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.27 (s, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.48-1.01 (m, 8H). MS: 506.2 ($\text{M}+1$) $^+$.

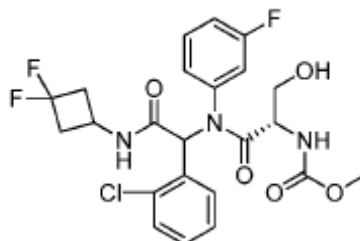
Compuesto 85



5

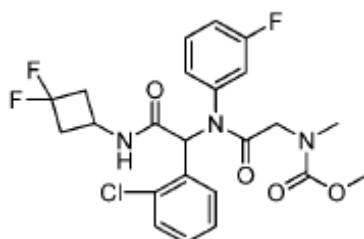
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.04 (m, 4H), 6.19 (s, 1H), 5.78 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.92-3.78 (m, 2H), 3.66 (m, 5H), 3.04 (s, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.44-1.04 (m, 7H). MS: 506.2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 56



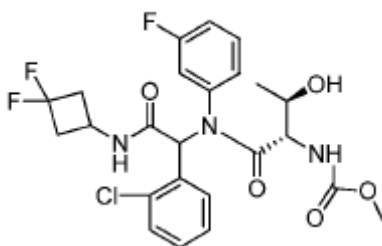
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.35 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.22-7.10 (m, 2H), 7.06-6.73 (m, 4H), 6.61 (m, 1H), 5.78 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.52-4.08 (m, 2H), 3.86-3.55 (m, 5H), 2.99 (m, 3H), 2.67-2.35 (m, 2H). MS: 514.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 96



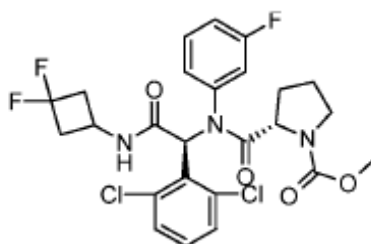
15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33 (m, 2H), 7.23-7.07 (m, 2H), 7.05-6.88 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.52-6.24 (m, 1H), 4.49-4.22 (m, 1H), 3.84-3.52 (m, 5H), 3.12-2.94 (m, 4H), 2.92-2.30 (m, 3H). MS: 498.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 99



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39 (m, 1H), 7.26-7.10 (m, 1H), 7.10-6.78 (m, 4H), 6.72-6.36 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.86-3.70 (m, 3H), 2.98 (m, 7H), 2.61 (m, 1H), 1.06 (m, 3H). MS: 528.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

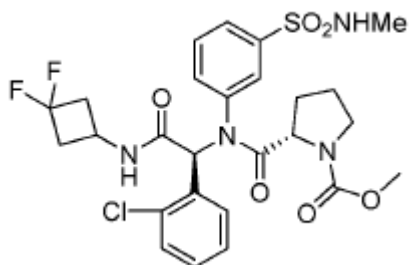
Compuesto 66



5

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.27 (m, 1H), 7.69-7.53 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.16-6.93 (m, 4H), 6.32-6.16 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.00 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J=2.2$ Hz, 3H), 3.53 (m, 2H), 3.13-2.76 (m, 4H), 2.17-1.96 (m, 2H), 1.94-1.76 (m, 2H). MS: 558.1($\text{M}+1$) $^+$.

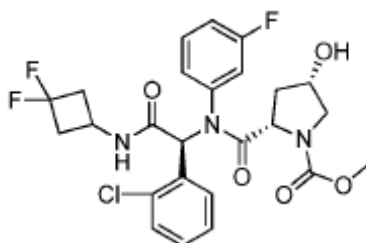
Compuesto 58



10

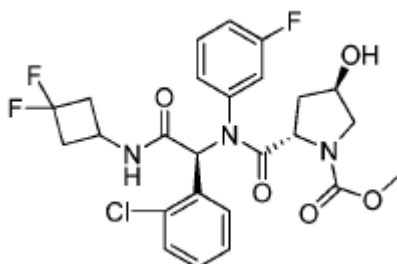
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.30-6.73 (m, 9H), 6.56 (m, 2H), 6.26 (m, 3H), 5.02 (m, 1H), 4.49-3.92 (m, 2H), 3.88-3.57 (m, 3H), 3.52-3.26 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.37 (m, 5H), 2.17-1.79 (m, 5H). MS: 599.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 52



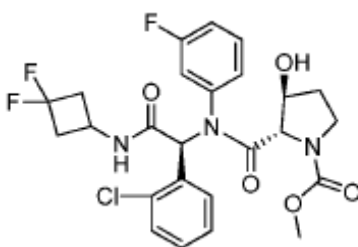
15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.30 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.00 (m, 3H), 6.86-6.58 (m, 1H), 6.30 (m, 2H), 4.37-4.25 (m, 2H), 3.73 (m, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.11-2.90 (m, 2H), 2.68-2.47 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.04 (m, 3H). MS: 540.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 51



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7.62 (m, 1H), 7.44-6.23 (m, 7H), 4.34 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.72 (m, 3H), 3.62-3.34 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.95 (m, 2H). MS: 539.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

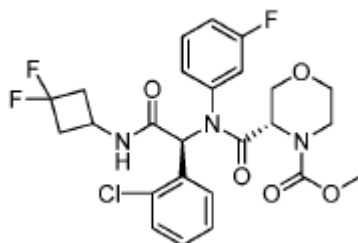
Compuesto 91



5

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39 (m, 2H), 7.26-7.12 (m, 3H), 7.12-6.85 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 6.40-6.27 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.79-3.46 (m, 5H), 3.01 (m, 2H), 2.67-2.14 (m, 3H), 1.90-1.78 (m, 1H). MS: 540.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

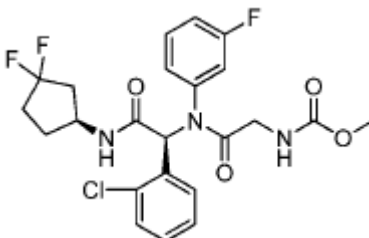
Compuesto 53



10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (s, 1H), 7.29 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.20-7.08 (m, 2H), 7.05-6.93 (m, 3H), 6.92-6.65 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.66-3.40 (m, 2H), 3.40-3.29 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.71-2.56 (m, 1H), 2.44-2.26 (m, 1H), 2.17 (s, 2H). MS: 540.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

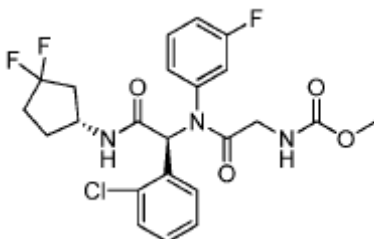
Compuesto 97



15

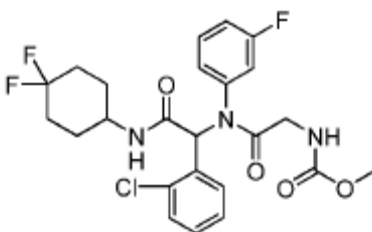
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.99 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.72 (m, 4H), 2.61 (s, 1H), 2.06 (s, 4H), 1.66 (s, 1H), 1.28 (s, 4H). MS: 498 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 98



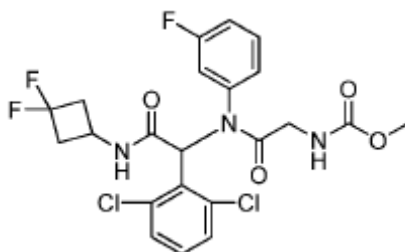
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=10.6, 4.3$ Hz, 2H), 7.05-6.90 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.06 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.67 (s, 4H), 2.53 (m, 1H), 2.40-2.02 (m, 3H), 2.01-1.74 (m, 2H). MS: 498 ($\text{M}+1$) $^+$.

5 Compuesto 92



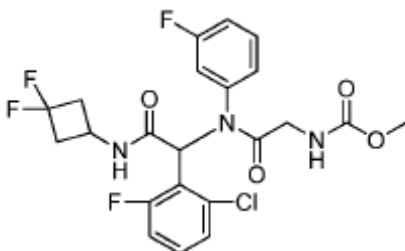
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.28-7.07 (m, 2H), 6.97 (m, 3H), 6.42 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.87-3.73 (m, 1H), 3.67 (s, 4H), 2.62-1.65 (m, 7H), 1.47 (m, 1H); MS: 512.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

10 Compuesto 76



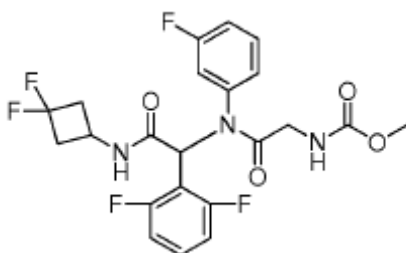
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.54-8.37 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.64-7.24 (m, 4H), 7.23-7.08 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.34-6.10 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.50-3.44 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.58 (m, 2H). MS: 518.3 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 77



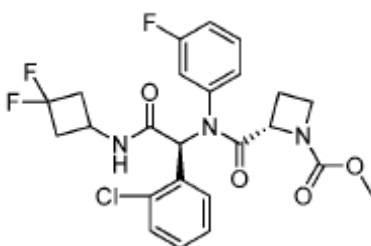
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.54 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51-7.24 (m, 3H), 7.16 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.48 (m, 2H), 4.17-4.03 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.50 (m, 1H). MS: 501.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 78



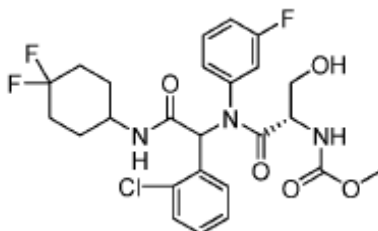
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.54 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51-7.11 (m, 4H), 6.96 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.46 (m, 2H), 4.21-3.99 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.93 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.66-2.53 (m, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.49-2.35 (m, 1H). MS: 485.1 ($M+1$) $^+$.

5 Compuesto 106



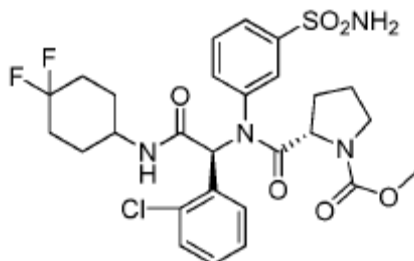
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33 (m, 1H), 7.28-6.98 (m, 5H), 6.92 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 4.62-4.48 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.10-3.97 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.13-2.91 (m, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.09 (m, 1H). MS: 510.1 ($M+1$) $^+$.

10 Compuesto 101



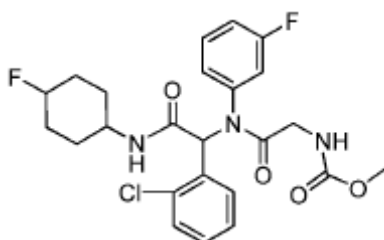
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38 (dd, $J=8.0, 3.3$ Hz, 1H), 7.26-6.75 (m, 6H), 6.61 (t, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.22 (m, 1H), 5.84-5.65 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.61-3.91 (m, 2H), 3.89-3.54 (m, 5H), 3.10 (d, $J=66.3$ Hz, 1H), 2.65-1.77 (m, 7H), 1.67-1.39 (m, 1H); MS: 542.1 ($M+1$) $^+$.

15 Compuesto 57



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.53-6.68 (m, 7H), 6.65-5.66 (m, 2H), 5.18 (m, 3H), 4.38-3.85 (m, 2H), 3.85-3.12 (m, 5H), 2.62-1.34 (m, 12H). MS: 613.2 ($M+1$) $^+$.

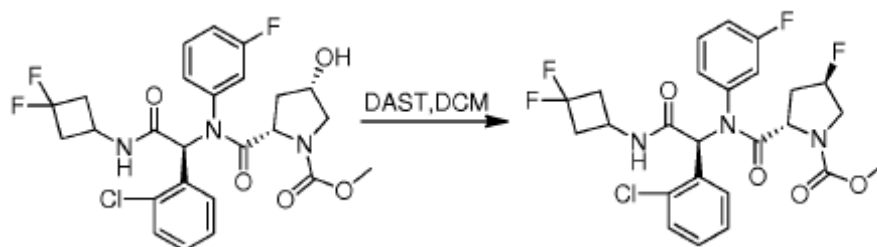
Compuesto 81



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.04-6.78 (m, 3H), 6.41 (s, 1H), 5.57 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.00-3.51 (m, 4H), 1.97 (m, 1H), 1.89-1.67 (m, 1H), 1.69-1.30 (m, 7H). MS: 494.2 ($\text{M}+1$) $^+$.

5 **Ejemplo 10.** Preparación de (2S, 4R)-metil 2-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclo-butil) amino)-2-oxoetil) (3-fluorofenil) carbamoil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato

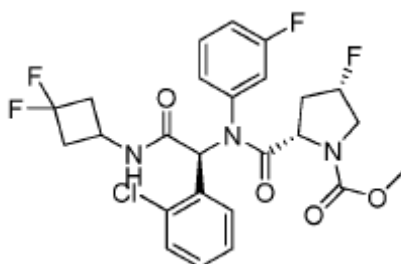
El compuesto 55 se preparó según el siguiente esquema, usando el siguiente protocolo.



10 Se añadió DAST (48 mg, 0.29 mmol) a una solución del compuesto 52 (40 mg, 0.074 mmol) en DCM anhidro (2 mL) a 0 °C y se agitó a r.t., durante 2 h. La reacción se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar el producto deseado como un sólido de color blanco (30 mg, 75% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.64-7.27 (m, 2H), 7.26-6.83 (m, 6H), 6.70-6.49 (m, 1H), 6.32-6.02 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.99-3.51 (m, 5H), 3.00 (m, 2H), 2.72-2.31 (m, 2H), 2.31-2.02 (m, 2H); MS: 542.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

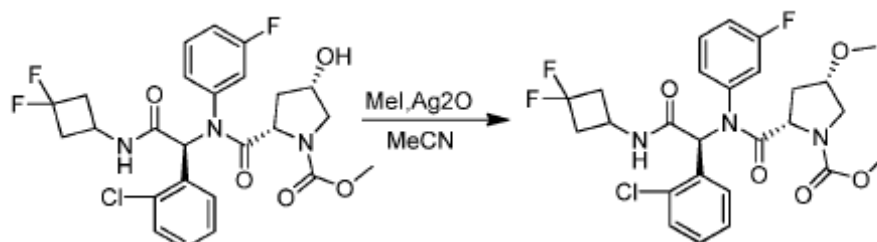
El Compuesto 70 se preparó según el esquema anterior usando el material de partida correspondiente.

Compuesto 70



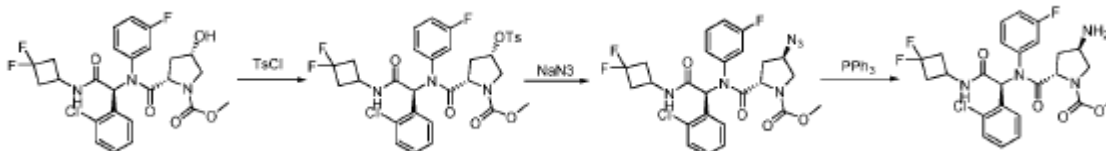
15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.80-6.49 (m, 10H), 6.32 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.98-3.34 (m, 5H), 3.01 (m, 2H), 2.74-2.42 (m, 2H), 2.19 (m, 2H). MS: 542.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

20 **Ejemplo 11.** Preparación de (2S, 4R)-metil 2-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclo-butil) amino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil) carbamoil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato. El compuesto 63 se preparó según el siguiente esquema, usando el siguiente protocolo.



A una solución del compuesto 52 (60 mg, 0.11 mmol) en MeCN (3 mL) se le añadió Ag₂O (39 mg, 0.17 mmol), seguido de la adición de MeI (187 mg, 1.32 mmol). La mezcla se agitó a r.t., durante la noche y luego se filtró. El filtrado se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar el producto deseado como un sólido de color blanco (30 mg, 49% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.52-7.28 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.09 m, 1H), 7.02-6.85 (m, 2H), 6.59 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.92-3.74 (m, 2H), 3.71 (d, J=7.9 Hz, 3H), 3.28 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.75-2.26 (m, 2H), 2.17 (s, 2H), 2.06-1.86 (m, 1H). MS: 554.2. (M+1)⁺.

Ejemplo 12. Preparación de (2S, 4R)-metil 2-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclo-butil)amino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil) carbamoil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato El Compuesto 65 de se preparó según el siguiente esquema, usando el siguiente protocolo.



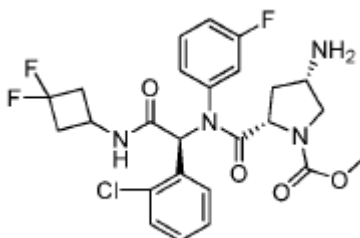
Etapa A: (2S, 4S)-Metil 2-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil) amino)-2-oxo-etil) (3)-fluorofenil) carbamoil)-4-(tosiloxi) pirrolidina-1-carboxilato. Se añadió TsCl (150 mg, 0.78 mmol) a una solución del compuesto 52 (210 mg, 0.39 mmol), 4-dimetilaminopiridina (24 mg, 0.20 mmol) y piridina (0.1 mL, 1.17 mmol) en DCM anhidro (5 mL). La mezcla se agitó a r.t., durante la noche y luego se sometió a partición entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (200 mg, 74% de rendimiento) como un sólido de color blanco.

Etapa B: (2S,4R)-Metil 4-azido-2-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato. Una mezcla de (2S, 4S)-metil 2-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxo-etil)(3-fluoro-fenil)carbamoil)-4-(tosiloxi)pirrolidina-1-carboxilato (100 mg, 0.14 mmol), y NaN₃ (49.5 mg, 0.6 mmol) en DMF seco (2 mL) se agitó a 60 °C, durante 1 hora. La mezcla se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a sequedad para dar el producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa C: Compuesto 65. Una mezcla de (2S,4R)-metil 4-azido-2-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluoro-ciclobutilamino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato (50 mg, 0.072 mmol) y PPh₃ (71 mg, 0.27 mmol) en THF/agua (V:V, 10:1, 2 mL) fue se agitó a 40 °C, durante la noche. La mezcla se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar el producto en bruto que se purificó por TLC preparativa para proporcionar el producto deseado (10 mg, 26% de rendimiento) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.66-7.28 (m, 2H), 7.22-6.87 (m, 5H), 6.59 (d, J=48.6 Hz, 1H), 5.51 (m, 1H), 4.44-3.77 (m, 4H), 3.68 (d, J=8.4 Hz, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.02-2.76 (m, 3H), 2.63-2.25 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.04-1.90 (m, 1H). MS: 539.2 (M+1)⁺.

El Compuesto 89 se preparó según el esquema anterior usando el material de partida correspondiente.

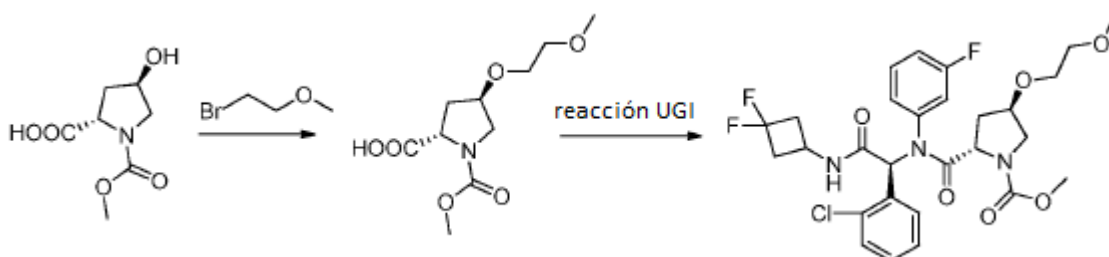
Compuesto 89



¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.77 (m, 2H), 7.49-5.90 (m, 6H), 4.57-3.91 (m, 6H), 3.81-3.48 (m, 4H), 3.34-2.84 (m, 2H), 2.79-2.03 (m, 4H). MS: 539.2 (M+1)⁺.

Ejemplo 13. Preparación de (2S,4R)-metil 2-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluoro-ciclobutil)amino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)-4-(2-metoxietoxi)pirrolidina-1-carboxilato

El compuesto 79 se preparó según el siguiente esquema, usando el siguiente protocolo.

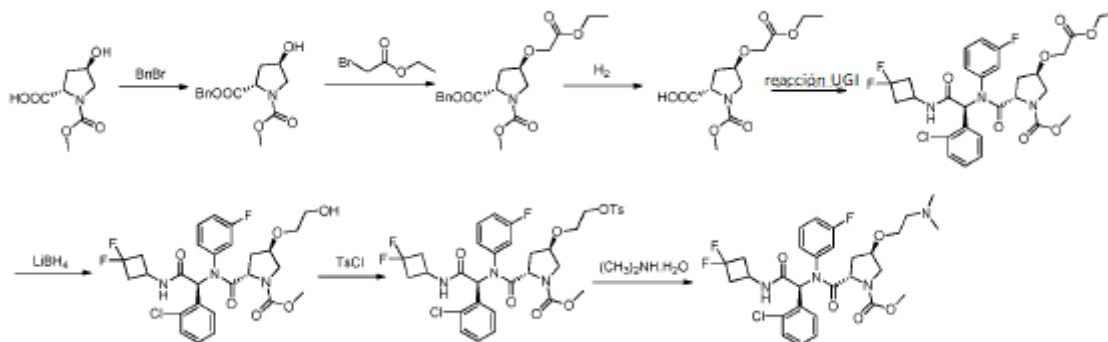


5 Etapa A: ácido (2S,4R)-1-(Metoxicarbonil)-4-(2-metoxietoxi)pirrolidina-2-carboxílico. Se añadió NaH (127 mg, 3.18 mmol) a una solución de ácido (2S,4R)-4-hidroxi-1-(metoxicarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico (200 mg, 1.06 mmol) en DMF (5 mL) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a esta temperatura durante 30 minutos, se añadió 1-bromo-2-metoxietano (368 mg, 2.65 mmol) a la mezcla anterior y la mezcla se agitó a r.t., durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con H₂O y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl acuoso (2 N) a pH=4. La mezcla se extrajo con EtOAc y se concentró para proporcionar el producto deseado como un aceite de color amarillo (195 mg, 74% de rendimiento). MS: 248.1 (M+ 1)⁺.

10 Etapa B: Compuesto 79. El compuesto se sintetizó a través del procedimiento general para la reacción de UGI expuesta anteriormente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.09 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.03-6.84 (m, 2H), 6.75-6.40 (m, 1H), 6.28-5.96 (m, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.71 (d, J=8.7 Hz, 3H), 3.68-3.54 (m, 2H), 3.52-3.37 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 2.73-2.30 (m, 2H), 2.25-2.00 (m, 2H). MS: 598.2 (M+1)⁺.

Ejemplo 14. Preparación de ((2S,4R)-metil 2-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclo -butilamino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)-4-(2-(dimetilamino)etoxi)pirrolidina-1-carboxilato

15 El Compuesto 104 se preparó según el siguiente esquema, usando el siguiente protocolo.



20 Etapa A: ácido (2S,4R)-2-bencil 1-metil 4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato. A una solución de ácido (2S, 4R)-4-hidroxi-1-(metoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (1.7 g, 9.0 mmol) en MeOH (18 mL) a 0 °C se le añadió una solución de Cs₂CO₃ (1.5 g, 4.5 mmol) en H₂O (12 mL). La solución se concentró y el residuo se disolvió en DMF (20 mL). Después de enfriar a 0 °C, se añadió (bromometil) benceno (8.5 g, 9.0 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó a r.t., durante la noche, y luego se sometió a partición entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (2.0 g, 80% de rendimiento). MS: 280.1 (M+1)⁺.

25 Etapa B: (2S,4R)-2-Bencil 1-metil 4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)pirolidina-1,2-dicarboxilato. Se añadió una solución de (2S,4R)-2-bencil 1-metil 4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato (2.0 g, 7.5 mmol) en THF anhidro (10 mL) a una solución de 2-bromoacetato de etilo (1.5 g, 9.0 mmol), hidruro de sodio (360 mg, 9.0 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (276 mg, 0.75 mmol) en THF (15 mL) a r.t. Después de agitar durante 1.5 h, la mezcla se trató con H₂O y se extrajo con EtOAc. (2 x 30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (1.4 g, rendimiento del 51%) como un aceite de color amarillo. MS: 366.1 (M+1)⁺.

35 Etapa C: ácido (2S,4R)-4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-1-(metoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico. Se añadió Pd/C (70 mg, 10%) a una solución de (2S,4R)-2-bencil 1-metil-4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato (700 mg, 1.9 mmol) en MeOH (8 mL). La mezcla se agitó a r.t. en atmósfera de hidrógeno durante 1 h, y luego se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (530 mg, 100% de rendimiento). MS: 276.1 (M+1)⁺.

Etapa D: (2S,4R)-Metil 2-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil) carbamoil)-4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)pirrolidina-1-carboxilato. El compuesto se sintetizó a través del procedimiento general para la reacción de UGI expuesta anteriormente.

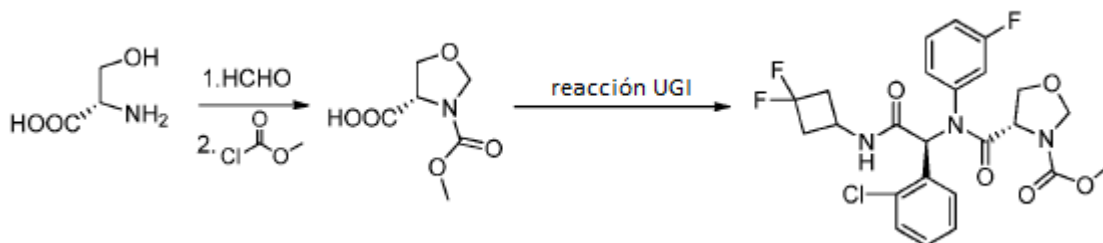
5 Etapa F: Compuesto 90. Se añadió LiBH₄ (20 mg, 0.91 mmol) a una solución de (2S,4R)-metil 2-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)-4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)pirrolidina-1-carboxilato (100 mg, 0.16 mmol) en THF anhidro (3 mL) a r.t. La mezcla se agitó durante 1.5 h, y luego se trató con agua helada. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar el producto deseado (78 mg, 84% de rendimiento) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 7.11-7.05 (m, 1H), 7.03-6.85 (m, 2H), 6.72-6.00 (m, 2H), 4.46-4.20 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.72 (d, J=8.9 Hz, 3H), 3.67-3.50 (m, 4H), 3.47-3.36 (m, 2H), 3.11-2.89 (m, 2H), 2.73-2.31 (m, 2H), 2.24-1.99 (m, 2H). MS: 584.2 (M+1)⁺.

10 Etapa G: (2S,4R)-Metil 2-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxo-etil)(3-fluorofenil)carbamoil)-4-(2-(tosiloxi)etoxi)pirrolidina-1-carboxilato. Se añadió TsCl (150 mg, 0.78 mmol) a una solución del compuesto 90 (0.39 mmol), 4-dimetilaminopiridina (24 mg, 0.20 mmol) y piridina (0.1 mL, 1.17 mmol) en DCM anhidro (5 mL). La mezcla se agitó a r.t., durante la noche, y luego se sometió a partición entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (74% de rendimiento) como un sólido de color blanco. MS: 738.2 (M+1)⁺.

15 Etapa H: Compuesto 104. Dimetilamina acuosa (1 mL) se añadió a una solución de (2S,4R)-metil 2-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)-carbamoil)-4-(2-(tosiloxi)etoxi)pirrolidina-1-carboxilato (100 mg, 0.13 mmol) en THF (1 mL). La mezcla se agitó a 90 °C en un tubo sellado durante 2 h, y luego se sometió a partición entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar el producto deseado como un sólido de color blanco (15 mg, 19% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 1H), 7.01-6.82 (m, 2H), 6.70-6.43 (m, 1H), 6.36-5.98 (m, 1H), 4.30 (m, 3H), 3.72 (d, J=6.4 Hz, 5H), 3.66-3.50 (m, 2H), 3.16-2.91 (m, 5H), 2.72-2.50 (m, 7H), 2.49-2.30 (m, 1H), 2.24-1.98 (m, 2H). MS: 611.2 (M+1)⁺.

Ejemplo 15. Preparación de (S)-metil 4-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclo-butil)amino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)oxazolidina-3-carboxilato

El compuesto 54 se preparó según el siguiente esquema, usando el siguiente protocolo.

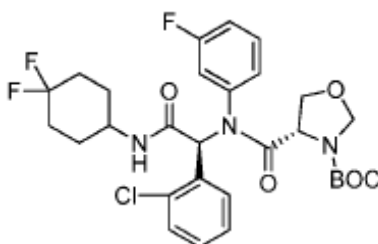


30 Etapa A: ácido (S)-3-(metoxicarbonil) oxazolidina-4-carboxílico. Se añadió formaldehído (1.8 mL, 37% en peso en agua, 19.0 mmol) a una solución de ácido (S)-2-amino-3-hidroxiopropanoico (2 g, 19.0 mmol) en una solución acuosa de NaOH (2 N, 10 mL) a 0 °C. Después de agitar a esta temperatura durante la noche, acetona (10 mL) y se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1.6 g, 19.0 mmol) a la solución, seguido de la adición gota a gota de cloroformato de metilo (3.6 g, 38.0 mmol). La mezcla se agitó a r.t., durante 4.5 h, y luego se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado como un aceite (1.7 g, 51% de rendimiento).

Etapa B: Compuesto 54. El compuesto se sintetizó a través del procedimiento general para la reacción de UGI expuesta anteriormente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (m, 2H), 7.05 (m, 5H), 6.60 (m, 2H), 5.14-4.68 (m, 2H), 4.29 (m, 2H), 4.15-3.85 (m, 2H), 3.72 (m, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.49 (m, 2H). MS: 526.1 (M+1)⁺.

40 El compuesto 43 se preparó según el esquema anterior usando el material de partida correspondiente.

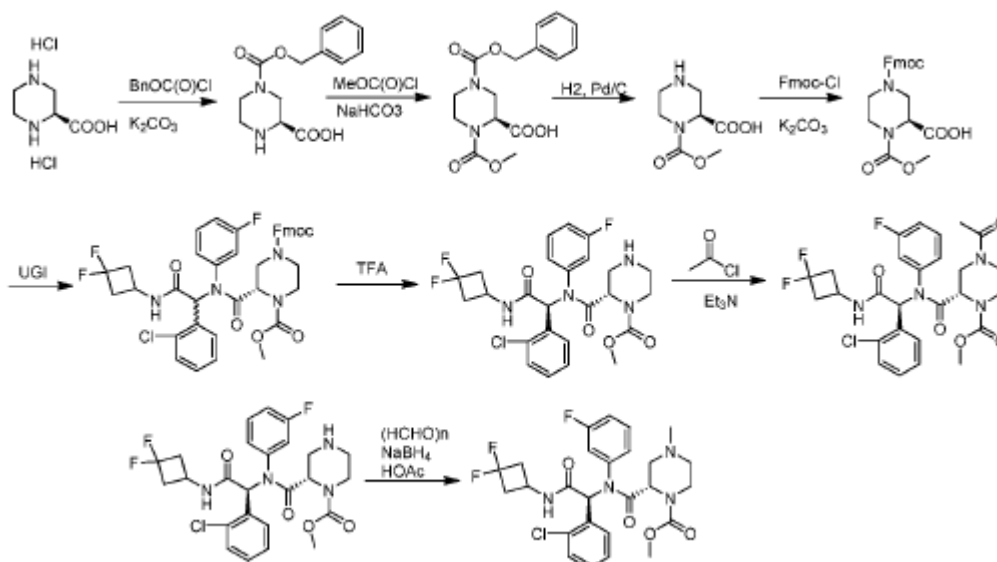
Compuesto 43



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.61 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.24-6.83 (m, 5H), 6.54 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 5.20-4.73 (m, 2H), 4.48-3.82 (m, 4H), 2.53-2.19 (m, 1H), 2.04 (m, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.55-1.43 (m, 9H). MS: 534.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

- 5 **Ejemplo 16.** Preparación de (S)-metil 4-acetil-2-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluoro-ciclobutilamino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)piperazina-1-carboxilato y (S)-metil 2-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)(3-fluoro-fenil)carbamoil)-4-metilpiperazina-1-carboxilato

Los compuestos 62, 68 y 80 se prepararon según el siguiente esquema, usando el siguiente protocolo.



- 10 Etapa A: ácido (S)-4-(benciloxicarbonil) piperazina-2-carboxílico. A una solución de diclorhidrato de ácido (S)-piperazina-2-carboxílico (2 g, 10 mmol) en H_2O (30 mL) se le añadió lentamente K_2CO_3 (1.4 g, 10 mmol), seguido de la adición de $\text{Cu}_2(\text{OH})_2\text{CO}_3$ (1.0 g, 5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo, durante 2 h. Después de enfriar a 0°C , se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de bencilo (2.8 g, 11 mmol) en tolueno (15 mL) mientras se mantenía el pH de la solución resultante en 8-10. La mezcla resultante se agitó a r.t., durante la noche y se filtró. El filtrado se concentró para dar un sólido de color azul al que se añadió agua (30 mL), seguido de la adición de HCl concentrado hasta obtener una solución clara. Se añadió Na_2S (0.8 g, 10 mmol) a la mezcla mientras se formaba un precipitado de color negro. La mezcla se agitó durante 1 h a r.t. y se filtró. El filtrado se concentró para dar un sólido de color blanco que se lavó con metanol (60 mL) para dar el producto deseado como un sólido de color blanco (2.27 g, 86% de rendimiento). MS: 265 ($\text{M}+1$) $^+$.
- 15
- 20 Etapa B: ácido (S)-4-(Benciloxicarbonil)-1-(metoxicarbonil)piperazina-2-carboxílico. El ácido (S)-4-((Benciloxi)carbonil)piperazina-2-carboxílico (1 g, 3.8 mmol) se disolvió en una mezcla de solución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 mL) y THF (5 mL). La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se añadió cloroformiato de metilo (0.76 mL, 12 mmol). La mezcla se agitó a r.t., durante 2 h, y luego se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron para dar el producto deseado como un sólido de color blanco (0.63 g, 52% de rendimiento). MS: 323 ($\text{M}+1$) $^+$.
- 25
- 30 Etapa C: ácido (S)-1-(Metoxicarbonil)piperazina-2-carboxílico. El ácido (S)-4-((Benciloxi)carbonil)-1-(metoxicarbonil)piperazina-2-carboxílico (0.63 g, 2 mmol) se disolvió en metanol (20 mL) y luego se enfrió a 0°C . Pd/C (0.3 g) y se añadió HCl concentrado (0.1 mL) a la mezcla. La reacción se agitó bajo atmósfera de H_2 a r.t., durante la noche y luego se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto deseado como un sólido de color blanco (0.4 g, 100% de rendimiento) que se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa D: ácido (S)-4-(((9H-Fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-1-(metoxicarbonil)piperazina-2-carboxílico. A una solución de ácido (S)-1-(metoxicarbonil)piperazina-2-carboxílico (0.4 g, 2 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y H₂O (10 mL) se añadió K₂CO₃ (0.8 g, 5 mmol) a 0 °C, seguido de la adición de cloroformiato de (9H-fluoren-9-il)metilo (0.76 g, 2.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t., durante la noche y luego se concentró. El residuo se extrajo con Et₂O (2 x 20 mL).
 5 La fase acuosa se acidificó con HCl concentrado a pH=2-3, y se extrajo con un solvente mixto de DCM/CH₃OH (V:V, 10:1, 3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con DCM/CH₃OH (V:V, 30:1 a 5:1) para dar el producto deseado como un sólido de color blanco (470 mg, 40% de rendimiento). MS: 411 (M+1)⁺.

Etapa E: (S)-4-(9H-fluoren-9-il)metil 1-metil 2-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluoro-ciclobutilamino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)piperazina-1,4-dicarboxilato. El compuesto base y su diastereómero se sintetizaron a través del procedimiento general para la reacción de UGI expuesta anteriormente. Los dos diastereoisómeros se purificaron mediante TLC preparativa (DCM/CH₃OH (V:V, 20:1) para dar (S)-4-(9H-fluoren-9-il)metil 1-metil 2-(((R)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluoro-ciclo-butilamino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)piperazina-1,4-dicarboxilato (170 mg, 21% de rendimiento) y su isómero (S)-4-(9H-fluoren-9-il)metil 1-metil 2-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluoro -
 10 ciclo-butilamino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)piperazina-1,4-dicarboxilato (200 mg, 21% de rendimiento). MS: 761 (M+1)⁺.

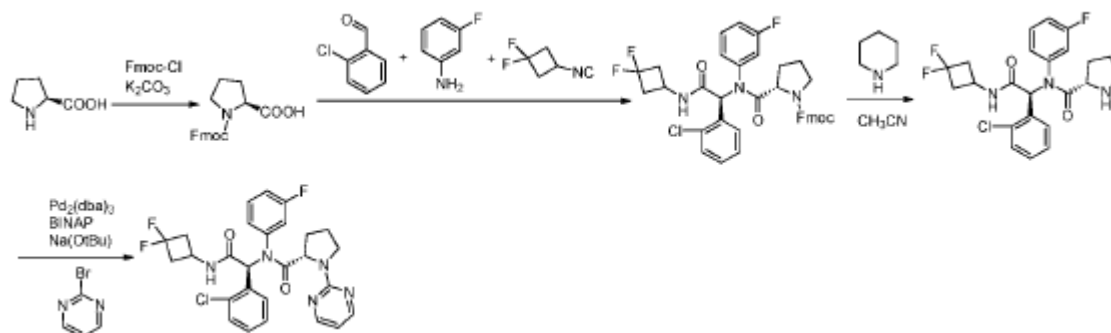
Etapa F: (S)-Metil 2-(((R)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-(3-fluorofenil) carbamoil)piperazina-1-carboxilato. A una solución de (S)-4-(9H-fluoren-9-il)-metil 1-metil 2-(N-((R)-(3,3-difluorociclobutilcarbamoil) (2-clorofenil)metil)-N-(3-fluorofenil)-carbamoil) piperazina-1,4-dicarboxilato (170 mg, 0.23 mmol) en CH₃CN (3 mL) se le añadió piperidina (0.6 mL). La mezcla resultante se agitó a r.t., durante 10 minutos, y luego se concentró a 20 °C. El residuo se purificó por TLC preparativa usando DCM/CH₃OH/NH₃.H₂O (V:V: V, 20:1:0.01) como eluyente para dar el compuesto deseado (0.1 g, 78% de rendimiento). MS: 539 (M+1)⁺. Se preparó (S)-Metil 2-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-(3-fluorofenil)carbamoil)piperazina-1-carboxilato en el mismo procedimiento que el descrito anteriormente (Compuesto 62) (80 mg, 57% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.80-2.41 (m, 6H), 2.98-2.95 (m, 2H), 3.34-3.31(m, 1H), 3.73-3.53(m, 4H), 4.31 (bs, 1H), 4.66-4.51(m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.98-6.88 (m, 4H), 7.33-7.28 (m, 4H). MS: 539 (M+1)⁺.
 20
 25

Etapa G: (S)-Metil 4-acetil-2-(((R)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)piperazina-1-carboxilato (Compuesto 67). A una solución de (S)-metil 2-(N-((R)-(3,3-difluorociclobutilcarbamoil)(2-clorofenil)metil)-N-(3-fluoro-fenil)carbamoil)piperazina-1-carboxilato (40 mg, 0.074 mmol) en CH₃CN (5 mL) se le añadió Et₃N (0.02 mL, 0.15 mmol) seguido de cloruro de acetilo (0.01 mL, 0.112 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a r.t., durante 30 min y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa usando DCM/CH₃OH/NH₃ acuoso (V:V: V, 20:1:0.01) como eluyente para dar el compuesto deseado (20 mg, 46% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.28 (m, 3H), 7.16-7.12 (m, 2H), 7.01-7.00 (m, 2H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.72-6.68 (m,1H), 4.68 (m, 1H), 4.35-4.34 (m, 1H), 3.76-3.66 (m, 4H), 3.02-2.88 (m, 3H), 2.74-2.39 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (m, 2H). MS: 581(M+1)⁺. (S)-Metil 4-acetil-2-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil) (3-fluorofenil) carbamoil)piperazina-1-carboxilato (Compuesto 68) se preparó mediante el mismo procedimiento (20 mg, 46% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.01-7.31 (m, 4H), 7.15-6.85 (m, 4H), 6.67-6.65 (d, 1H), 4.61-4.51 (m, 2H), 3.98-3.77 (m, 5H), 3.33-3.23 (m, 2H), 3.06-2.62 (m, 4H), 2.19 (s, 3H). MS: 581(M+1)⁺.
 30
 35

Etapa H. (S)-Metil 2-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-(3-fluorofenil) carbamoil)-4-metilpiperazina-1-carboxilato (Compuesto 80). A una solución de (S)-metil 2-(N-((S)-(3,3-difluorociclobutilcarbamoil)(2-clorofenil)metil)-N-(3-fluorofenil)carbamoil)piperazina-1-carboxilato (20 mg, 0.04 mmol) en CH₃OH (5 mL) se le añadió paraformaldehído (20 mg, 0.2 mmol), seguido de HOAc (0.1 mL). La mezcla de reacción se agitó a r.t. bajo la atmósfera de N₂ durante 3 h y luego se añadió NaBH₄ (10 mg, 0.08 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa usando DCM/CH₃OH (V:V, 5:1) como eluyente para dar el compuesto deseado (8 mg, 36% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.28 (m, 3H), 7.16-7.12 (m, 2H), 7.01-7.00 (m, 2H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.76 (s,3H), 3.02-2.29 (m, 8H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (m,2H). MS: 553 (M+1)⁺.
 40
 45

Ejemplo 17. Preparación de (2S)-N-((S)-(3,3-difluorociclobutilcarbamoil)(2-clorofenil) metil)-N-(3-fluorofenil)-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida
 50

El compuesto 69 se preparó según el siguiente esquema, usando el siguiente protocolo.



5 Etapa A: ácido (S)-1-(((9H-Fluoren-9-il)metoxi)carbonil)pirrolidina-2-carboxílico. A una solución del ácido (S)-pirrolidina-2-carboxílico (1 g, 8.7 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y H₂O (15 mL) se le añadió K₂CO₃ (3.24 g, 23 mmol) seguido de (9H-fluoren-9-il) cloroformiato de metilo (2.3 g, 8.3 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a r.t., durante la noche y tratada por H₂O (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con Et₂O (2 x 20 mL). La fase acuosa se acidificó con HCl acuoso (1 M) a pH=2-3, y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar el producto deseado como un sólido de color blanco (2.8 g, 95% de rendimiento). MS: 338 (M+1)⁺.

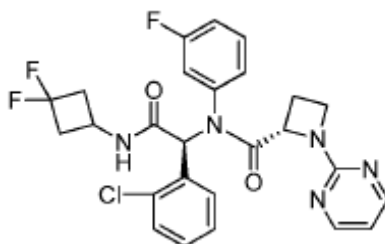
10 Etapa B: (S)-(9H-Fluoren-9-il)metil 2-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutil-amino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato. 2-clorobenzaldehído (230 mg, 1.5 mmol), 3-fluorobencenamina (180 mg, 1.5 mmol), ácido (S)-1-(((9H-fluoren-9-il)-metoxi)-carbonil) pirrolidina-2-carboxílico (500 mg, 1.5 mmol) y 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano (360 mg, 3.0 mmol) en MeOH (4 mL) se usaron para la reacción de UGI y los dos isómeros se purificaron por cromatografía en columna eluyendo con DCM/acetona (V:V, 150:1 a 30:1), luego con DCM/EtOAc (V:V, 1:1) para dar el (S)-(9H-fluoren-9-il)metil-2-(((R)-1-(2-cloro-fenil)-2-(3,3-difluoro-ciclobutilamino)-2-oxo-etil)(3-fluorofenil)carbamoil)pirrolidina -1-carboxilato (350 mg, 33% de rendimiento) y (S)-(9H-fluoren-9-il)metil-2-(((S)-1-(2-cloro-fenil)-2-(3,3-difluorociclo-butilamino)-2-oxo-etil)(3-fluorofenil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato (370 mg, 33% de rendimiento). MS: 688(M+1)⁺.

20 Etapa C: (S)-N-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil) pirrolidina-2-carboxamida. A una solución de (S)-(9H-fluoren-9-il)metil 2-(N-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluoro-ciclobutilcarbamoil)(2-clorofenil)metil)-N-(3-fluorofenil) carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato (370 mg, 0.53 mmol) en CH₃CN (5 mL) se le añadió gota a gota piperidina (1 mL). La mezcla se agitó a 40°C, durante la noche y se trató con H₂O (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron para dar el producto deseado (145 mg, 57% de rendimiento). MS: 466 (M+1)⁺.

25 Etapa D: Compuesto 69. Una mezcla de (2S)-N-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilcarbamoil)-(2-clorofenil)-metil)-N-(3-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxamida (40 mg, 0.08 mmol), 2-bromo-pirimidina (100 mg, 0.5 mmol), Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0.008 mmol), BINAP (10 mg, 0.012 mmol), NaOtBu (24 mg, 0.2 mmol) en tolueno (10 mL) se agitó a 100 °C bajo la atmósfera de N₂ durante la noche. La mezcla se filtró, se lavó con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por TLC preparativa usando éter de petróleo/EtOAc (V:V, 3:2) y luego DCM/acetona (V:V, 30:1) como eluyente para dar el compuesto deseado. (10 mg, 23% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.30-8.29 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 3H), 7.30-6.94 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.50-6.48 (t, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.20-6.18 (m, 1H), 4.41-4.38 (m, 1H), 4.30-4.30 (m, 1H), 3.77-3.64 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 2H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 2H). MS: 544 (M+1)⁺.

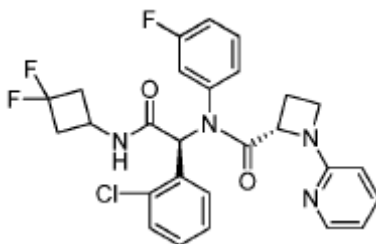
Los siguientes compuestos se prepararon según el esquema anterior usando el material de partida correspondiente.

Compuesto 102



35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.23 (s, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.11 (s, 5H), 6.47 (s, 3H), 4.77 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.30 (d, J=110.8 Hz, 4H). MS: 530.2 (M+1)⁺.

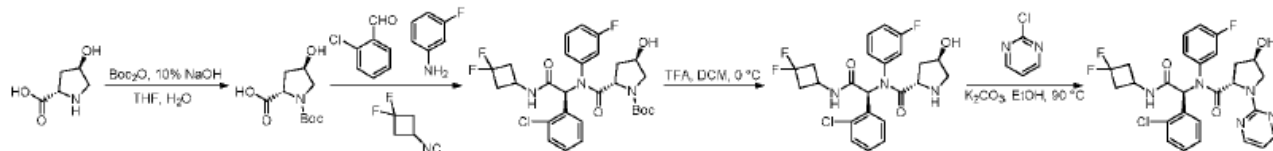
Compuesto 105



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.98 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=14.8$, 7.2 Hz, 5H), 7.02 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.47 (m, 2H), 6.24 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.64 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.36-4.23 (m, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.74 (q, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.04-2.78 (m, 2H), 2.73-2.28 (m, 3H), 1.95 (m, 2H). MS: 529.2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 18. Preparación de (2S,4R)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutil-amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida

El compuesto 100 se preparó según el siguiente esquema, usando el siguiente protocolo.



10 Etapa A: ácido (2S,4R)-1-(tert-Butoxicarbonil)-4-hidroxi-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutil-amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida. A una mezcla de ácido (2S,4R)-4-hidroxi-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutil-amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida (2.5 g, 19 mmol) y NaOH acuoso al 10% (8.0 mL) en 38 mL de una mezcla de THF/ H_2O (V:V, 2:1) se trató primero con y luego con Boc_2O (6.0 g, 28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t., durante la noche y luego se eliminó el THF a vacío. El residuo se ajustó a pH=2 mediante la adición de KHSO_4 acuoso al 10% y luego se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y luego se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó a vacío para dar el producto en bruto en forma de un jarabe que se usó sin purificación adicional (4.2 g, 95% de rendimiento).

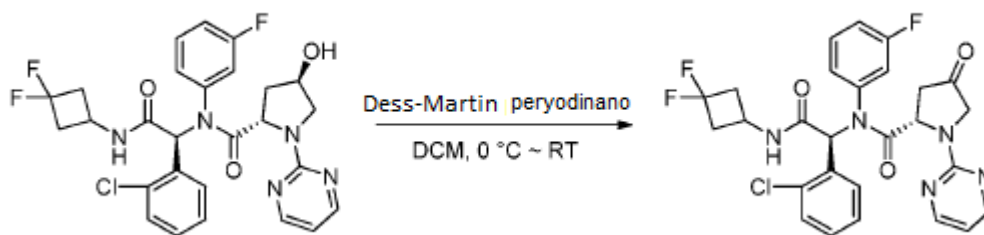
15 Etapa B: (2S,4R)-tert-butil 2-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutil-amino)-2-oxo-etil)(3-fluorofenil)carbamoyl)-4-hidroxi-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato. 2-clorobenzaldehído (598 mg, 4.27 mmol), 3-fluoroanilina (474 mg, 4.27 mmol), ácido (2S,4R)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-hidroxi-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutil-amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida (987 mg, 4.27 mmol) y 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano (500 mg, 4.27 mmol) se usaron para la reacción de Ugi y los diastereoisómeros se purificaron por cromatografía en columna usando DCM/MeOH (V:V, 30:1) como eluyente para proporcionar el (2S,4R)-tert-butil 2-(((R)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutil-amino)-2-oxo-etil)(3-fluorofenil)carbamoyl)-4-hidroxi-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato como un sólido de color blanco (1.0 g, 80% de rendimiento). MS: 582.2 ($\text{M}+1$) $^+$.

25 Etapa C: (2S,4R)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutil-amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida. A una solución de (2S,4R)-tert-butil 2-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutil-amino)-2-oxo-etil)(3-fluorofenil)carbamoyl)-4-hidroxi-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (100 mg, 0.172 mmol) en DCM (3 mL) se le añadió TFA (1 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C, durante 1 h y se trató con NaHCO_3 saturado hasta pH=7. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar el producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa (80 mg, 96% de rendimiento). MS: 482.2 ($\text{M}+1$) $^+$.

30 Etapa D: Compuesto 100. A una solución de 2-cloropirimidina (18 mg, 0.158 mmol) y (2S,4R)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutil-amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida (70 mg, 0.146 mmol) en EtOH (2 mL) se le añadió K_2CO_3 (42 mg, 0.304 mmol). El recipiente de reacción se selló y se irradió con microondas a 90 °C, durante 10 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (10 mL) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM/MeOH (V:V, 20:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado como un sólido de color blanco (15 mg, 19% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8.44-8.32 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.49-7.26 (m, 2H), 7.25-7.00 (m, 3H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.70-6.63 (m, 1H), 6.56-6.48 (m, 1H), 4.65-4.47 (m, 2H), 4.29-4.16 (m, 1H), 3.85-3.68 (m, 2H), 3.01-2.85 (m, 2H), 2.66-2.38 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H). MS: 560.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

35 **Ejemplo 19.** Preparación de (2S,4R)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutil-amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida

El compuesto 107 se preparó según el siguiente esquema, usando el siguiente protocolo.

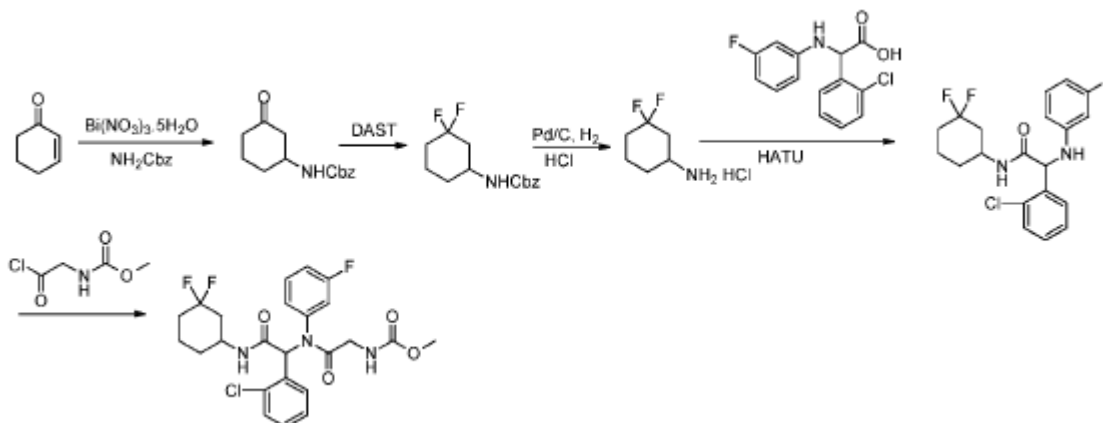


5 Etapa A: a una solución agitada de (2S,4R)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutil-amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida (40 mg, 0.071 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió reactivo de Dess-Martin (46 mg, 0.108 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a r.t., durante la noche y luego se trata con agua (10 mL). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 mL), se lavó con agua (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado como un sólido de color blanco (15 mg, 37% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8.47 (s, 2H), 7.72-7.61 (m, 1H), 7.45-7.31 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 2H), 7.12-6.90 (m, 4H), 6.81 (t, J=4.6 Hz, 1H), 6.47 (m, 1H), 5.00-4.96 (m, 1H), 4.30-4.17 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.84-2.64 (m, 2H), 2.63-2.34 (m, 3H), 2.31-2.09 (m, 1H); MS: 558.1 (M+1)⁺.

10

Ejemplo 20. Preparación de 2-((1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclohexilamino)-2-oxoetil) (3-fluorofenil)amino)-2-oxoetilcarbamato de metilo

Los compuestos 94 y 95 se prepararon según el siguiente esquema, usando el siguiente protocolo.



15 Etapa A: éster bencílico del ácido (3-oxo-ciclohexil)-carbámico. Se añadió nitrato de bismuto pentahidratado (1.52 g, 3.13 mmol) a una mezcla de carbamato de bencilo (4.73 g, 31.3 mmol) y ciclohex-2-enona (3.0 mL, 31.3 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL), y el jarabe resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando éter de petróleo/EtOAc (V:V, 3:1) como eluyente para proporcionar el compuesto base en forma de una goma de color amarillo pálido (5.35 g, 69% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7.46-7.31 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.72 (m, 2H). MS: 248.1 (M+1)⁺.

20

25 Etapa B: 3,3-difluorociclohexilcarbamato de bencilo. A una solución de éster bencílico del ácido (3-oxo-ciclohexil)-carbámico (0.25 g, 1 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) a 0 °C bajo la atmósfera de nitrógeno se añadió DAST (0.37 mL, 2 mmol) gota a gota. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche y se trató con NaHCO₃ saturado (5 mL). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado como un sólido de color blanco (110 mg, 40.7% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.52-7.31 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.05-1.40 (m, 6H). MS: 270.1 (M+1)⁺.

30 Etapa C: Clorhidrato de 3,3-difluorociclohexanamina. Una solución de 3,3-difluorociclohexilcarbamato de bencilo (1.42 g, 5.28 mmol) y Pd/C (10%, 0.3 g) en MeOH (40 mL) se agitó bajo la atmósfera de H₂ durante la noche. La

reacción se filtró a través de la almohadilla de Celite y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar el producto deseado que se usó directamente sin purificación adicional (0.87 g, 95% de rendimiento). MS: 136.1 (M+1)⁺.

5 Etapa D: 2-(2-clorofenil)-N-(3,3-difluorociclohexil)-2-(3-fluorofenilamino)-acetamida. A una solución de ácido (3-fluoro-fenilamino)-fenil-acético (0.87 g, 5.60 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió HATU (3.88 g, 10.2 mmol), DIPEA (2.53 mL, 15.3 mmol) y clorhidrato de 3, 3-difluoro-ciclohexilamina (0.87 g, 5.09 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó a r.t., durante la noche y se trató con 30 mL de agua. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna para dar el producto deseado como un sólido de color blanco (1.2 g, 97% de rendimiento, 10 mezcla de epímeros). MS: 397.1 (M+1)⁺.

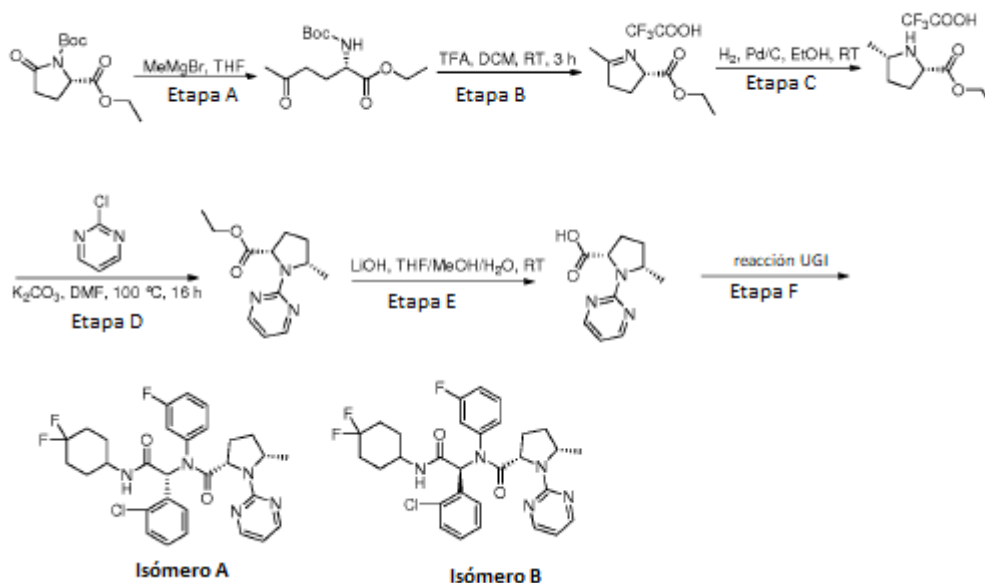
Etapa E: 2-((1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclohexilamino)-2-oxoetil) (3-fluorofenil) amino)-2-oxoetilcarbamato de metilo.

15 A una suspensión del ácido 2-(metoxicarbonilamino) acético (300 mg, 2.26 mmol) en DCM (4 mL) se le añadió cloruro de oxalilo gota a gota a 0 °C con una gota de DMF. La mezcla se dejó calentar entonces a r.t. y se agitó durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se usó directamente sin purificación adicional.

20 Una mezcla de 2-(2-clorofenil)-N-(3,3-difluorociclohexil)-2-(3-fluorofenilamino) acetamida (300 mg, 0.756 mmol) y 2-cloro-2-oxoetilcarbamato de metilo (230 mg, 1.51 mmol) en tolueno (4 mL) se calentaron a 100 °C, durante 2 horas. La mezcla resultante se enfrió y se diluyó con DCM (30 mL) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado como un sólido de color blanco (isómero A: 50 mg, 13% de rendimiento; isómero B: 40 mg, 10% de rendimiento). MS: 512,1 (M+ 1)⁺. Isómero A: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 6.98 (d, J=29.8 Hz, 3H), 6.42 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 1H), 1.91-1.58 (m, 6H).

25 Isómero B: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.02 (d, J=4.1 Hz, 2H), 6.94 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.33- 2.22 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.88-1.53 (m, 6H).

30 **Ejemplo 21:** (2S,5S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-(4,4-difluorociclohexilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-metil-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida (Compuesto 110) y (2S,5S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-(4,4-difluorociclohexilamino)-2-oxo etil)-N-(3-fluorofenil)-5-metil-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida (Compuesto 111)



35 Etapa A. (S)-etil 2-((tert-butoxicarbonil)amino)-5-oxohexanoato de etilo. A una solución de (S) -1-terc-butil-2-etil-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato (4.0 g, 15.6 mmol) en THF (40 mL) se le añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio (1 M, 16 mL) en THF a -40 ° C. La mezcla resultante se agitó a una temperatura de -40 ° C a -20 ° C durante 3 horas y luego a 0 ° C durante la noche. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y luego se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 mL) y

salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1) para proporcionar el producto deseado (2.7 g, 64% de rendimiento).

5 Etapa B: sal de (S)-etil-5-metil-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato 2,2,2-trifluoro acetato. A una solución de (S)-etil-2-(tert-butoxicarbonilamino)-5-oxohexanoato (2.7 g, 9.9 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió TFA (10 mL). La mezcla resultante se agitó a r.t., durante 3 h. El solvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto en bruto (2.66 g, rendimiento cuantitativo) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Etapa C: sal de (2S,5S)-etil 5-metilpirrolidina-2-carboxilato 2,2,2-trifluoro acetato. A una solución de (S)-etil-5-metil-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato, 2,2,2-trifluoroacetato (2.66 g, 9.89 mmol) en EtOH (30 mL) se le añadió Pd/C (10%, 0.3 g). La mezcla se purgó con H₂ tres veces y luego se agitó a r.t. en atmósfera de H₂ durante la noche. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado (1.6 g, 60% de rendimiento) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Etapa D: (2S,5S)-etil 5-metil-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxilato. A una solución de (2S,5S)-etil 5-metilpirrolidina-2-carboxilato 2,2,2-trifluoroacetato (1.6 g, 5.9 mmol) en DMF (20 mL) se le añadió K₂CO₃ (2.4 g, 17.4 mmol). La reacción se agitó a r.t., durante 10 minutos, seguido de la adición de 2-cloropirimidina (1.0 g, 8.8 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C, durante la noche y luego se inactivó con agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron en secuencia con agua (3 x 30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH=30/1) para proporcionar el producto deseado (800 mg, 57% de rendimiento).

25 Etapa E: ácido (2S,5S)-5-metil-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico. A una solución de (2S,5S)-etil 5-metil-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxilato (750 mg, 3.19 mmol) en THF/MeOH/H₂O (1/1/1, 10 mL) se le añadió LiOH (153 mg, 6.38 mmol). La mezcla resultante se agitó a r.t., durante 2 horas y luego se acidificó con HCl 1 N para ajustar al pH=2. La mezcla se extrajo con DCM (5 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron para dar el producto deseado (400 mg, 60% de rendimiento) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

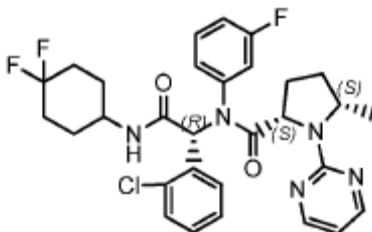
Etapa F: (2S,5S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-(4,4-difluorociclohexilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-metil-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida y (2S,5S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-(4,4-difluorociclohexilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-metil-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida.

30 Procedimientos generales para la reacción de UGI:

Una mezcla de aldehído (3.5 mmol) y anilina (3.5 mmol) en MeOH (8 mL) se agitó a r.t., durante 30 minutos. Luego se añadió ácido (3.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos, seguido de la adición de isocianuro (3.5 mmol). La mezcla resultante se agitó luego a temperatura ambiente durante la noche y se inactivó con H₂O. La mezcla resultante se sometió a partición entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando DCM/MeOH como eluyente para proporcionar el producto deseado.

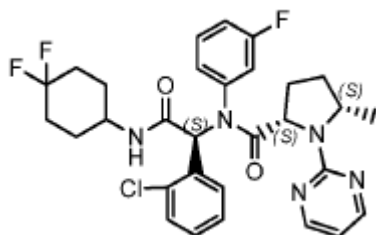
Los siguientes análogos se sintetizaron mediante el procedimiento expuesto en este documento, usando el aldehído, amina, ácido carboxílico, isocianuro apropiados y usando los reactivos y solventes expuestos en este documento, y se purificaron mediante diversos métodos estándar.

40 Compuesto 110: (2S,5S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-(4,4-difluorociclohexilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-metil-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida



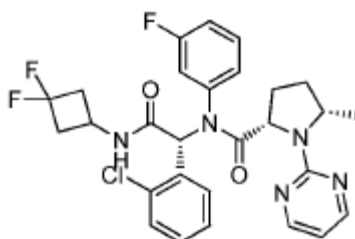
45 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (d, J=4.8 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.26-6.78 (m, 6H), 6.55 (d, J=5.9 Hz, 1H), 6.52-6.47 (m, 1H), 6.01-5.88 (m, 1H), 4.41-4.25 (m, 2H), 4.05-3.90 (m, 1H), 2.26-1.68 (m, 11H), 1.64-1.42 (m, 2H), 1.39 (d, J=8.4 Hz, 3H). MS: 586.3 (M+1)⁺.

Compuesto 111: (2S,5S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-(4,4-difluorociclohexilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-metil-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida.



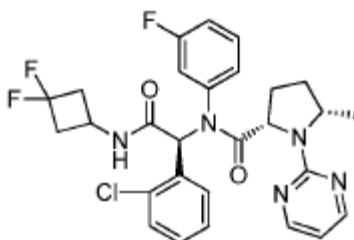
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.32 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.36 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.00 (m, 6H), 6.50 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.45-4.26 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 2.32-1.81 (m, 12H), 1.43 (m, 4H). MS: 586.3 (M+1)⁺.

5 Compuesto 112: (2S,5S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-metil-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida



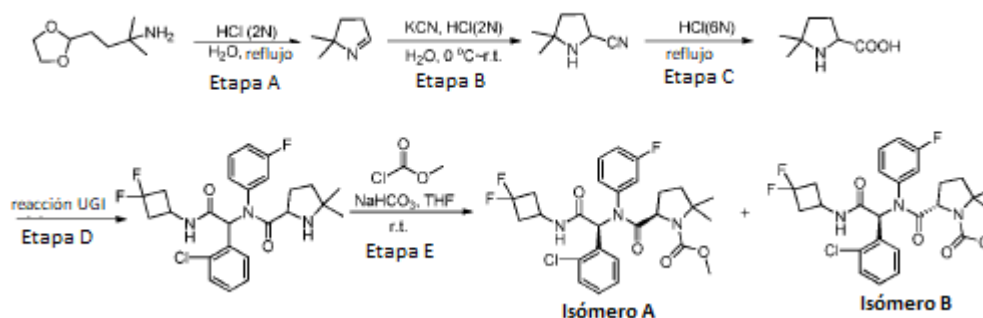
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.32 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.55-7.34 (m, 1H), 7.18 -6.73 (m, 6H), 6.55 (s, 1H), 6.51 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.47-6.38 (m, 1H), 4.48-4.19 (m, 3H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.63-2.28 (m, 2H), 2.26-1.83 (m, 4H), 1.35 (d, $J=6.4$ Hz, 3H). MS: 558.2 (M+1)⁺.

10 Compuesto 113: (2S,5S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-metil-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida



15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.33 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.20-6.82 (m, 6H), 6.65 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.53 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.31 (m, 3H), 3.10-2.97 (m, 2H), 2.61-2.29 (m, 2H), 2.23-1.85 (m, 4H), 1.27 (d, $J=3.3$ Hz, 3H). MS: 558.2 (M+1)⁺.

Ejemplo 22: (R)-metil 5-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil) carbamoil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato (Compuesto 114) y (S)-metil 5-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato (Compuesto 115)



Etapa A. Síntesis de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirrol. Se disolvió 3-[1,3]Dioxolan-2-il-1,1-dimetil-propylamine (4.8 g, 30 mmol) en agua caliente (20 mL). La solución resultante se ajustó con HCl 2 N a pH=3 y luego se calentó a reflujo, durante 30 min. La mezcla se neutralizó con solución acuosa 6 N de KOH y se extrajo con cloroformo (4 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado (1.37 g, 47% de rendimiento) como un aceite acre claro. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7.38 (s, 1 H), 2.57 (t, J=8.0 Hz, 2H), 1.60 (t, J=8.0 Hz, 2H), 1.21 (s, 2H).

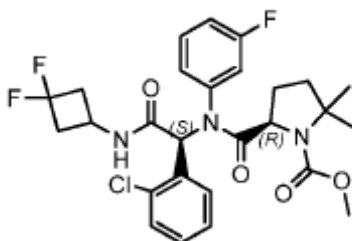
Etapa B. Síntesis de 5,5-dimetilpirrolidina-2-carbonitrilo. A una solución de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirrol (1.2 g, 12.2 mmol) en agua (70 mL) a 0 °C se le añadió KCN (1.6 g, 24.4 mmol). La solución se acidificó con una solución de HCl 2 N a pH=6. Después de agitar a 0 °C, durante 3 h, la solución se neutralizó con una solución de NaOH 2 N y se extrajo con cloroformo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado (0.67 g, 45% de rendimiento) como un aceite de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 4.10-4.00 (m, 1 H), 2.30-2.17 (m, 2 H), 1.86-1.80 (m, 1 H), 1.71-1.60 (m, 2 H), 1.29 (s, 3H), 1.15 (s, 3H).

Etapa C. Ácido 5,5-dimetilpirrolidina-2-carboxílico. Se disolvió 5,5-dimetil-pirrolidina-2-carbonitrilo (0.67 g, 5.4 mmol) en HCl 6N. La mezcla se calentó a reflujo, durante la noche y luego se concentró a alto vacío. El residuo se precipitó con Et₂O para dar el producto deseado (0.66 g, 86%). MS: 144 (M⁺+1).

Etapa D. N-(1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5,5-dimetilpirrolidina-2-carboxamida. Lo mismo que el procedimiento general para la reacción de UGI expuesta anteriormente.

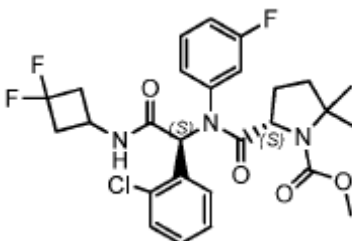
Etapa E. (R)-metil 5-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxo-etil)(3-fluorofenil) carbamoil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato y (S)-metil 5-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil) amino)-2-oxo-etil)(3-fluorofenil)carbamoil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato. A una solución de N-(1-(2-cloro fenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluoro -fenil)-5,5-dimetilpirrolidina-2-carboxamida (20 mg, 0.04 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C, se le añadió lentamente carbonocloridato de metilo (0.5 mL) y NaHCO₃ saturado acuoso. La mezcla de reacción se agitó a r.t., durante la noche y luego se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se concentraron a alto vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar los dos isómeros deseados.

Compuesto 114: (R)-metil 5-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxo-eth-il)(3-fluorofenil)carbamoil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato (isómero A)



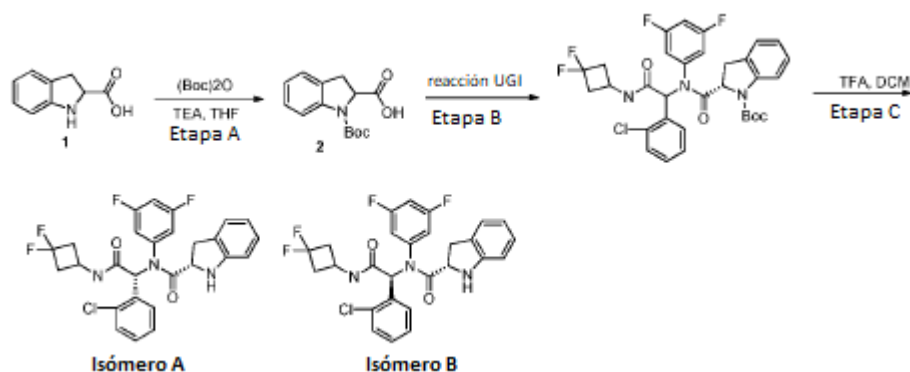
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8.35 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.15-7.00 (m, 1H), 6.90-6.84 (m, 3H), 6.80-6.75 (m, 1H), 6.35-6.22 (m, 1H), 4.49-4.42 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.20-2.85 (m, 3H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.20-1.90 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.30 (s, 3H). MS: 552 (M⁺+1).

Compuesto 115: (S)-metil 5-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxo-etil)(3-fluorofenil) carbamoil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato (isómero B)



¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7.69 (s, 1H), 7.40-7.10 (m, 3H), 7.00-6.80 (m, 3H), 6.75-6.55 (m, 1H), 6.40-6.20 (m, 1H), 4.40-4.20 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.63-2.25 (m, 2H), 2.20-1.95 (m, 1H), 1.90-1.60 (m, 4H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.28 (s, 3H). MS: 552 (M⁺+1).

Ejemplo 23: (S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxo etil)-N-(3,5-difluorofenil) indolina-2-carboxamida (Compuesto 117) y (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3,5-difluorofenil)indolina-2-carboxamida (Compuesto 118)

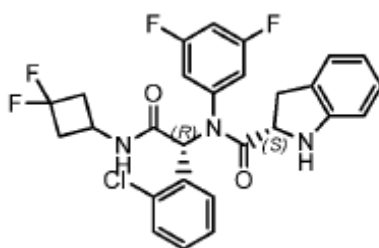


5 Etapa A: ácido 1-(tert-butoxicarbonil) indolina-2-carboxílico. A una solución de ácido indolina-2-carboxílico (1 g, 6.1 mmol) en THF (10 mL) se le añadió TEA (2.6 mL, 18.3 mmol) y (Boc)₂O (2.8 mL, 12.3 mmol). La mezcla se agitó a r.t., durante la noche y luego se concentra bajo alto vacío. El residuo se disolvió en NaOH 1 N (20 mL) y se lavó con éter (2 x 10 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con éter (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar el producto deseado (1.3 g, 80.6% de rendimiento) como un sólido de color blanco. MS: 264,1 (M+1)⁺.

Etapa B: (2S)-tert-butil 2-((1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil) amino)-2-oxoetil) (3,5-difluorofenil) carbamoil) indolina-1-carboxilato. Lo mismo que el procedimiento general para la reacción de UGI expuesta anteriormente.

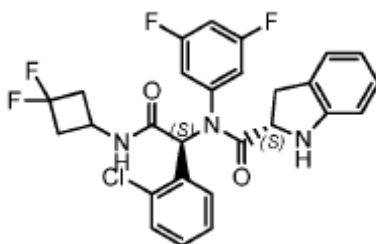
15 Etapa C: (S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxo-etil)-N-(3,5-difluorofenil) indolina-2-carboxamida y (S)-N-((S)-1-(2-cloro fenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3,5-difluorofenil)indolina-2-carboxamida. A una solución de (2S)-tert-butil-2-((1-(2-clorofenil)-2-((3,3 -difluorociclobutil) amino)-2-oxoetil)-(3,5-difluorofenil)carbamoil)indolina-1- carboxilato (500 mg, 0.8 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió TFA (3 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a r.t., durante 40 minutos y luego se concentró a alto vacío. El residuo se disolvió en DCM (5 mL) y se añadió gota a gota TEA para ajustar el pH=6. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con PE/EtOAc (10:1 a 6:1) para dar los dos isómeros deseados como un sólido de color blanco.

Compuesto 117: (S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxo-etil)-N-(3,5-difluorofenil) indolina-2-carboxamida (Isómero A):



25 (80 mg, 19.0% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (t, J=6.9 Hz, 2H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.11-6.93 (m, 7H), 6.76-6.62 (m, 4H), 6.58-6.44 (m, 5H), 4.68 (s, 2H), 4.38 (dd, J=10.6, 6.6 Hz, 2H), 4.19 (s, 4H), 3.28-3.22 (m, 2H), 2.97-2.82 (m, 5H), 2.47-2.15 (m, 4H). MS: 532.1 (M+1)⁺.

Compuesto 118: (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxo-etil)-N-(3,5-difluorofenil) indolina-2-carboxamida (Isómero B):

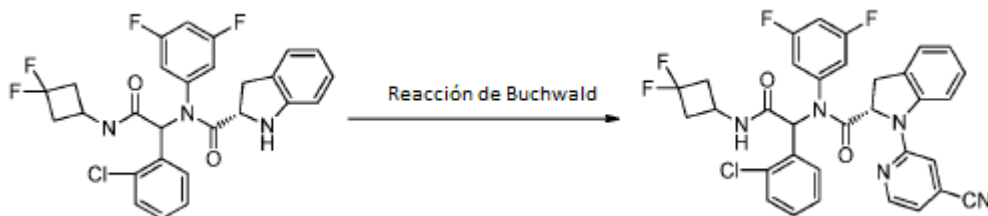


(85 mg, 20.2% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.11-6.92 (m, 4H), 6.75-6.57 (m, 3H), 6.41-6.26 (m, 2H), 4.32 (dd, $J=10.3, 6.6$ Hz, 2H), 3.23-3.18 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 3H), 2.60-2.30 (m, 2H). MS: 532.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

- 5 **Ejemplo 24:** (2S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil) amino)-2-oxo etil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil) indolina-2-carboxamida (Compuesto 119) Procedimientos generales para la reacción de Buchwald:

Una mezcla de amina (0.30 mmol), bromuro de arilo (0.30 mmol), Cs_2CO_3 (129 mg, 0.39 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18 mg, 0.02 mmol) y Xant-Phos (9.4 mg, 0.02 mmol).) en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 80°C, durante la noche. Después de la filtración, el filtrado se concentró a alto vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa para dar los productos deseados.

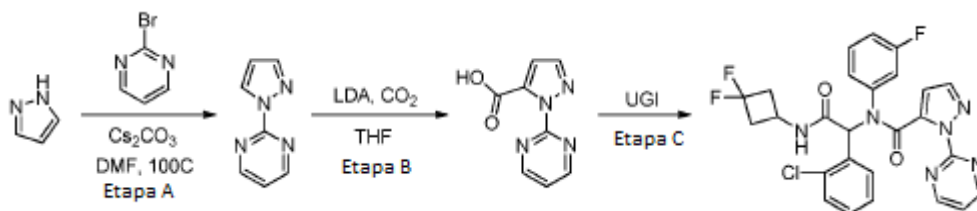
10



El producto se preparó siguiendo el procedimiento general para la reacción de Buchwald expuesto anteriormente. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.51-8.45 (m, 1H), 7.72-7.52 (m, 1H), 7.48-7.29 (m, 3H), 7.26-6.77 (m, 7H), 6.75-6.61 (m, 1H), 6.46-6.20 (m, 1H), 6.14-6.11 (m, 1H), 5.04-4.88 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.35-3.08 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.31 (s, 2H). MS: 634.2 ($\text{M}+1$) $^+$.

15

- Ejemplo 25:** N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-1-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 116)



20 Etapa A: 2-(1H-pirazol-1-il) pirimidina. Una mezcla de 1H-pirazol (1.7 g, 25.3 mmol), 2-bromopirimidina (4.0 g, 25.3 mmol), Cs_2CO_3 (8.2 g, 25.3 mmol) en DMF (40 mL) se agitó a 100 °C, durante la noche. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a r.t. y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con DCM/isopropanol (3:1, 3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para dar el producto deseado (3.5 g, 94.6% de rendimiento) como un sólido de color naranja.

25 Etapa B: ácido 1-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico. A una mezcla de 2-(1H-pirazol-1-il) pirimidina (400 mg, 2.7 mmol) y THF (10 mL) se añadió gota a gota una solución de LDA (2.0 N, 1.7 mL) en hexano/THF/etilbenceno a -78 °C, durante 10 min. Luego se añadió exceso de hielo seco en la solución anterior a esa temperatura. La mezcla resultante se dejó calentar lentamente a r.t. y luego se agitó durante otros 30 min. La mezcla se sometió a partición entre agua y éter. La capa acuosa se acidificó con una solución de HCl 2 N a pH=3 y luego se extrajo con metil tert-butil éter (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y luego se concentraron para obtener el producto deseado (250 mg, 48.0% de rendimiento) como un sólido de color blanco.

30

Etapa C: N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil) amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-1-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida. Lo mismo que el procedimiento general para la reacción de UGI expuesta anteriormente. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.79 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.18 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.11-6.96

(m, 3H), 6.90-6.84 (m, 1H), 6.68 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.40 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J=1.6 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.09-2.93 (m, 2H), 2.61-2.37 (m, 2H). MS: 541.1 (M+1)⁺.

Ejemplo A: Ensayos in vitro para inhibidores de IDH1m (R132H o R132C)

5 Se preparó un compuesto de ensayo como un stock 10 mM en DMSO y se diluyó a una concentración final de 50X en DMSO, para una mezcla de reacción de 50 µl. La actividad de la enzima IDH que convierte el alfa-cetoglutarato en ácido 2-hidroxi-glutámico se mide usando un ensayo de agotamiento de NADPH. En el ensayo, el cofactor restante se mide al final de la reacción con la adición de un exceso catalítico de diaforasa y resazurina, para generar una señal fluorescente en proporción a la cantidad de NADPH restante. La enzima homodímera IDH1-R132 se diluyó a 0.125 µg/ml en 40 µl de solución reguladora de ensayo (NaCl 150 mM, Tris- Cl 20 mM, pH 7.5, MgCl₂ 10 mM, BSA al 0.05%, b-mercaptoetanol 2 mM); se añade 1 µl de la dilución del compuesto de prueba en DMSO y la mezcla se incuba durante 60 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inicia con la adición de 10 µl de la mezcla de sustrato (20 µl de NADPH, alfa-cetoglutarato 5 mM, en solución reguladora de ensayo) y la mezcla se incuba durante 90 minutos a temperatura ambiente. La reacción se termina con la adición de 25 µl de solución reguladora de detección (36 µg/ml de diaforasa, 30 mM de resazurina, en solución reguladora de ensayo 1X), y se incuba durante 1 minuto antes de leer en un lector de placa SpectraMax a Ex544/Em590.

Los compuestos se ensayan para determinar su actividad contra IDH1 R132C siguiendo el mismo ensayo anterior con las siguientes modificaciones: La solución reguladora de ensayo es (fosfato de potasio 50 mM, pH 6.5; carbonato de sodio 40 mM, MgCl₂ 5 mM, glicerol al 10%, b-mercaptoetanol 2 mM y BSA al 0.03%). La concentración de NADPH y alfa-cetoglutarato en la solución reguladora de sustrato es de 20 µM y 1 mM, respectivamente.

20 Los compuestos representativos de fórmula I expuestos en la tabla 1 se probaron en este ensayo y los resultados se exponen a continuación en la tabla 3. Como se usa en la tabla 3, "A" se refiere a una actividad inhibitoria contra IDH1 R132H o IDH1 R132C con una IC₅₀ ≤ 0.1 µM; "B" se refiere a una actividad inhibitoria contra IDH1 R132H o IDH1 R132C con una IC₅₀ entre 0.1 µM y 0.5 µM; "C" se refiere a una actividad inhibitoria contra IDH1 R132H o IDH1 R132C con una IC₅₀ entre 0.5 µM y 1 µM; "D" se refiere a una actividad inhibitoria contra IDH1 R132H o IDH1 R132C con una IC₅₀ entre 1 µM y 2 µM.

Tabla 3. Actividades inhibitorias de compuestos representativos de fórmula I

Com No	IDH R132C IC50	IDH R132H IC50	HT1080 IC50
1		C	
2		B	D
3		C	
4		C	
5		A	C
6		B	D
7		C	
8		C	
9		B	D
10		B	
11		B	C
12		B	
13		C	
14		C	
15		B	
16		A	B
17		B	B
18		C	D
19		A	B
20		C	
21		A	B
22		B	C
23	A	A	A
24		A	B
25		B	D
26		B	D
27		B	C
28		B	
29	A	A	B
30		B	C

Com No	IDH R132C IC50	IDH R132H IC50	HT1080 IC50
31		A	B
32		B	B
33		A	B
34		C	
35	A	A	B
36	D	B	
37		B	
38		B	
39		C	
40		C	
41		A	B
42		A	B
43		C	
44		C	
45		B	D
46		B	D
47		A	B
48	A	A	B
49	B	B	
51		A	C
52		A	C
53		A	B
54		A	C
55		A	C
56	C	B	
57		B	C
58		B	
59		B	
60		C	
62		B	D

Com No	IDH R132C IC50	IDH R132H IC50	HT1080 IC50
63		A	D
64		A	B
65	C	B	
66	B	B	B
67	B	B	
68	A	A	B
69	A	A	A
70	A	A	B
71	B	C	C
72	C	B	
73	B	B	C
74	B	B	D
75	B	B	C
76	B	B	
77	C	B	
78	D	C	
79	A	A	A
80	B	B	
81	B	B	B
82	A	A	B
83	B	B	C
84	A	A	B
85	B	A	C
86	A	A	B
87	A	A	B
88	B	C	D
89	C	B	
90	A	A	B
91	B	A	B

Com No	IDH R132C IC50	IDH R132H IC50	HT1080 IC50
92	A	A	B
93	B	B	D
94	B	B	
95	B	B	
96	B	A	C
97	B	B	C
98	B	B	D
99	C	C	
100	A	A	B
101	B	B	D
102	A	B	B
103	C	D	D
104	D	C	
105	A	B	B
106	B	A	B
107	A	A	A
108	A	B	B
109	A	A	A
110	A	A	B
111	A	A	B
112	A	B	B
113	A	A	B
114	A	B	B
115	B	B	C
116	B	C	
117		B	
118		B	B
119		B	B

Ejemplo B: Ensayos celulares para inhibidores de IDH1m (R132H o R132C).

5 Las células (HT1080 o U87MG) se cultivan en matraces T125 en DMEM que contiene FBS al 10%, 1x penicilina/estreptomycin y 500 µg/mL de G418 (presente solo en las células U87MG). Se cosechan con tripsina y se siembran en placas de fondo de color blanco de 96 pocillos a una densidad de 5000 células/pocillo en 100 µl/pocillo en DMEM con 10% de FBS. No se colocaron células en las columnas 1 y 12. Las células se incubaron durante la noche a 37 °C en 5% de CO₂. Al día siguiente, los compuestos de prueba se completaron a 2 veces la concentración final y se añadieron 100 µl a cada pocillo de células. La concentración final de DMSO es del 0.2% y los pocillos de control de DMSO se colocan en la fila G. Luego, las placas se colocan en la incubadora durante 48 horas. A las 48 horas, se extrajeron 100 µl de medio de cada pocillo y se analizan mediante LC-MS para determinar las concentraciones de 2-HG. La placa celular se coloca de nuevo en la incubadora durante otras 24 horas. A las 72 horas posteriores a la adición del compuesto, se descongelan y se mezclan 10 µl /placa de reactivo Promega Cell Titer Glo. La placa celular se retira de la incubadora y se deja equilibrar a temperatura ambiente. Luego se añaden 100 µl de reactivo Promega Cell Titer Glo a cada pocillo de medio. Luego se coloca la placa celular en un agitador orbital durante 10 minutos y luego se deja reposar a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego se lee la placa para la luminiscencia con un tiempo de integración de 500 ms.

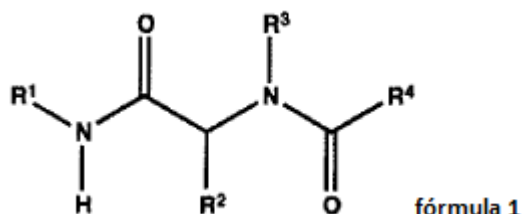
10

15

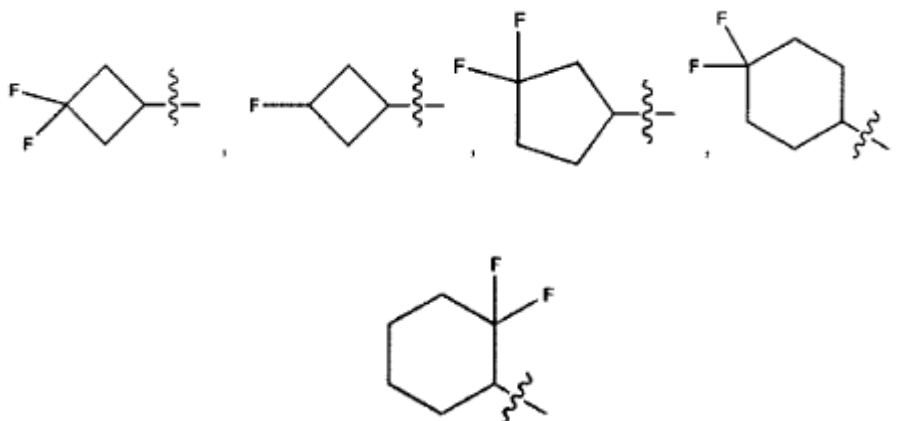
5 La IC₅₀ para la inhibición de la producción de 2-HG (concentración de compuesto de prueba para reducir la producción de 2HG en un 50% en comparación con el control) en estas dos líneas celulares para diversos compuestos de fórmula I se establece en la tabla 2 anterior. Como se usa en la tabla 2, "A" se refiere a una IC₅₀ para la inhibición de la producción de 2-HG $\leq 0.1 \mu\text{M}$; "B" se refiere a una IC₅₀ para la inhibición de la producción de 2-HG entre $0.1 \mu\text{M}$ y $0.5 \mu\text{M}$; "C" se refiere a una IC₅₀ para la inhibición de la producción de 2-HG entre $0.5 \mu\text{M}$ y $1 \mu\text{M}$; "D" se refiere a una IC₅₀ para la inhibición de la producción de 2-HG entre $1 \mu\text{M}$ y $2 \mu\text{M}$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:



R¹ es:



; cada R² y R³ se selecciona independientemente de arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; R⁴ es un heterociclilo completamente saturado, -CH(R⁵)N(R⁵)-arilo, -CH(R⁵)N(R⁵)-heterociclilo, -CH(R⁵)N(R⁵)-carbociclilo, -CH₂-heterociclilo, 1H-indol-2-ilo, indolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridina-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-5-ilo, -(CR⁵R⁶)₁₋₄N(R⁵)C(O)O(alquilo C₁-C₆), o -(CR⁵R⁶)₁₋₄N(R⁵)SO₂(alquilo C₁-C₆), en el que cada heterociclilo saturado, heteroarilo, arilo, heterociclilo, o carbociclilo está opcionalmente sustituido de manera independiente;

cada R⁵ se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo; y

cada R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂NH₂, o CH(CH₃)NH₂;

en el que:

"heterociclilo" se refiere a una estructura de anillo monocíclica, bicíclica o tricíclica que no es totalmente aromática e incluye de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S en uno o más de los anillos; y

"carbociclilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico que no es completamente aromático, en el que cualquier átomo de anillo capaz de tener una sustitución puede estar sustituido por uno o más sustituyentes.

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

cada R² y R³ se selecciona independientemente de arilo o heteroarilo, en el que dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno a tres grupos R⁷ o acrilamido;

R⁴ es heterociclilo saturado, -CH(R⁵)N(R⁵)-arilo, -CH(R⁵)N(R⁵)-heterociclilo, -CH(R⁵)N(R⁵)-carbociclilo, -CH₂-heterociclilo, 1H-indol-2-ilo, indolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridina-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-5-ilo, -(CR⁵R⁶)₁₋₄N(R⁵)C(O)O(alquilo C₁-C₆), o -(CR⁵R⁶)₁₋₄N(R⁵)SO₂(alquilo C₁-C₆), en el que cada heterociclilo saturado, heteroarilo, arilo, heterociclilo, o carbociclilo está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno a tres grupos R⁷;

cada R⁵ se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo;

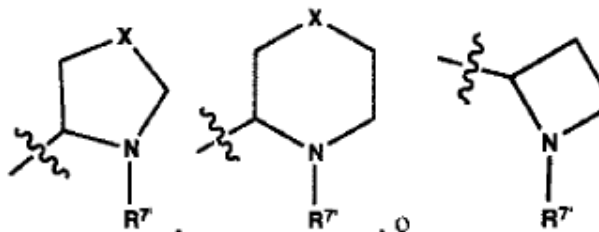
cada R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂NH₂, o CH(CH₃)NH₂;

cada R^7 es independientemente halo, $-CF_3$, $-CN$, $-OR^8$, $-N(R^8)_2$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-SO_2$ (alquilo C_1-C_3), $-C(O)N(R^8)_2$, $-O(CH_2)_2-OR^8$, $SO_2N(R^8)_2$, heteroarilo, -haloalquilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con $-OR^8$ o $-N(R^8)_2$; y

cada R^8 es independientemente H o alquilo C_1-C_3 .

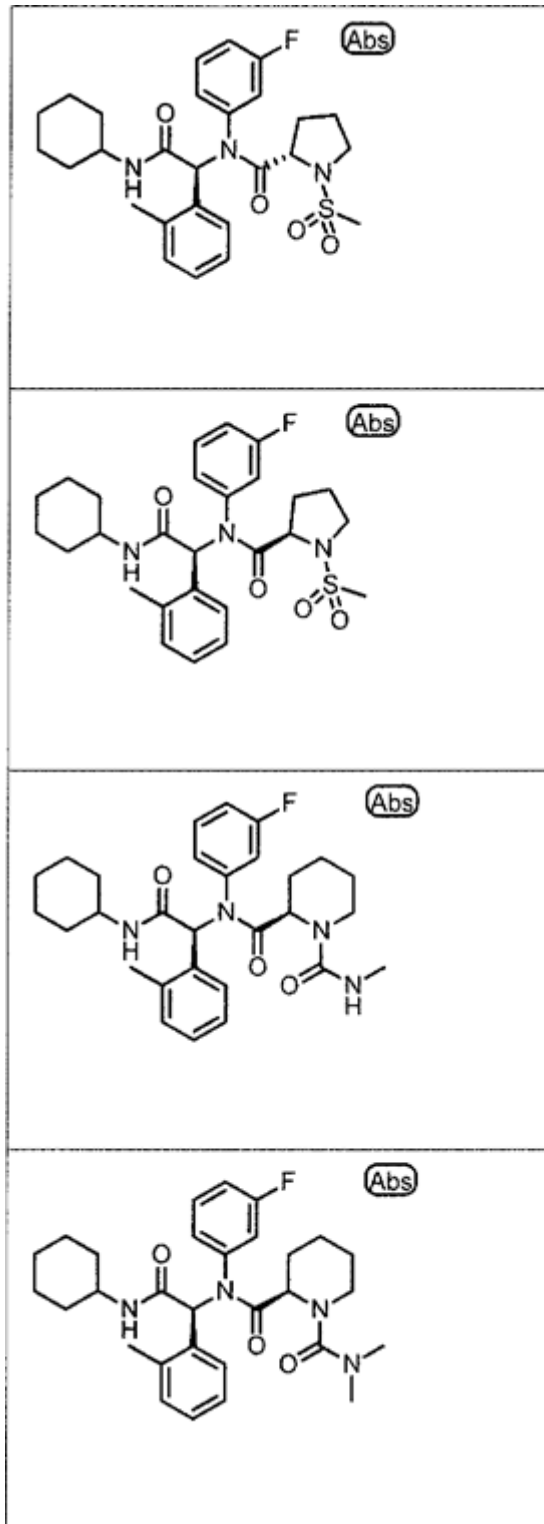
- 5 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que cada R^2 y R^3 es independientemente arilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^7 .
4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos R^7 y cada R^7 es independientemente F, Cl o metilo.
- 10 5. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos R^7 en el que cada R^7 es independientemente F, CN, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(CH_3)$, acrilamido o oxadiazolilo.
- 15 6. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^4 es heterociclilo saturado de 4-6 miembros, $-CH_2$ -heterociclilo, 1H-indol-2-ilo, indolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridina-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-5-ilo, $-(CR^5R^6)_{1-4}N(R^5)C(O)O$ (alquilo C_1-C_6), o $-(CR^5R^6)_{1-4}N(R^5)SO_2$ (alquilo C_1-C_6), en el que cada dicho heterociclilo saturado, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno a tres grupos R^7 ; o

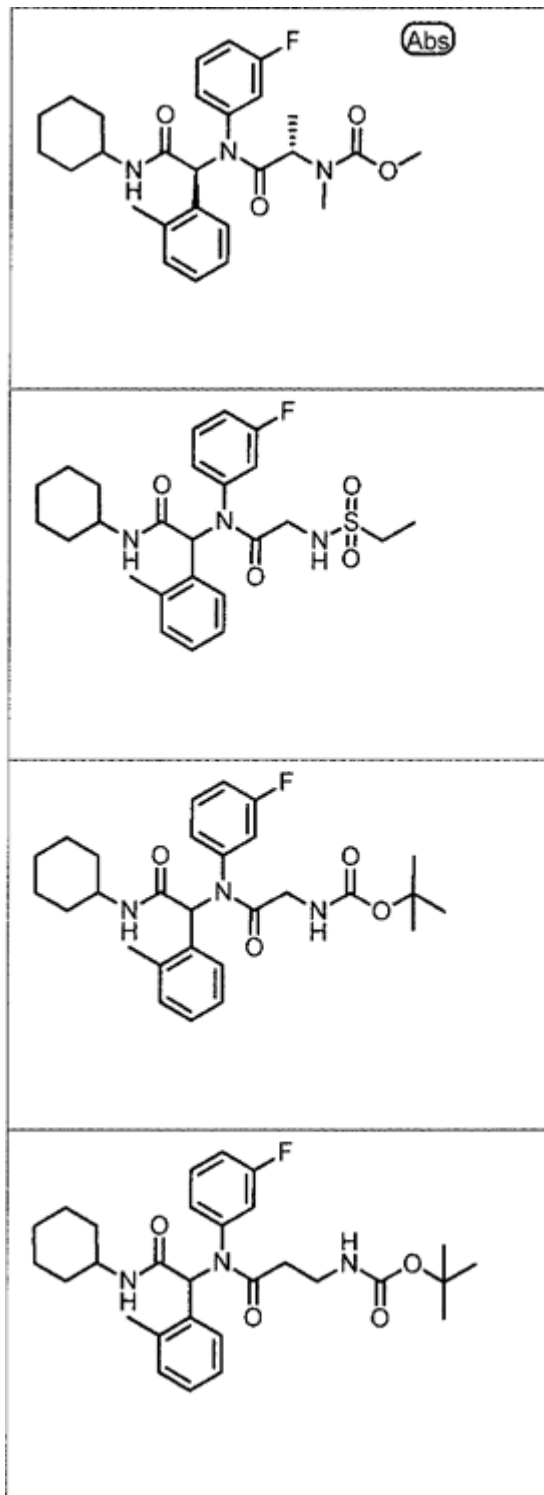
R^4 es:

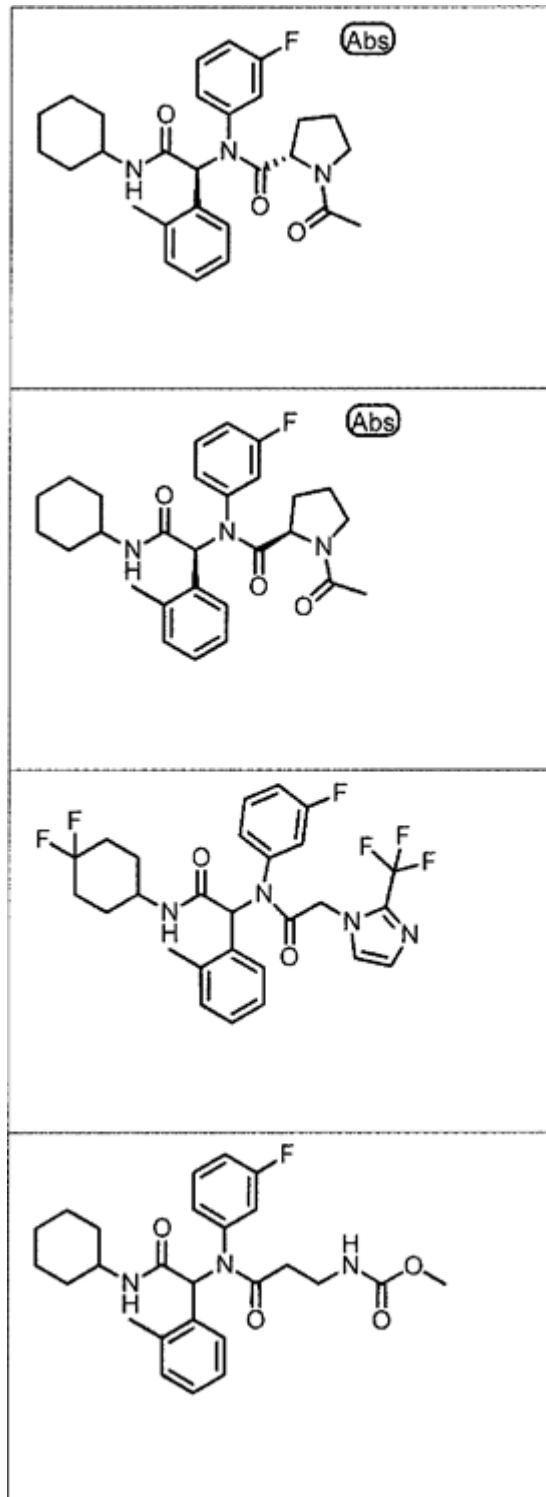


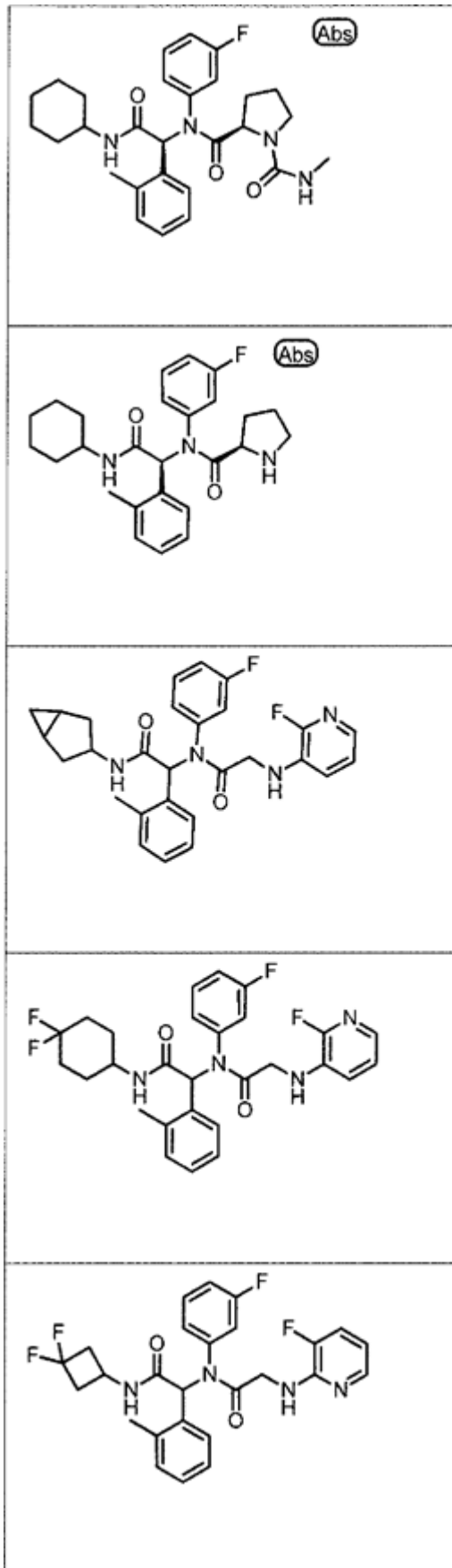
en el que X es $CH(R^{7''})$, O, NH, o $NC(O)CH_3$; $R^{7'}$ es H, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-SO_2$ (alquilo C_1-C_3), $-C(O)N(R^8)_2$, pirimidinilo, piridilo; y $R^{7''}$ es H, $-O(CH_2)_2-OCH_3$, $-O(CH_2)_2-OCH$, OH, OCH_3 , NH_2 , o F; o

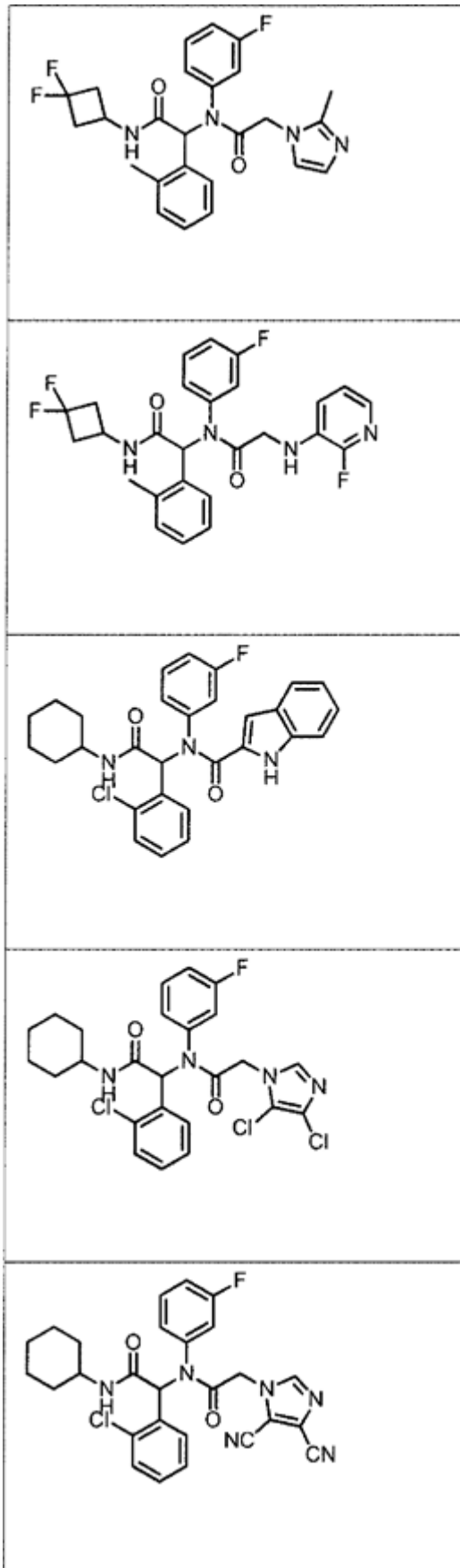
- 20 R^4 es $-(CR^5R^6)N(R^5)C(O)O$ (alquilo C_1-C_4) en el que cada R^5 es independientemente H o metilo y R^6 es metilo o CH_2OH .
7. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R^4 es 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilo, o 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-5-ilo.
8. Un compuesto seleccionado de una cualquiera de los siguientes compuestos:

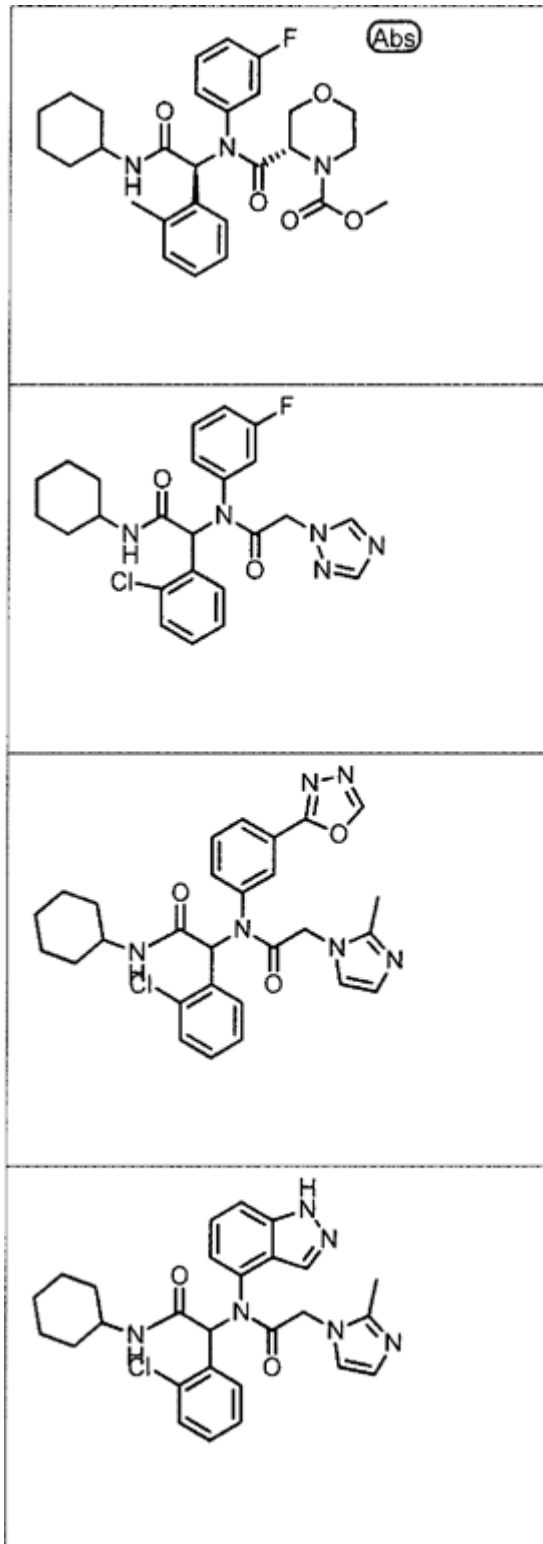


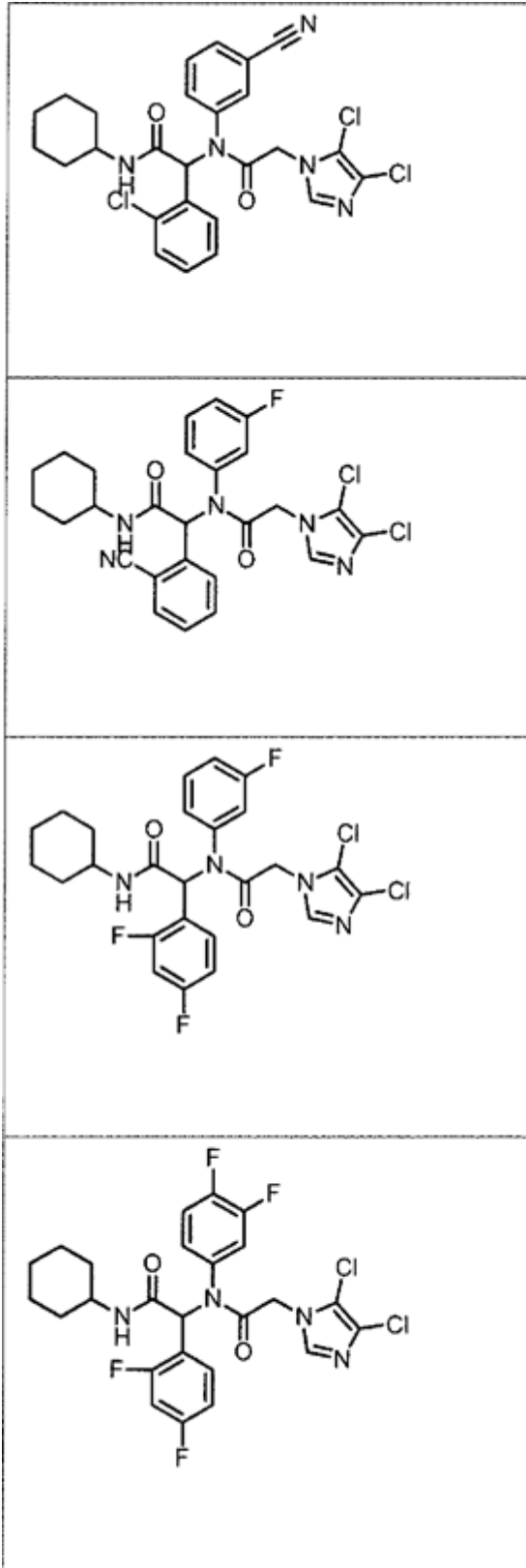


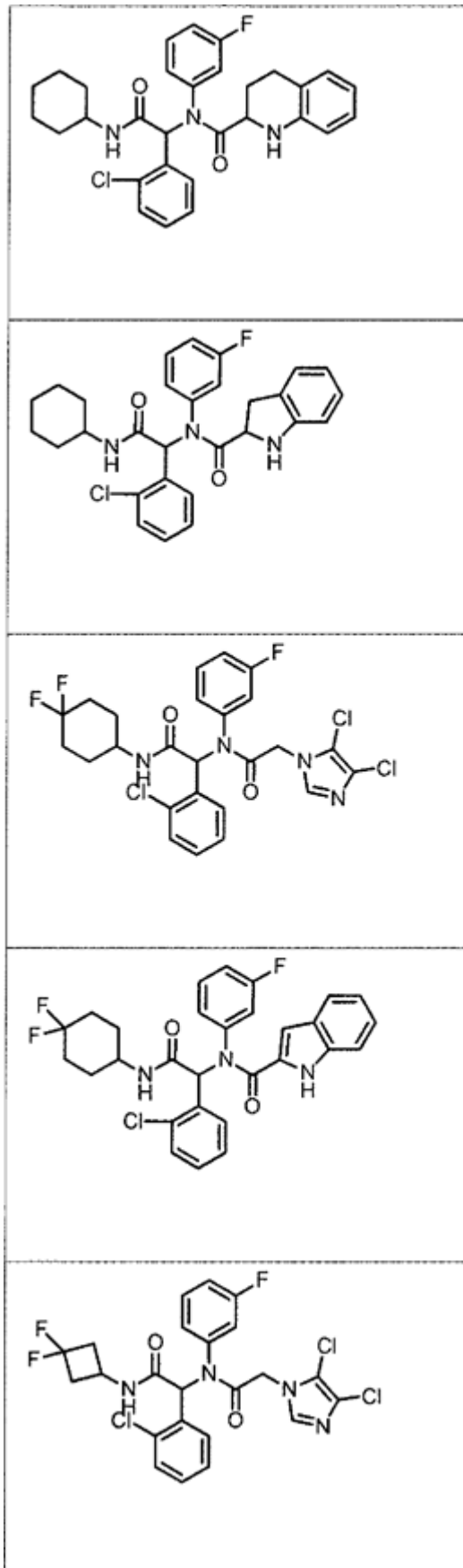


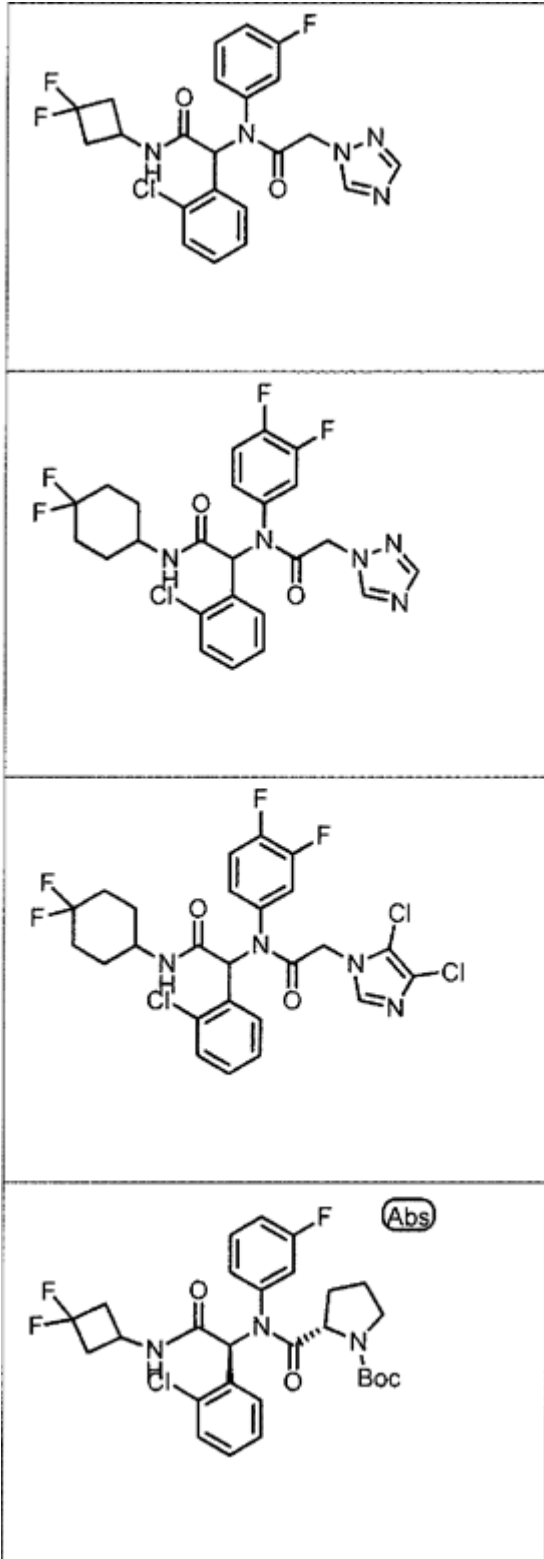


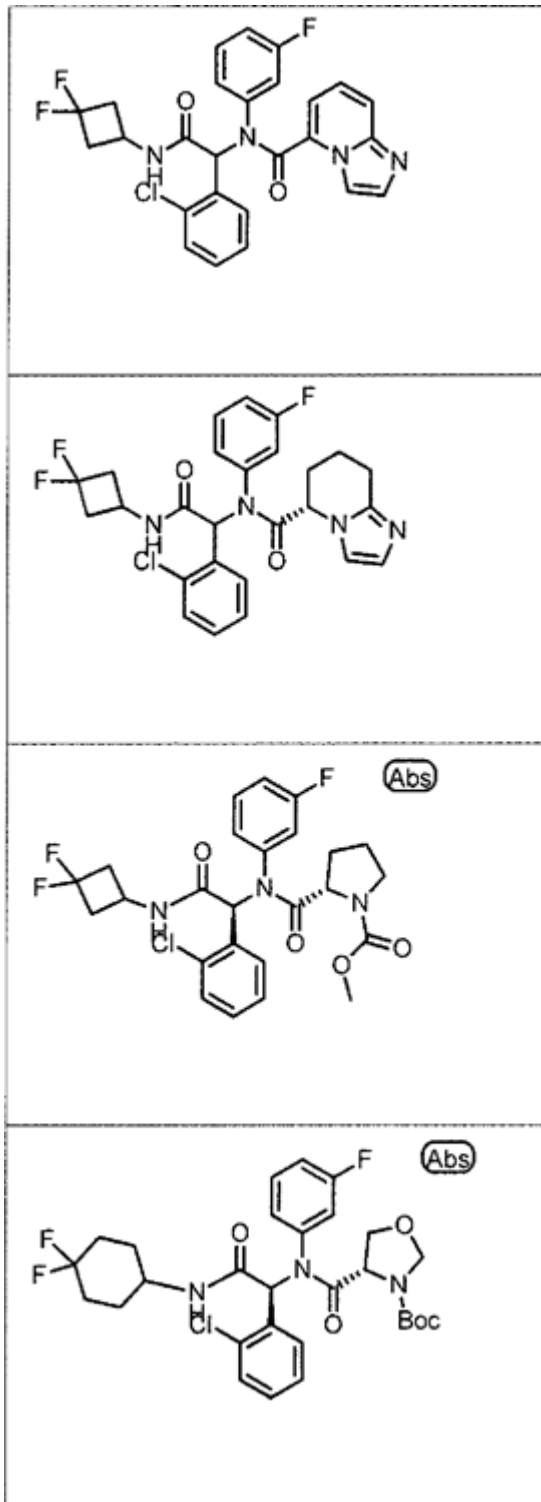


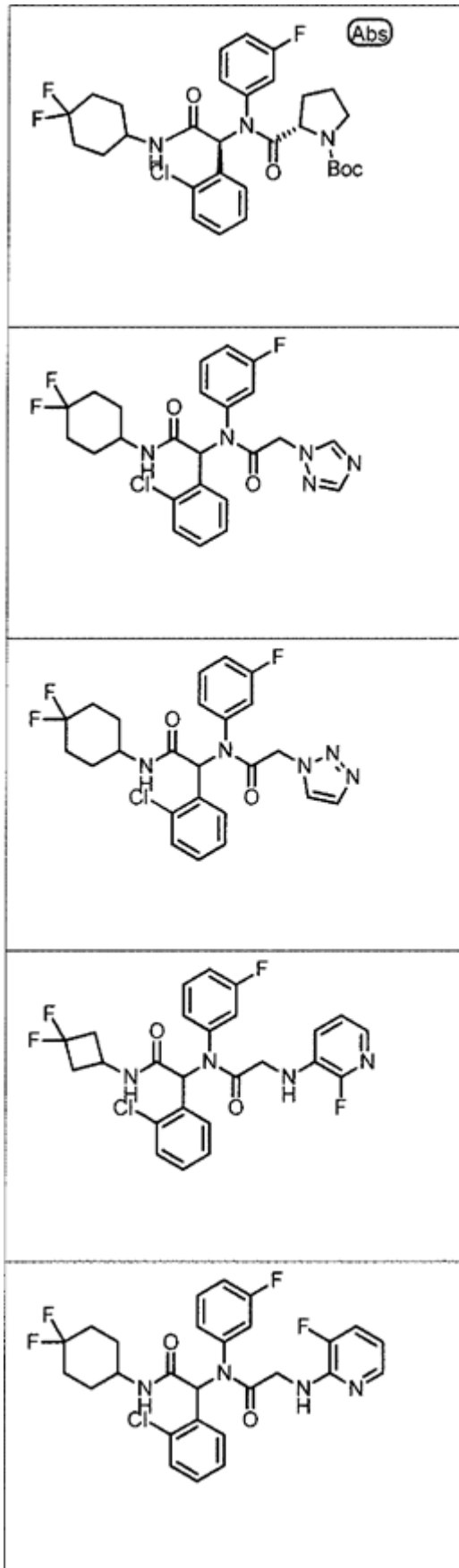


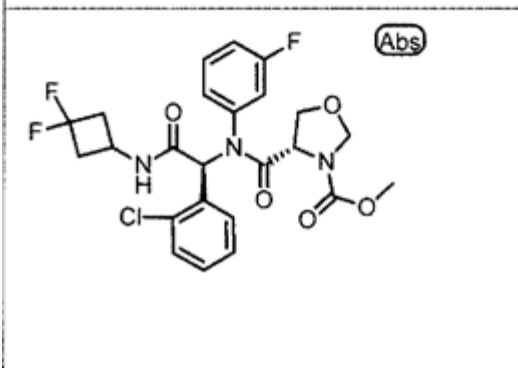
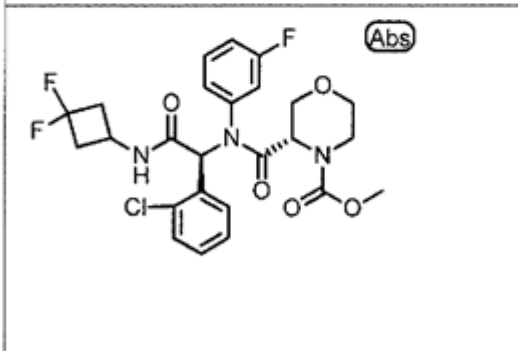
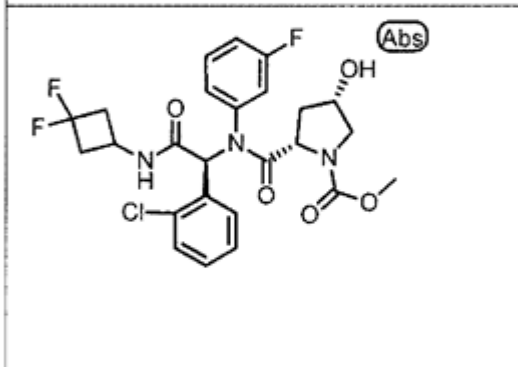
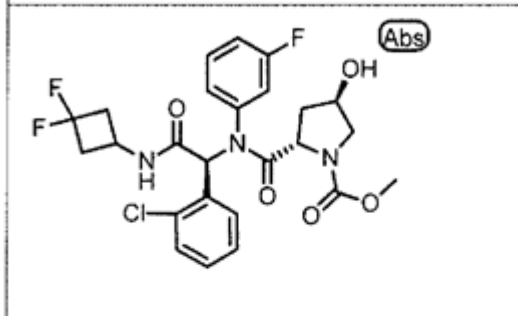
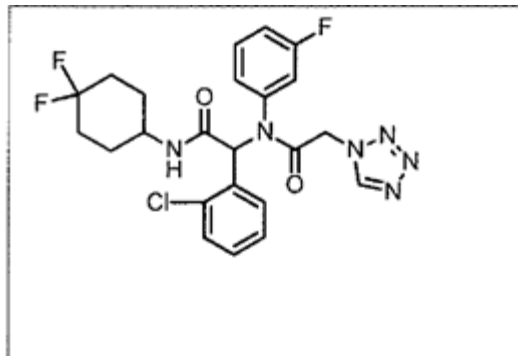


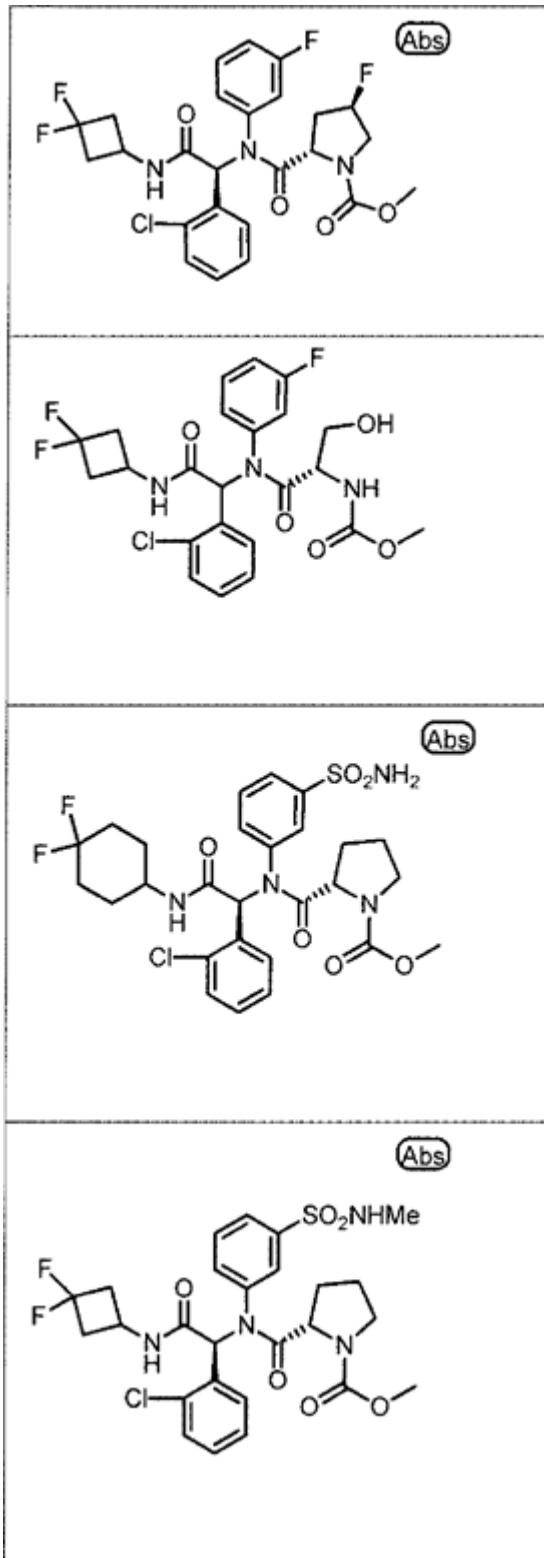


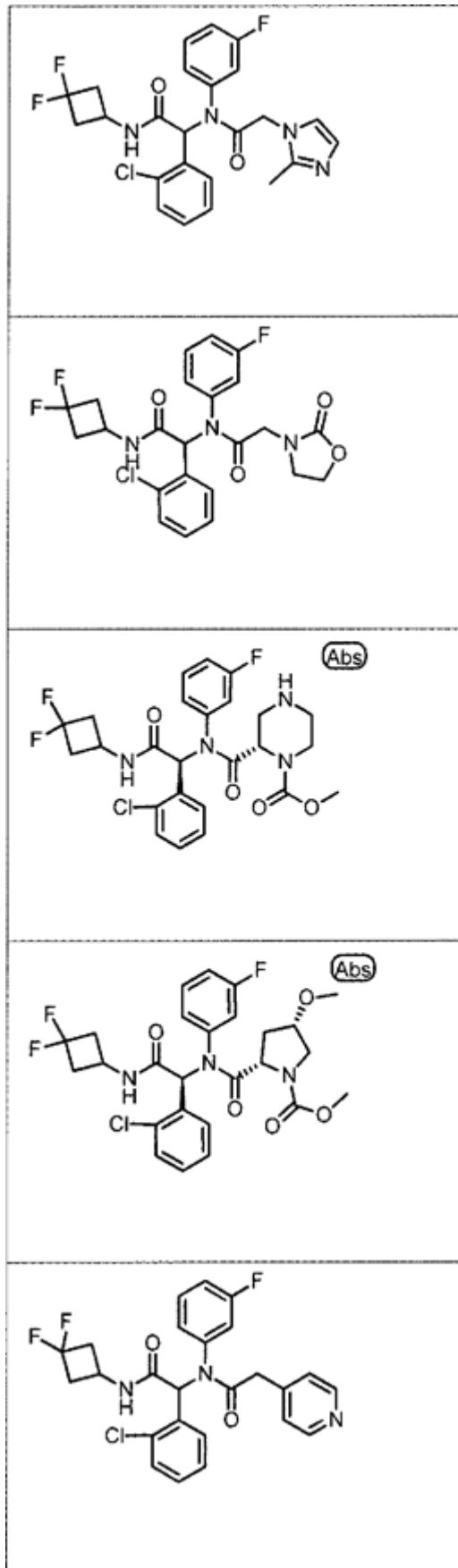


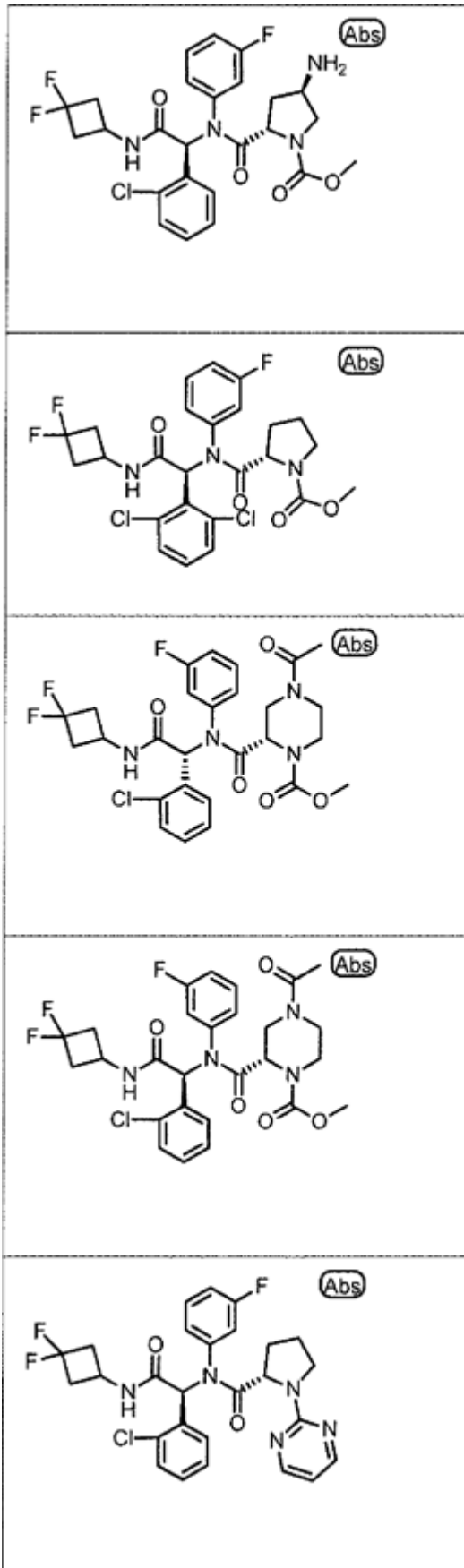


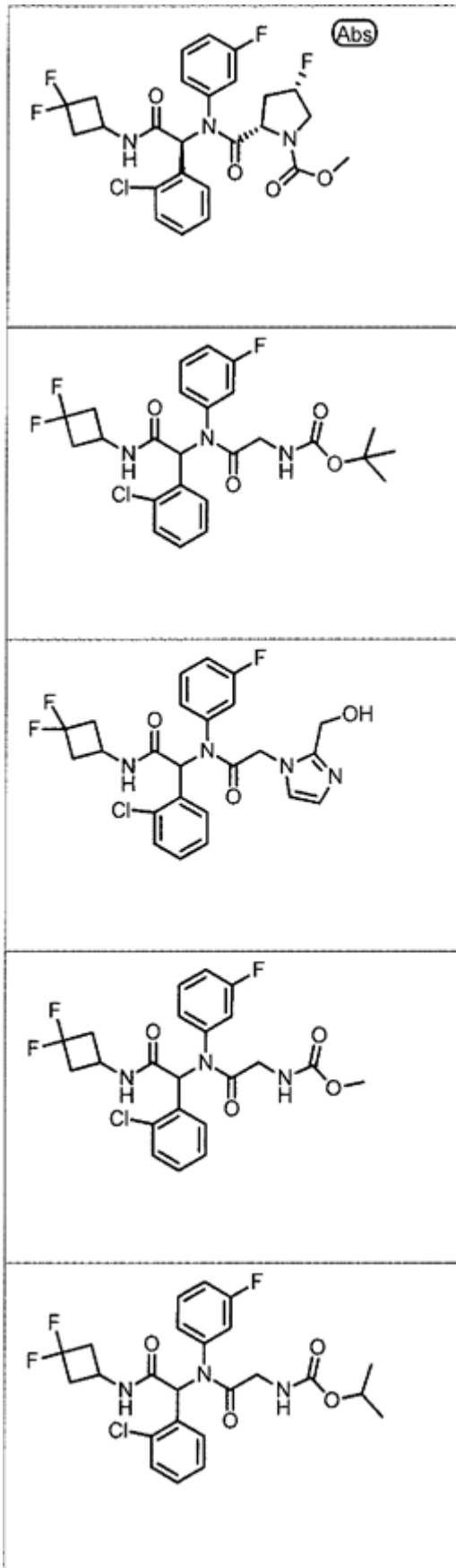


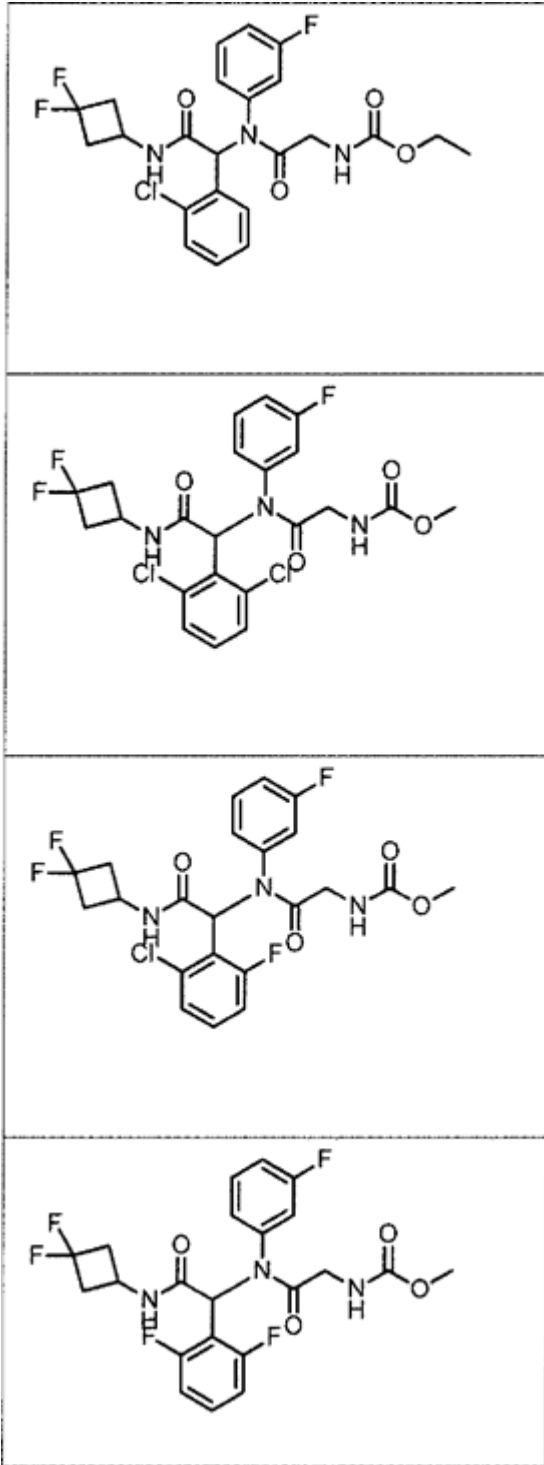


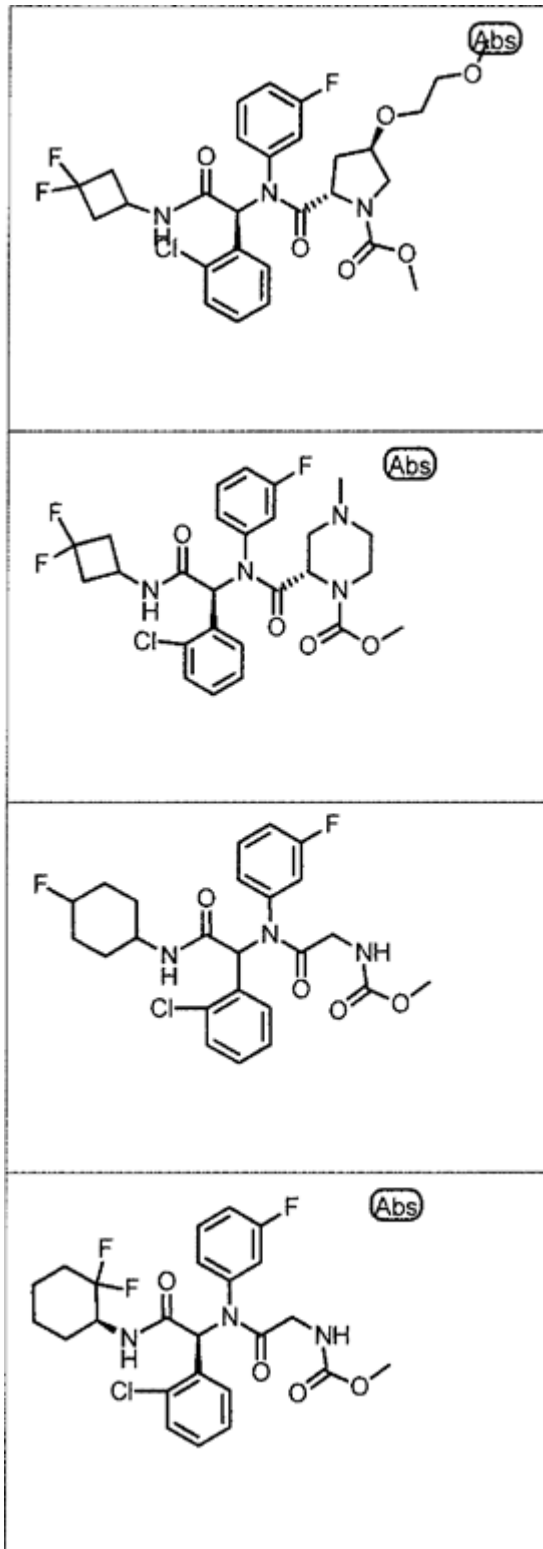


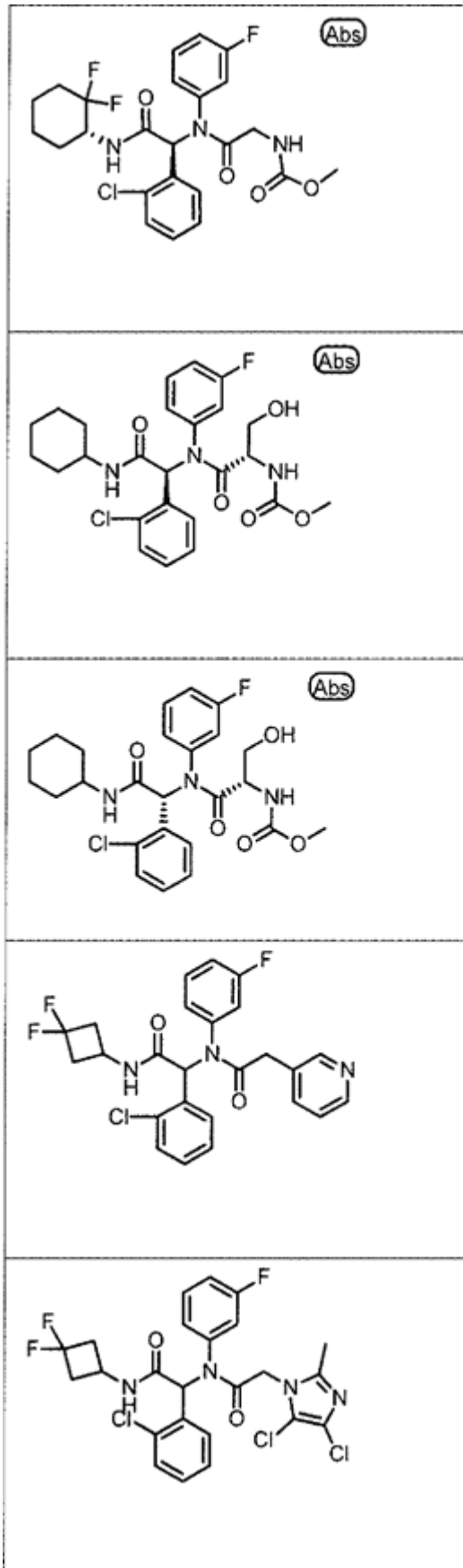


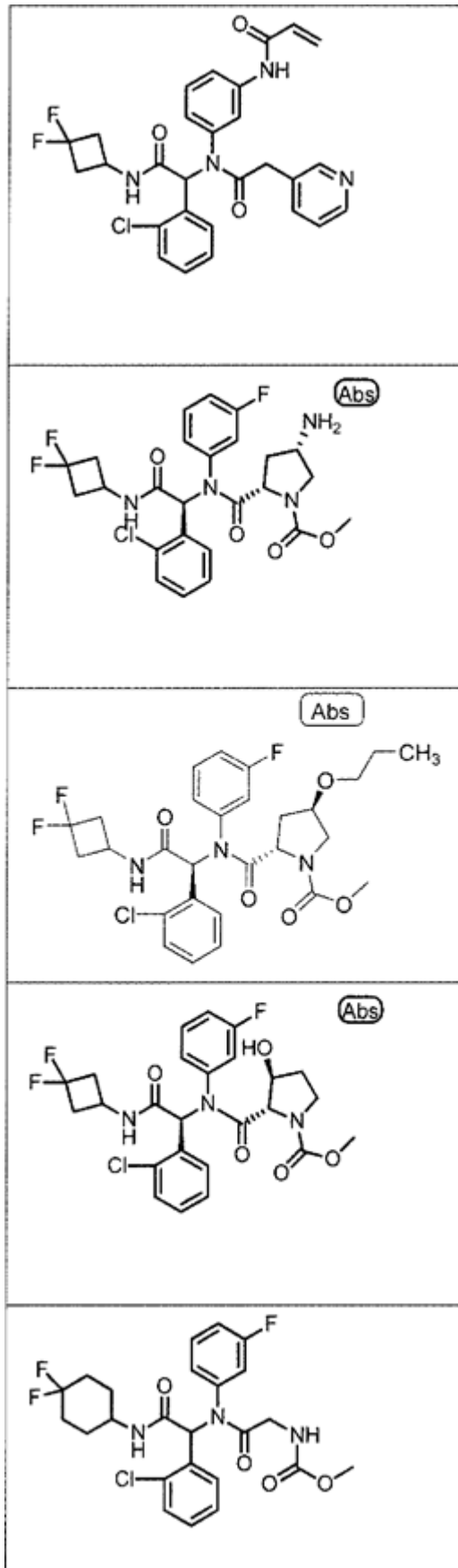


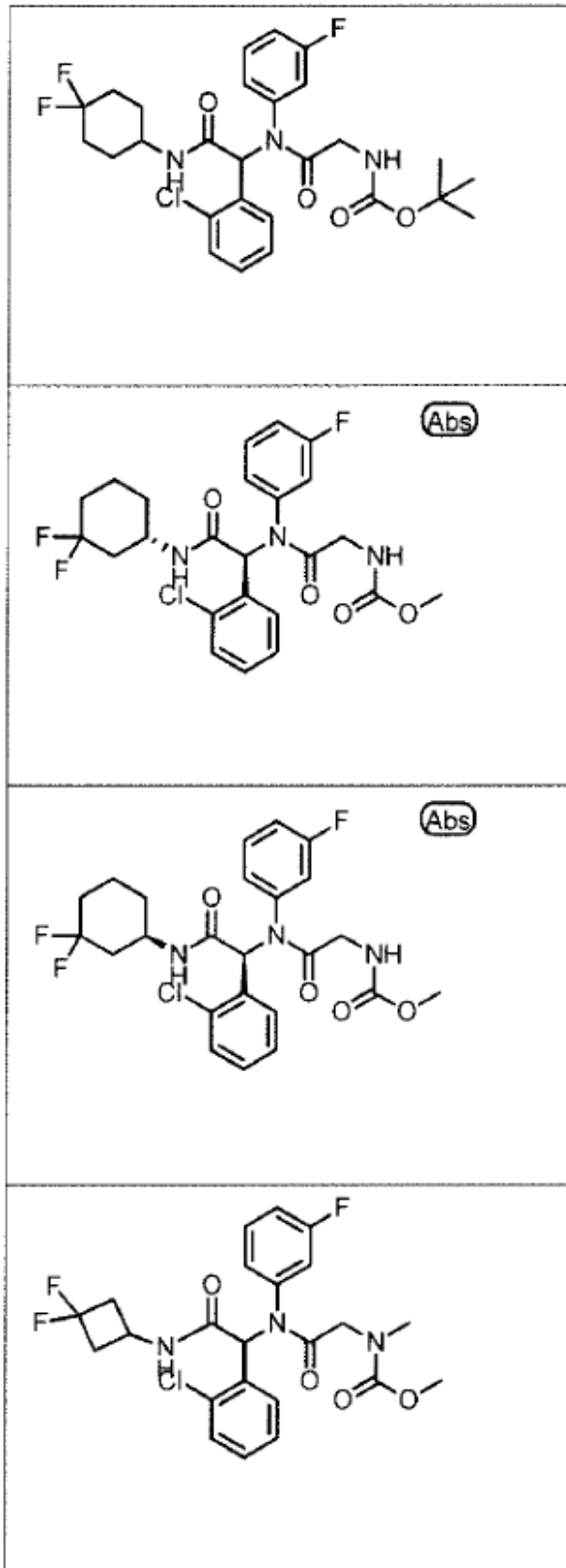


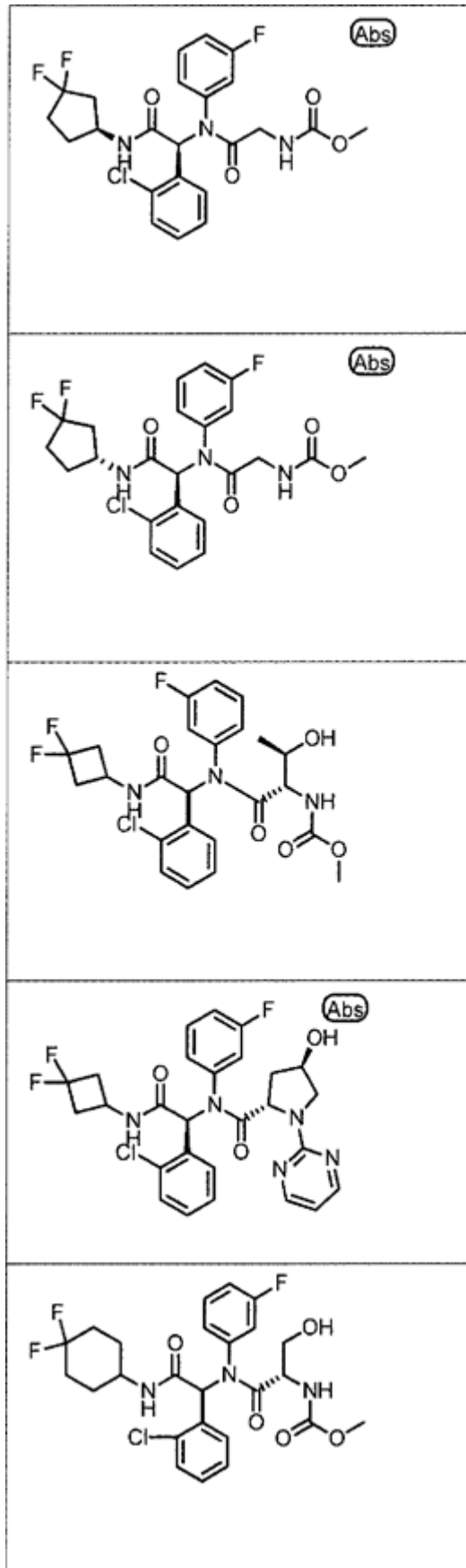


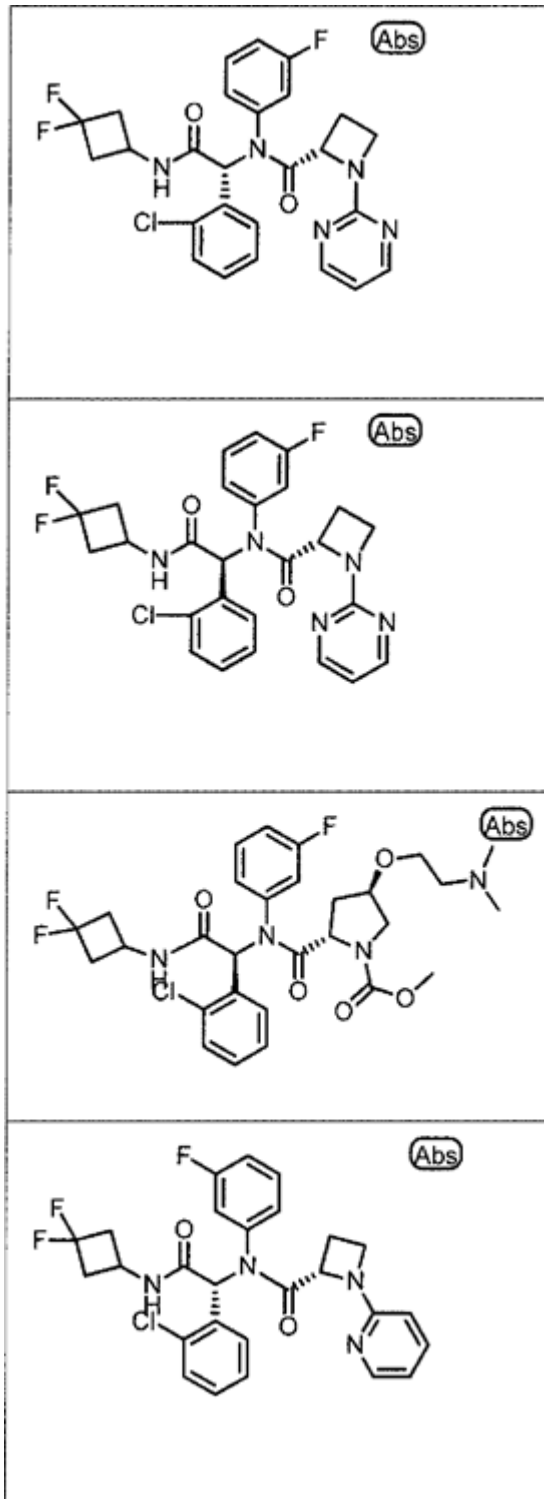


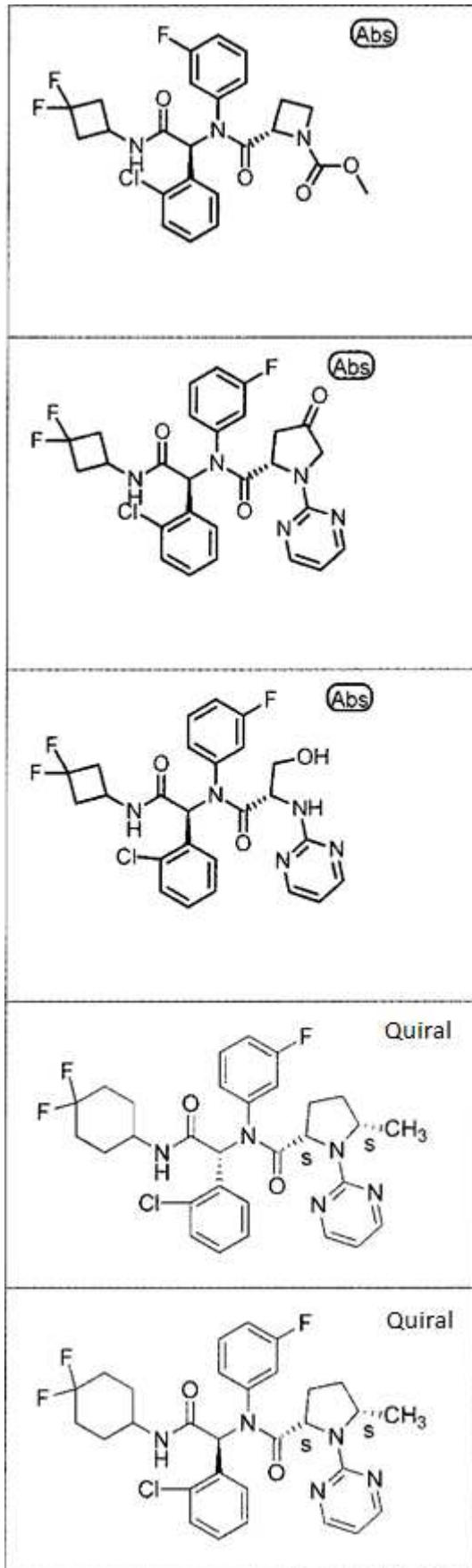


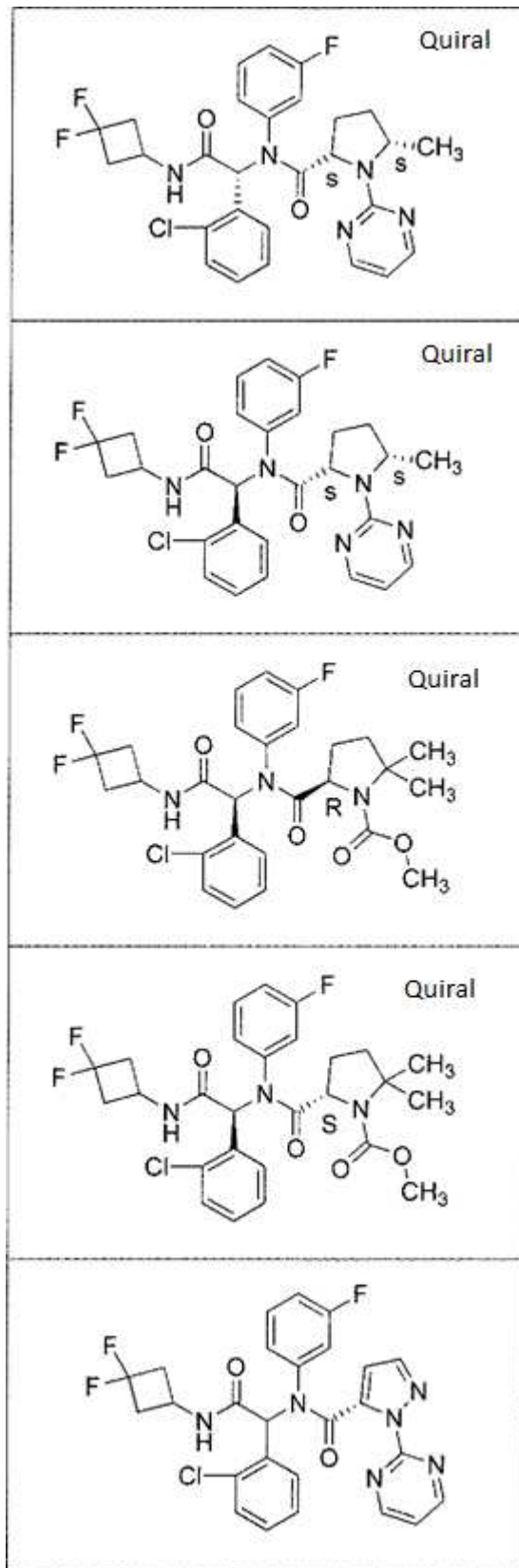


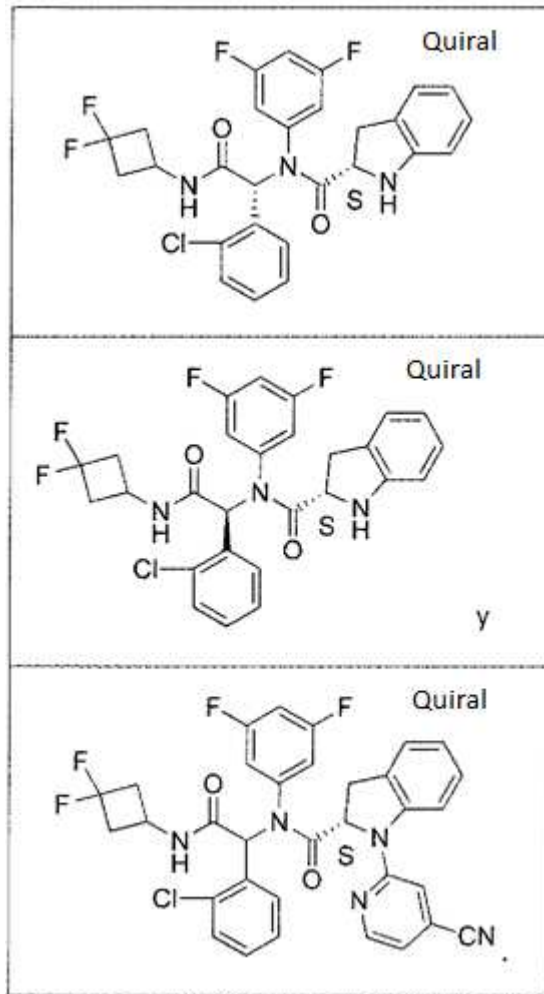




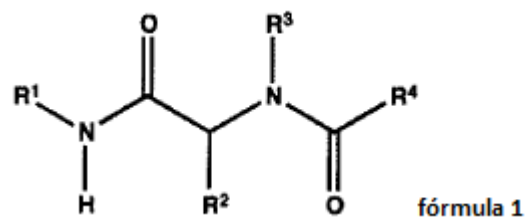




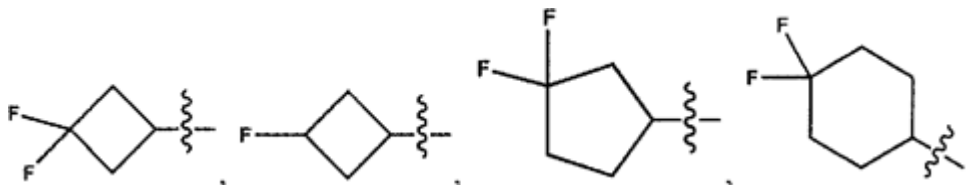




9. Un compuesto de fórmula I o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

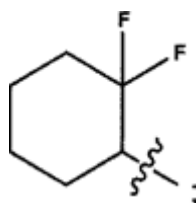


R1 es:



5

o



5 cada R^2 y R^3 se selecciona independientemente de arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; R^4 es heterociclilo saturado, $-\text{CH}(R^5)\text{N}(R^5)$ -arilo, $-\text{CH}(R^5)\text{N}(R^5)$ -heterociclilo, $-\text{CH}(R^5)\text{N}(R^5)$ -carbociclilo, $-\text{CH}_2$ -heterociclilo, 1H-indol-2-ilo, indolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridina-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-5-ilo, $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_{1-4}\text{N}(R^5)\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, o $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_{1-4}\text{N}(R^5)\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, en el que cada heterociclilo saturado, heteroarilo, arilo, heterociclilo, o carbociclilo está opcionalmente sustituido de manera independiente; o

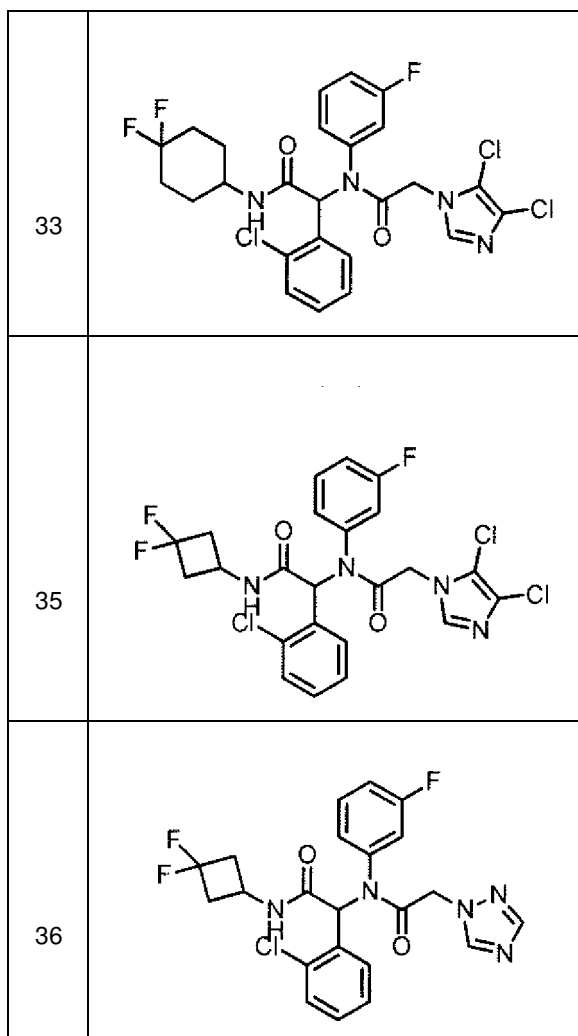
10 R^4 es $-\text{CH}_2$ -heteroarilo en el que heteroarilo es imidazolilo sustituido con uno o dos grupos R^7 seleccionados del grupo que consiste en-CN, $-\text{CH}_2\text{OH}$, Cl, y F; o heteroarilo es triazolilo, tetrazolilo o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^7 ; o

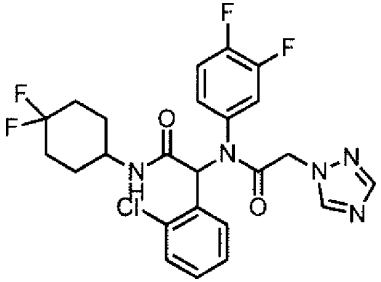
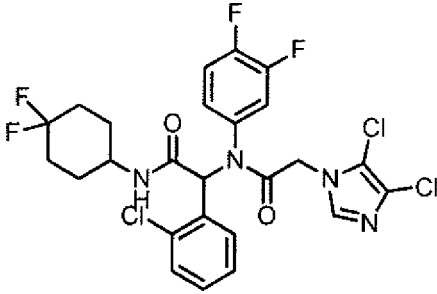
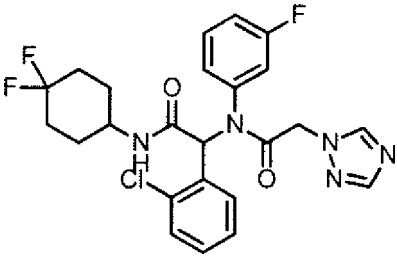
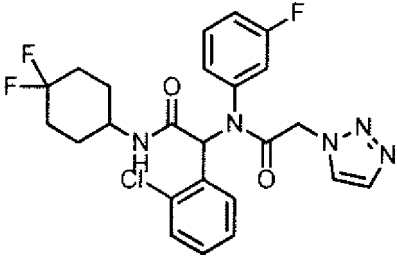
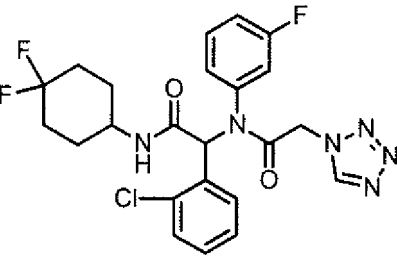
R^4 es $-\text{CH}(R^5)\text{N}(R^5)$ -heteroarilo en el que heteroarilo es pirimidinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^7 seleccionados del grupo que consiste en Cl y F;

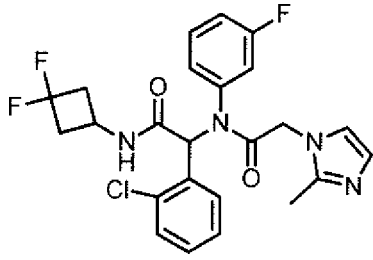
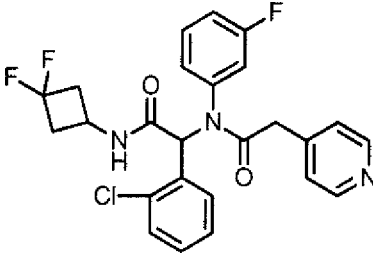
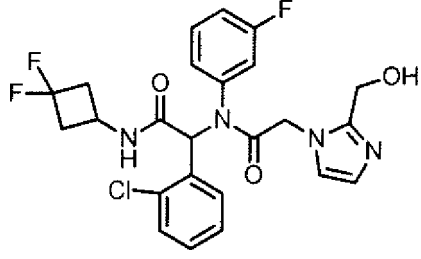
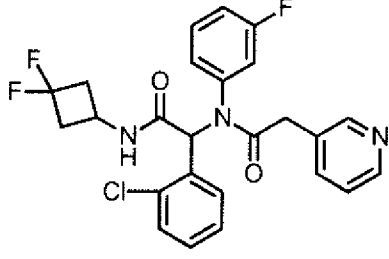
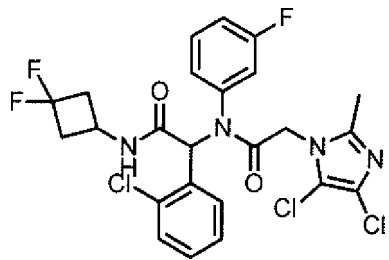
cada R^5 se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo; y

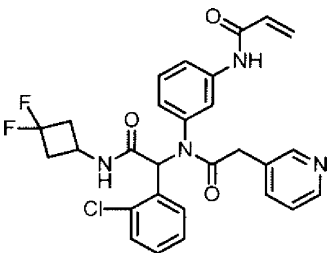
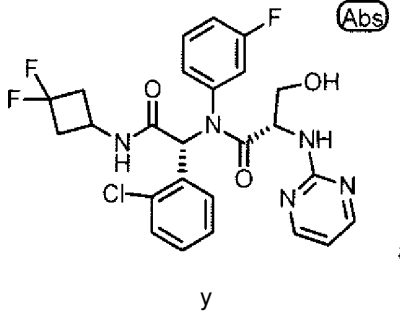
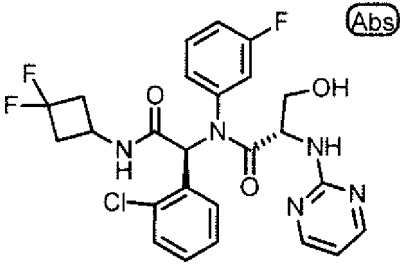
cada R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, CH_2OH , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, CH_2NH_2 , o $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$.

15 10. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



37	
38	
45	
46	
49	

59	
64	
72	
86	
87	

88	
108	 <p style="text-align: center;">y</p>
109	

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10; y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 5 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, que comprende además un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento del cáncer.
13. Un compuesto o una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en un método para tratar un cáncer caracterizado por la presencia de una mutación IDH1, en el que la mutación IDH1 da como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar reducción dependiente de NADPH de α -cetoglutarato a R(-)-2-hidroxiglutarato en un paciente.
- 10 14. El compuesto o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 13, en el que la mutación IDH1 es una mutación IDH1 R132H o R132C.
- 15 15. El compuesto o la composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 13, en el que el cáncer se selecciona de glioma (glioblastoma), leucemia mielógena aguda, melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), colangiocarcinomas, condrosarcoma, síndromes mielodisplásicos (MDS), neoplasia mieloproliferativa (MPN), cáncer de colon en un paciente.
16. El compuesto o composición farmacéutica para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, que comprende además administrar al paciente que lo necesite un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento del cáncer.