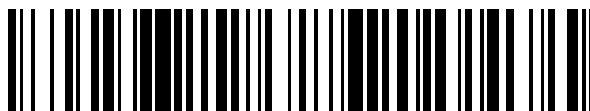


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 102**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.02.2017 PCT/US2017/018790**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.08.2017 WO17147102**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2017 E 17708142 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 3419969**

54 Título: **Inhibidores de heteroarilo de PAD4**

30 Prioridad:

23.02.2016 US 201662298726 P

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

30.06.2020

73 Titular/es:

**PADLOCK THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
Route 206 & Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543-4000, US**

72 Inventor/es:

**DEVRAJ, RAJESH;
KUMARAVEL, GNANASAMBANDAM;
ATTON, HOLLY;
BEAUMONT, EDWARD;
GADOULEAU, ELISE;
GLEAVE, LAURA;
KERRY, PHILLIP STEPHEN;
LECCI, CRISTINA;
MENICONI, MIRCO;
MONCK, NAT;
PALFREY, JORDAN;
PAPADOPOULOS, KOSTAS;
TYE, HEATHER y
WOODS, PHILIP A.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 770 102 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de heteroarilo de PAD4

5 **Antecedentes de la invención**

PAD4 es un miembro de la familia de enzimas de la peptidilarginina desiminasa (PAD) capaz de catalizar la citrulinación de la arginina en citrulina dentro de secuencias peptídicas. PAD4 es responsable de la desiminación o citrulinación de diversas proteínas *in vitro* e *in vivo*, con consecuencias de diversas respuestas funcionales en diversas enfermedades (Jones J.E. et al, Curr. Opin. Drug Discov. Devel., 12(5), (2009),616-627). Los ejemplos de enfermedades de ejemplo incluyen artritis reumatoide, enfermedades con contribuciones neutrofilicas a la patogenia (por ejemplo, vasculitis, lupus sistémico eritematoso, colitis ulcerosa) además de indicaciones oncológicas. Los inhibidores de PAD4 también tiene una aplicabilidad más amplia como herramientas y terapéuticas para enfermedades humanas a través de mecanismos epigenéticos.

Los inhibidores de PAD4 tienen utilidad contra la artritis reumatoide (AR) (RA). La AR es una enfermedad autoinmunitaria, que afecta aproximadamente al 1% de la población Wegner N. et al, Immunol. Rev., 233(1) (2010), 34-54). Se caracteriza por inflamación de las articulaciones articulares que conducen a la destrucción debilitante de hueso y cartílago. Se ha sugerido una asociación genética débil entre los polimorfismos de PAD4 y la susceptibilidad a la AR, aunque de forma inconsistente, en varios estudios poblacionales (Kochi Y. et al., Ann. Rheum. Dis., 70, (2011),512-515). PAD4 (junto con el miembro de la familia PAD2) se ha detectado en el tejido sinovial, donde es responsable de la desiminación de diversas proteínas articulares. Se presume que este proceso conduce a una rotura de la tolerancia y al inicio de respuestas inmunitarias a, sustratos citrulinados, tal como fibrinógeno, vimentina y colágeno en las articulaciones de AR. Estos anticuerpos anti-proteína citrulinada (ACPA) contribuyen a la patogenia de la enfermedad y también pueden usarse como una prueba de diagnóstico para la AR (por ejemplo, la prueba de CCP2 o proteína citrulinada cíclica 2 disponible comercialmente). Además, el aumento de la citrulinación también puede ofrecer contribuciones directas adicionales a la patogenia de la enfermedad a través de su capacidad de afectar directamente a la función de varios mediadores articulares e inflamatorios (por ejemplo, fibrinógeno, antitrombina, varias quimiocinas). En un subconjunto más pequeño de pacientes con AR, los anticuerpos anti-PAD4 pueden medirse y correlacionarse con una forma más erosiva de la enfermedad.

Los inhibidores de PAD4 también son útiles para la reducción de la actividad patológica de los neutrófilos en diversas enfermedades. Los estudios sugieren que el proceso de formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET), un mecanismo de defensa innato por el cual los neutrófilos son capaces de inmovilizar y matar patógenos, está asociado a la citrulinación de las histonas y es deficiente en ratones defectivos en PAD4 (Neeli I. et al, J. Immunol., 180, (2008), 1895-1902 y Li P. et al., J. Exp. Med., 207(9), (2010), 1853-1862). Por lo tanto, los inhibidores de PAD4 pueden tener aplicabilidad para enfermedades en las que la formación de NET en los tejidos contribuye a la lesión local y a la patología de la enfermedad. Dichas enfermedades incluyen, pero sin limitación, vasculitis de vasos pequeños (Kessenbrock K. et al, Nat. Med., 15(6), (2009), 623-625), lupus eritematoso sistémico (Hakkim A. et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 107(21), (2010), 9813-9818 y Villanueva E. et al, J. Immunol., 187(1), (2011), 538-52), colitis ulcerosa (Savchenko A. et al, Pathol. Int., 61(5), (2011), 290-7), fibrosis quística, asma (Dworski R. y col., J. Allergy Clin. Immunol., 127(5), (2011), 1260-6), trombosis venosa profunda (Fuchs T. et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 107(36), (2010), 15880-5), periodontitis (Vitkov L. et al, Ultrastructural Pathol., 34(1), (2010), 25-30), sepsis (Clark S.R. et al, Nat. Med., 13(4), (2007), 463-9), apendicitis (Brinkmann V. et al, Science, 303, (2004), 1532-5) y apoplejía. Además, existe evidencia de que los NET pueden contribuir a la patología en enfermedades que afectan a la piel, por ejemplo, en el lupus eritematoso cutáneo (Villanueva E. et al, J. Immunol., 187(1), (2011), 538-52) y psoriasis (Lin A.M. et al., J. Immunol., 187(1), (2011), 490-500), por lo que un inhibidor de PAD4 puede mostrar beneficios para combatir las enfermedades de la piel NET, cuando se administra por vía sistémica o cutánea. Los inhibidores de PAD4 pueden afectar a funciones adicionales dentro de los neutrófilos y tienen una aplicabilidad más amplia a las enfermedades neutrofilicas.

Los estudios han demostrado la eficacia de la herramienta de inhibidores de PAD (por ejemplo, cloro-amidina) en varios modelos animales de enfermedad, incluyendo artritis inducida por colágeno (Willis V.C. et al, J. Immunol., 186(7), (2011), 4396-4404), colitis experimental inducida por dextrano sulfato de sodio (DSS) (Chumanevich A.A. et al, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 300(6), (2011), G929-G938), reparación de la médula espinal (Lange S. et al, Dev. Biol., 355(2), (2011), 205-14) y encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE). El informe de colitis DSS también demuestra que la cloro-amidina impulsa la apoptosis de las células inflamatorias tanto *in vitro* como *in vivo*, lo que sugiere que los inhibidores de PAD4 pueden ser más efectivos en general en enfermedades inflamatorias generalizadas.

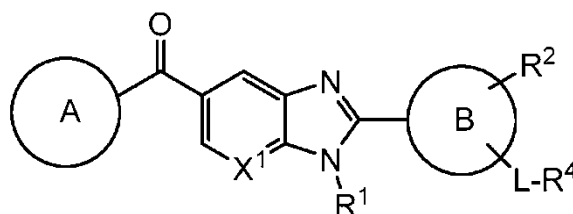
Los inhibidores de PAD4 también son útiles en el tratamiento de cánceres (Slack.J.L. Et al, Cell. Mol. Life Sci., 68(4), (2011), 709-720). La sobreexpresión de PAD4 se ha demostrado en numerosos cánceres (Chang X. et al, BMC Cancer, 9, (2009), 40). Se ha sugerido un papel antiproliferativo para los inhibidores de PAD4 a partir de la observación de que PAD4 citrulina restos de arginina en histonas en los promotores de genes diana p53, tal como p21, que están implicados en la detención de los ciclos celulares y la inducción de apoptosis (Li P. et al, Mol. Cell Biol., 28(15), (2008), 4745-4758).

El papel mencionado anteriormente de PAD4 en la desiminación de restos de arginina en las histonas puede ser indicativo de un papel para PAD4 en la regulación epigenética de la expresión génica. PAD4 es el miembro principal de la familia PAD que se observa que reside en el núcleo y en el citoplasma. Los indicios tempranos de que PAD4 puede actuar como histona desmetiliminasa y desiminasa es inconsistente y no está probado. Sin embargo, puede reducir la metilación de la arginina en las histonas (y, por lo tanto, la regulación epigenética asociada a esta marca) indirectamente a través del agotamiento de los restos de arginina disponibles por conversión a citrulina. Los inhibidores de PAD4 son útiles como herramientas epigenéticas o terapéuticas para afectar a la expresión de genes diana variados en otros entornos de enfermedad. A través de tales mecanismos, los inhibidores de PAD4 también pueden ser efectivos en el control de los niveles de citrulinación en las células madre y, por lo tanto, pueden afectar terapéuticamente al estado de pluripotencia y al potencial de diferenciación de diversas células madre, incluyendo, pero sin limitación, células madre embrionarias, células madre neurales, células madre hematopoyéticas y células madre cancerosas. Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad no satisfecha de identificar y desarrollar inhibidores de PAD4 para el tratamiento de los trastornos mediados por PAD4.

El documento WO 2014/015905 desvela 2-(azaindol-2-il)-benzoimidazoles como inhibidores de PAD4. Huw D. Lewis et al., "Inhibition of PAD4 activity is sufficient to disrupt mouse and human NET formation", Nat. Chem. Biol., vol.11 No.3 (2015), 189-191 se refiere a inhibidores de PAD4.

20 Sumario de la invención

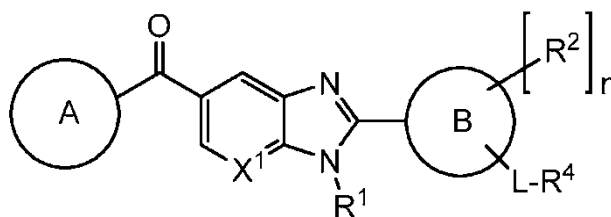
Ahora se ha descubierto que los compuestos de fórmula I son útiles como inhibidores de PAD4:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de anillo A, Anillo B, R¹, R², R³, X¹, L y R⁴ es como se define y describe en el presente documento.

También se ha descubierto que los compuestos de fórmula I' son útiles como inhibidores de PAD4:



I'

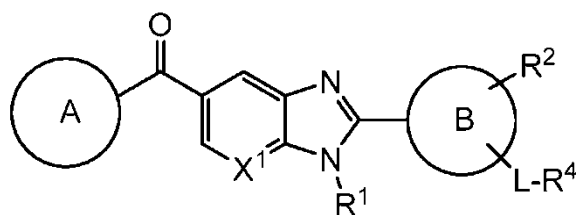
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de anillo A, Anillo B, R¹, R², R³, X¹, L, R⁴ y n es como se define y describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado demuestra selectividad para PAD4 con respecto a PAD2. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden un compuesto proporcionado. Los compuestos proporcionados son útiles en el tratamiento de diversos trastornos asociados a PAD4. Tales trastornos se describen con detalle, en el presente documento e incluyen, por ejemplo artritis reumatoide, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, cáncer, fibrosis quística, asma, eritematosis lúpica cutánea y psoriasis.

Descripción detallada de la invención

45 1. Descripción general de ciertos aspectos de la invención

En algunas realizaciones, dichos compuestos incluyen los de la fórmula descrita en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada variable es como se define y se describe en realizaciones. Dichos compuestos tienen la estructura de fórmula I:

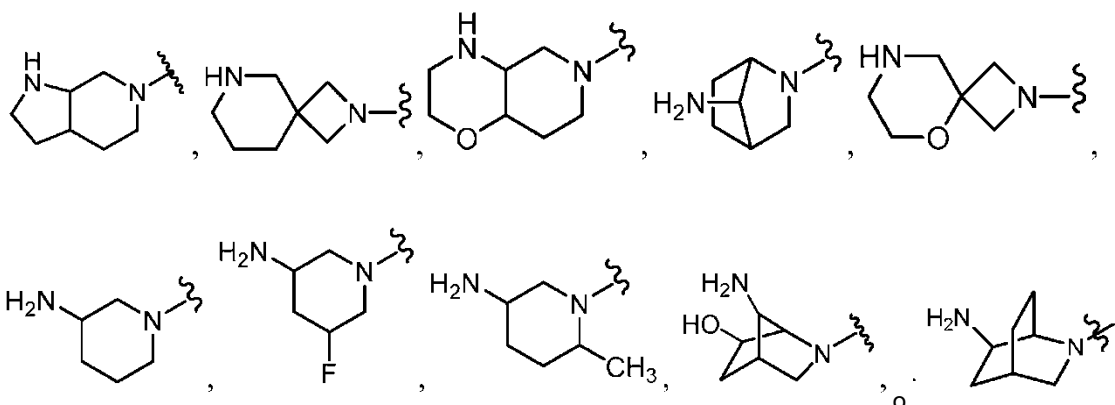


I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

5

el anillo A es



10

en la que el Anillo A está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN, -OR, o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor;

15

el anillo B es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

R¹ es hidrógeno, -Cy, o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con -Cy y opcionalmente sustituido además con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN o -OR;

20

cada -Cy es independientemente un anillo monocíclico saturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que -Cy está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN o -OR;

R² es hidrógeno, -CN, -OR, -Cy, o C₁₋₁₀ alifático opcionalmente sustituido con -Cy y opcionalmente sustituido además con 1-5 grupos seleccionados entre flúor, -CN o -OR;

X¹ es N o C(R³);

25

R³ es -R o -OR;

cada R es independientemente hidrógeno o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor;

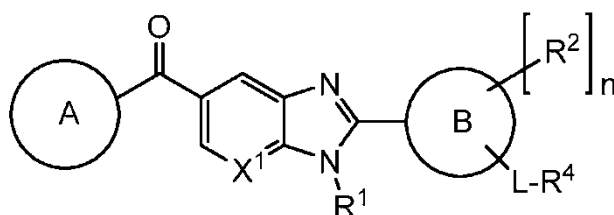
L se selecciona entre un enlace covalente o una cadena hidrocarburo de C₁₋₆ miembros, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en la que una unidad de metileno de L está opcionalmente reemplazada por -C(O)N(R^y)-,

30

en el que R^y es R o -CH₂fenilo; y R⁴ es halógeno, R, fenilo, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que R⁴ está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, -OR, o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor.

En algunas realizaciones, dichos compuestos incluyen los de la fórmula descrita en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada variable es como se define y se describe en realizaciones. Dichos compuestos tienen la estructura de fórmula I':

35

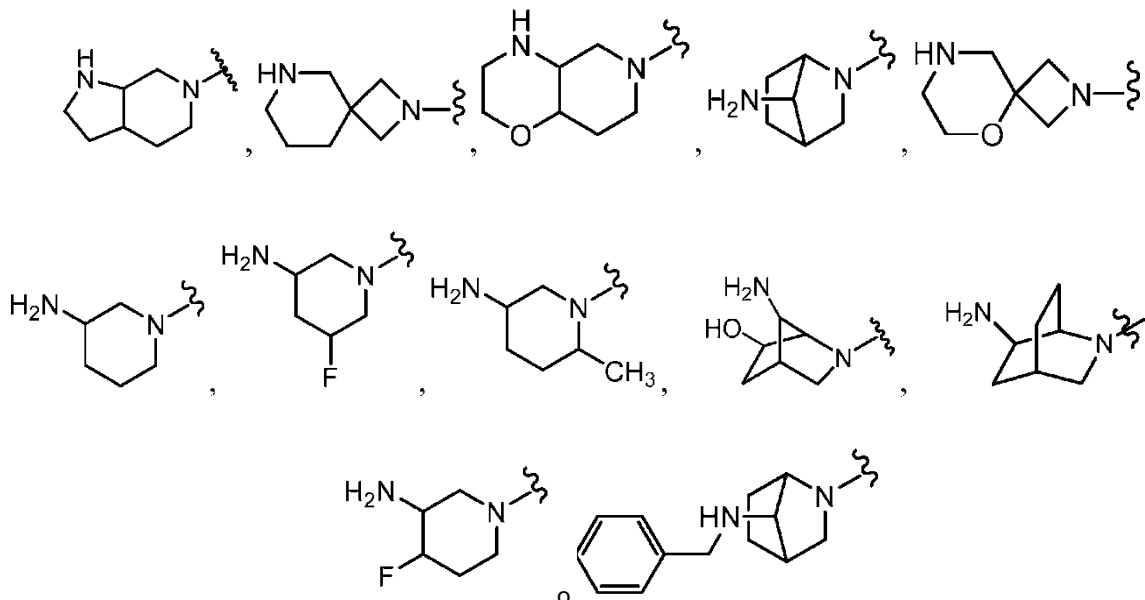


I'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

el anillo A es

5



10

en la que el Anillo A está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN, -OR, o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor;

15

el anillo B es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

R¹ es hidrógeno, -Cy, o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con -Cy y opcionalmente sustituido además con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN o -OR;

20

cada -Cy es independientemente un anillo arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno, o un anillo monocíclico saturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que -Cy está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN o -OR;

R² es hidrógeno, -CN, -OR, -Cy, o C₁₋₁₀ alifático opcionalmente sustituido con -Cy y opcionalmente sustituido además con 1-5 grupos seleccionados entre flúor, -CN o -OR; o:

25

dos grupos R² en el mismo átomo de carbono se toman opcionalmente juntos para formar =O;

n es 1, 2 o 3;

X¹ es N o C(R³);

R³ es -R, halógeno o -OR;

cada R es independientemente hidrógeno o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor;

30

L se selecciona entre un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C₁₋₆ miembros, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en la que una unidad de metileno de L está opcionalmente reemplazada por -S(O)₂- o -C(O)N(R^y)-, en el que R^y es R o -CH₂fenilo; y

R⁴ es halógeno, R, fenilo, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que R⁴ está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, -OR, -C(O)OH, o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor.

35

2. Definiciones

40

Los compuestos de esta invención incluyen los descritos en el presente documento generalmente y además se ilustran mediante las clases, subclases y especies divulgadas en el presente documento. Como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones salvo que se indique de otra forma. Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75^a ed. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 y "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a ed., Ed.: Smith, M. B. y March, J., John Wiley & Son, Nueva York: 2001, cuyos contenidos al completo se incorporan en el presente documento por referencia.

45

El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, significa una cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, una cadena de hidrocarburo sustituida o no sustituida que está completamente saturada

o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en el presente documento como "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-5 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos y en otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo monocíclico C₃-C₆ que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero sin limitación, lineal o ramificado, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo, grupos alquínico e híbridos de los mismos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionadas con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al., describen detalladamente sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, incorporada por referencia en el presente documento. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las obtenidas a partir de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. Los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica, tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales valerato y similares.

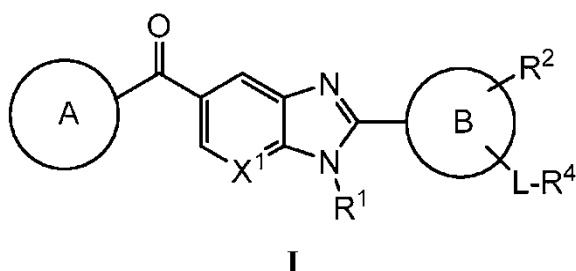
Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen metales alcalinos, metal alcalinotérreo, sales de amonio y N+(alquilo C₁₋₄)₄. Las sales de metal alcalino o alcalinotérreo representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea adecuado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo y sulfonato de arilo inferiores.

Salvo que se indique de otra forma, se entiende que las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isómeras (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace Z y E e isómeros conformacionales Z y E. Por tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. Salvo que se indique de otra forma, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la presente invención están dentro del alcance de la presente invención. Adicionalmente, salvo que se indique de otra forma, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir los compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen las estructuras presentes incluyendo la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C están dentro del alcance de la presente invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas de análisis, como sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención.

Las expresiones "afinidad mensurable" e "inhiben de forma mensurable", como se usa en el presente documento, significa un cambio mensurable en la actividad de PAD4 entre una muestra que comprende un compuesto de la presente invención, o su composición, y PAD4, y una muestra equivalente que comprende PAD4 en ausencia de dicho compuesto, o su composición.

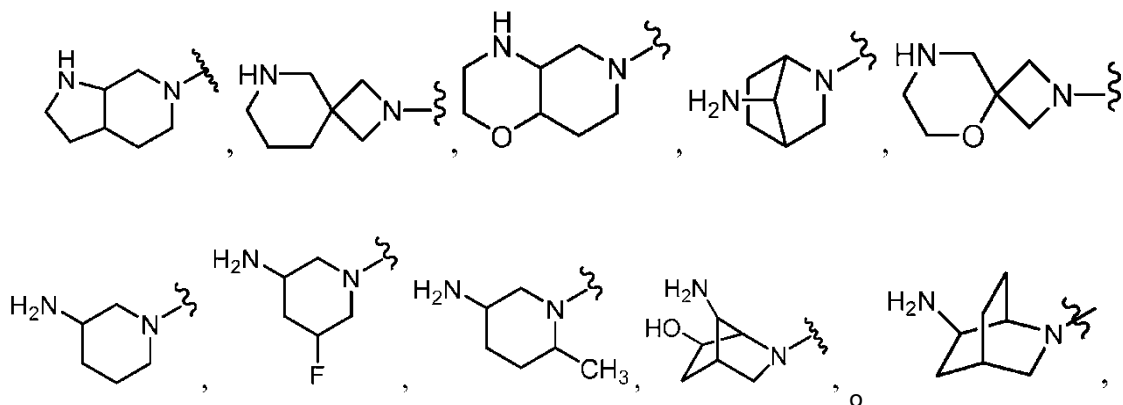
3. Descripción de compuestos de ejemplo

De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



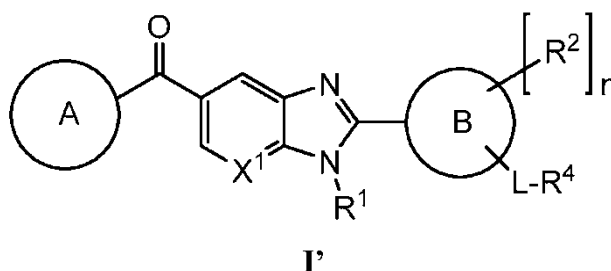
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

5 el anillo A es



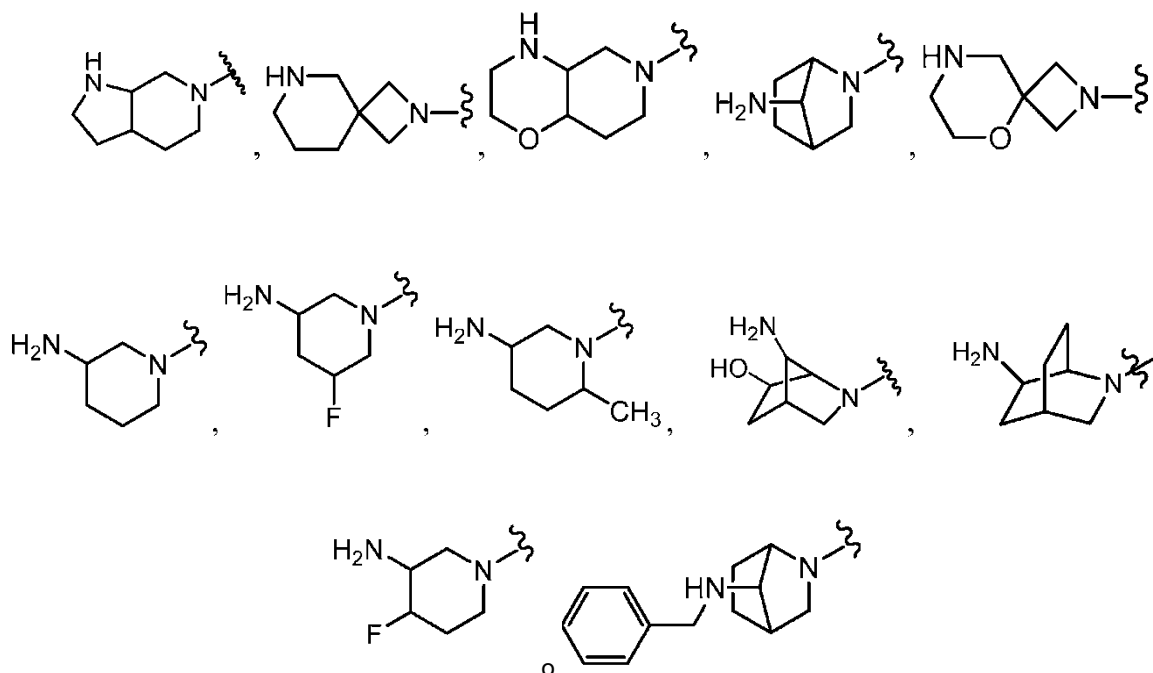
10 en la que el Anillo A está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN, -OR, o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor;
 el anillo B es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;
 15 R¹ es hidrógeno, -Cy, o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con -Cy y opcionalmente sustituido además con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN o -OR;
 cada -Cy es independientemente un anillo monocíclico saturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que -Cy está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN o -OR;
 20 R² es hidrógeno, -CN, -OR, -Cy, o C₁₋₁₀ alifático opcionalmente sustituido con -Cy y opcionalmente sustituido además con 1-5 grupos seleccionados entre flúor, -CN o -OR;
 X¹ es N o C(R³);
 R³ es -R o -OR;
 cada R es independientemente hidrógeno o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor;
 25 L se selecciona entre un enlace covalente o una cadena hidrocarburo de C₁₋₆ miembros, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en la que una unidad de metileno de L está opcionalmente reemplazada por -C(O)N(R^y)-, en el que R^y es R o -CH₂fenilo; y R⁴ es halógeno, R, fenilo, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que R⁴ está
 30 opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, -OR, C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I':



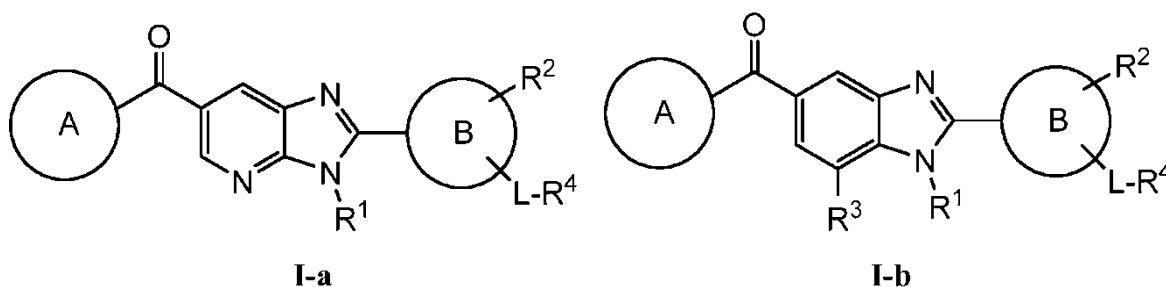
35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

el anillo A es



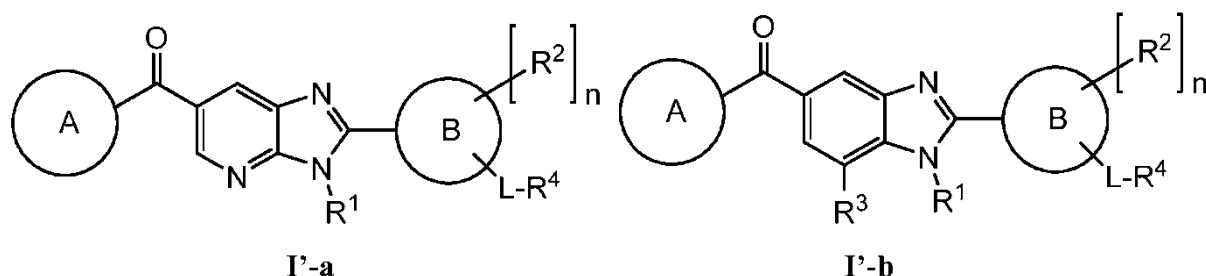
- 10 en la que el Anillo A está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN, -OR, o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor;
- el anillo B es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;
- R¹ es hidrógeno, -Cy, o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con -Cy y opcionalmente sustituido además con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN o -OR;
- 15 cada -Cy es independientemente un anillo arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno, o un anillo monocíclico saturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que -Cy está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN o -OR;
- 20 R² es hidrógeno, -CN, -OR, -Cy, o C₁₋₁₀ alifático opcionalmente sustituido con -Cy y opcionalmente sustituido además con 1-5 grupos seleccionados entre flúor, -CN o -OR; o:
dos grupos R² en el mismo átomo de carbono se toman opcionalmente juntos para formar =O;
- n es 1, 2 o 3;
- X¹ es N o C(R³);
- 25 R³ es -R, halógeno o -OR;
- cada R es independientemente hidrógeno o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor;
- L se selecciona entre un enlace covalente o una cadena de hidrocarbano de C₁₋₆ miembros, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en la que una unidad de metileno de L está opcionalmente reemplazada por -S(O)₂- o -C(O)N(R^y)-, en el que R^y es R o -CH₂fenilo; y
- 30 R⁴ es halógeno, R, fenilo, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que R⁴ está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, -OR, -C(O)OH, o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor.

35 Como se ha definido anteriormente, X¹ es N o C(R³). En algunas realizaciones, X¹ es N. En algunas realizaciones, X¹ es C(R³). En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I-a o I-b:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de anillo A, Anillo B, R¹, R², R³, L, y R⁴ es como se define y describe en el presente documento.

5 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I'-a o I'-b:



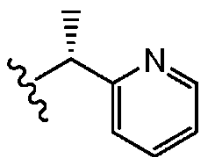
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de anillo A, Anillo B, R¹, R², R³, L, R⁴ y n es como se define y describe en el presente documento.

15 Como se ha definido anteriormente y descrito en el presente documento, R¹ es hidrógeno, -Cy, o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con -Cy y opcionalmente sustituido además con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN o -OR; cada -Cy es independientemente un anillo monocíclico saturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que -Cy está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN o -OR.

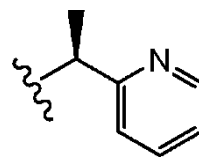
20 En algunas realizaciones, R¹ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹ es -Cy. En algunas realizaciones, R¹ es C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN o -OR. En algunas realizaciones, R¹ es C₁₋₃ alifático. En algunas realizaciones, R¹ es metilo. En algunas realizaciones, R¹ es etilo. En algunas realizaciones, R¹ es propilo. En algunas realizaciones, R¹ es -CH₂-ciclobutilo opcionalmente sustituido con metilo y -OH. En algunas realizaciones, cada -Cy es independientemente un anillo monocíclico saturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, -Cy está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN o -OR. En algunas realizaciones, -Cy es fenilo. En algunas realizaciones, -Cy es piridilo.

En algunas realizaciones, -Cy es un anillo arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno.

30 En algunas realizaciones, R¹ es fenilo. En algunas realizaciones, R¹ es



En algunas realizaciones, R¹ es



35

En algunas realizaciones, R¹ es



40

Como se ha definido anteriormente y descrito en el presente documento, R² es hidrógeno, -CN, -OR, -Cy, o C₁₋₁₀ alifático opcionalmente sustituido con -Cy y opcionalmente sustituido además con 1-5 grupos seleccionados entre flúor, -CN o -OR. En algunas realizaciones, R² es hidrógeno. En algunas realizaciones, R² es C₁₋₁₀ alifático opcionalmente sustituido con 1-5 grupos seleccionados entre flúor, -CN o -OR. En algunas realizaciones, R² es C₁₋₁₀

alifático opcionalmente sustituido con -Cy y opcionalmente además sustituido con 1-5 grupos seleccionados entre flúor, -CN o -OR. En algunas realizaciones, R² es -Cy. En algunas realizaciones, R² es metilo. En algunas realizaciones, R² es etilo. En algunas realizaciones, R² es propilo. En algunas realizaciones, R² es butilo. En algunas realizaciones, R² es pentilo. En algunas realizaciones, R² es hexilo. En algunas realizaciones, R² es ciclopropilo. En algunas realizaciones, R² es ciclobutilo. En algunas realizaciones, R² es ciclopentilo. En algunas realizaciones, R² es ciclohexilo. En algunas realizaciones, R² es ciclopropilmetilo. En algunas realizaciones, R² es ciclobutilmetilo. En algunas realizaciones, R² es ciclopentilmetilo. En algunas realizaciones, R² es ciclohexilmetilo. En algunas realizaciones, R² es ciclopropiletilo. En algunas realizaciones, R² es ciclobutiletilo. En algunas realizaciones, R² es ciclopentiletilo. En algunas realizaciones, R² es ciclohexiletilo. En algunas realizaciones, R² es -CH₂-ciclopropilo o -CH₂-ciclobutilo. En algunas realizaciones, R¹ es -CH₂-ciclobutilo opcionalmente sustituido con metilo y -OH. En algunas realizaciones, R¹ se selecciona entre los representados en la Tabla 1, más adelante.

En algunas realizaciones, R² es C₁₋₁₀ alifático, sustituido con 1-5 átomos de flúor. En algunas realizaciones, R² es C₁₋₁₀ alifático, sustituido con 1-5 átomos de flúor. En algunas realizaciones, R² es C₁₋₁₀ alifático, sustituido con 1 átomo de flúor. En algunas realizaciones, R² es C₁₋₁₀ alifático, sustituido con 2 átomos de flúor. En algunas realizaciones, R² es C₁₋₁₀ alifático, sustituido con 3 átomos de flúor. En algunas realizaciones, R² es C₁₋₁₀ alifático, sustituido con 4 átomos de flúor. En algunas realizaciones, R² es C₁₋₁₀ alifático, sustituido con 5 átomos de flúor. En algunas realizaciones, R² es metilo, sustituido con 1-3 átomos de flúor. En algunas realizaciones, R² es trifluorometilo. En algunas realizaciones, R² es etilo, sustituido con 1-5 átomos de flúor. En algunas realizaciones, R² es 2,2,2-trifluoroetilo. En algunas realizaciones, R² es propilo, sustituido con 1-5 átomos de flúor. En algunas realizaciones, R² es 3,3,3-trifluoropropilo. En algunas realizaciones, R² es butilo, sustituido con 1-5 átomos de flúor. En algunas realizaciones, R² es 4,4,4-triflorobutilo. En algunas realizaciones, R² es pentilo, sustituido con 1-5 átomos de flúor. En algunas realizaciones, R² es 5,5,5-trifluoropentilo. En algunas realizaciones, R² es hexilo, sustituido con 1-5 átomos de flúor. En algunas realizaciones, R² es 6,6,6-trifluorohexilo. En algunas realizaciones, R² se selecciona entre los representados en la Tabla 1, más adelante.

En algunas realizaciones, R² es fenilo. En algunas realizaciones, R² es n-propilo. En algunas realizaciones, R² es isopropilo. En algunas realizaciones, R² es piridilo. En algunas realizaciones, R² es flúor. En algunas realizaciones, R² es bromo. En algunas realizaciones, R² es bencilo. En algunas realizaciones, R² es -OMe. En algunas realizaciones, R² es -OH. En algunas realizaciones, R² es -CN. En algunas realizaciones, dos grupos R² se toman juntos para formar =O.

En algunas realizaciones, R² es



En algunas realizaciones, R² es



En algunas realizaciones, R² es



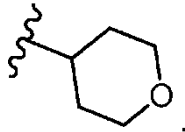
En algunas realizaciones, R² es



En algunas realizaciones, R² es

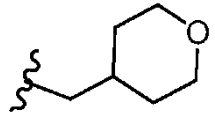


En algunas realizaciones, R² es



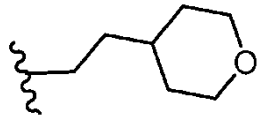
5

En algunas realizaciones, R² es



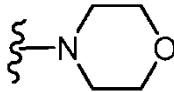
10

En algunas realizaciones, R² es

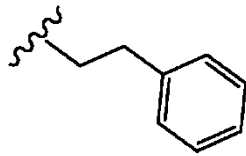


15

En algunas realizaciones, R² es

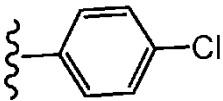


En algunas realizaciones, R² es



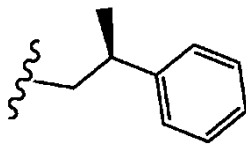
20

En algunas realizaciones, R² es



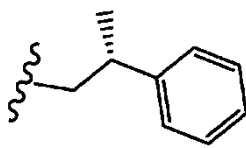
25

En algunas realizaciones, R² es



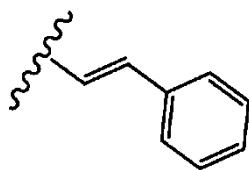
30

En algunas realizaciones, R² es



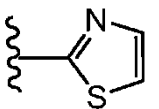
35

En algunas realizaciones, R² es



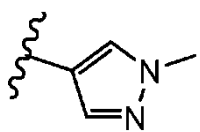
En algunas realizaciones, R² es

5

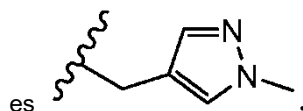


En algunas realizaciones, R² es

10

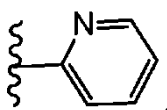


En algunas realizaciones, R²



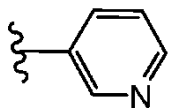
15

En algunas realizaciones, R² es



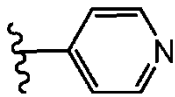
20

En algunas realizaciones, R² es



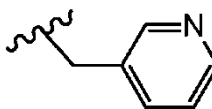
En algunas realizaciones, R² es

25

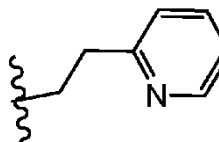


En algunas realizaciones, R² es

30



En algunas realizaciones, R² es



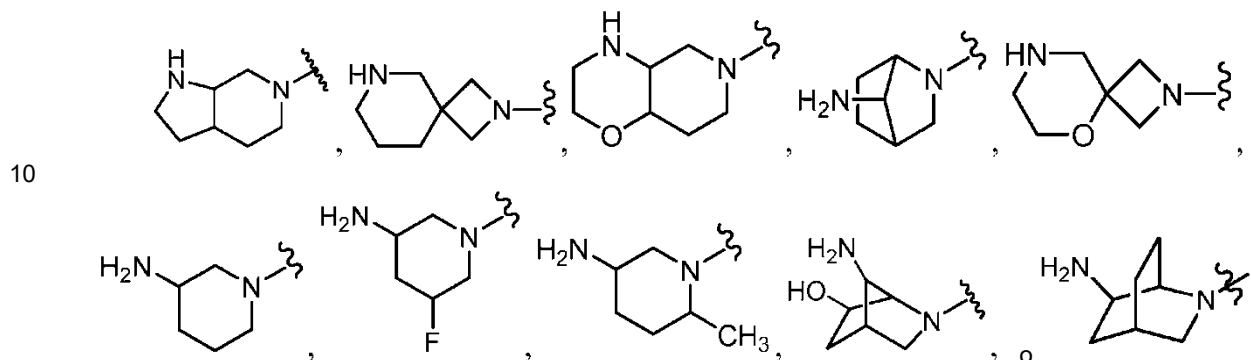
35

Como se ha definido anteriormente y descrito en el presente documento, R³ es -R o -OR. En algunas realizaciones,

R³ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R³ es C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor. En algunas realizaciones, R³ es OCH₃. En algunas realizaciones, R³ se selecciona entre los representados en la Tabla 1, más adelante.

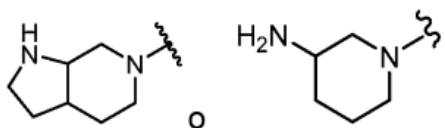
5 En algunas realizaciones, R³ es halógeno. En algunas realizaciones, R³ es flúor.

Como se ha definido anteriormente, el anillo A es

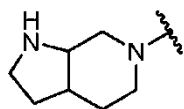


en la que el Anillo A está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN, -OR, o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor.

15 En algunas realizaciones, el anillo A se selecciona entre

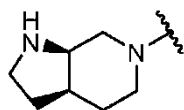


20 En algunas realizaciones, el anillo A es



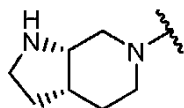
En algunas realizaciones, el anillo A es

25



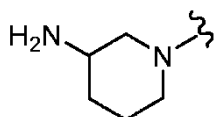
En algunas realizaciones, el anillo A es

30

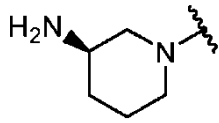


En algunas realizaciones, el anillo A es

35

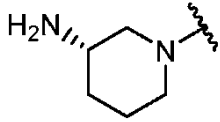


En algunas realizaciones, el anillo A es



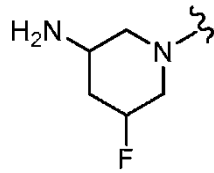
En algunas realizaciones, El anillo A es.

5



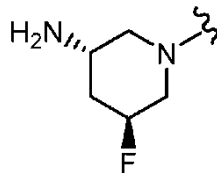
En algunas realizaciones, el anillo A es

10



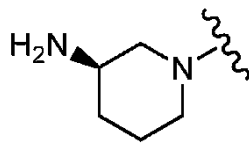
En algunas realizaciones, el anillo A es

15



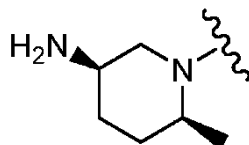
En algunas realizaciones, el anillo A es

20



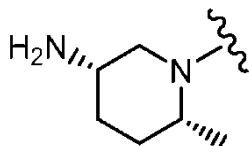
En algunas realizaciones, el anillo A es

25



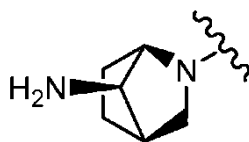
En algunas realizaciones, el anillo A es

30

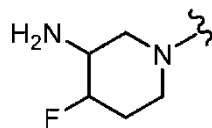


En algunas realizaciones, el anillo A es

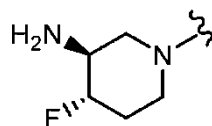
30



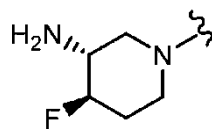
En algunas realizaciones, el anillo A es



5 En algunas realizaciones, el anillo A es

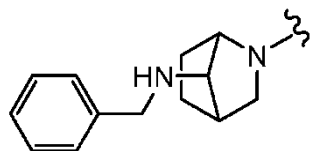


10 En algunas realizaciones, el anillo A es



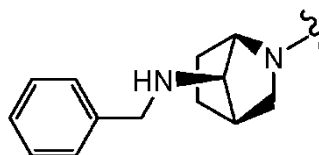
En algunas realizaciones, el anillo A es

15



En algunas realizaciones, el anillo A es

20

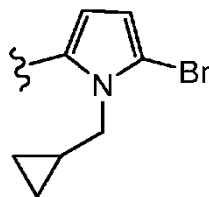


En algunas realizaciones, El anillo A se selecciona entre los representados en la Tabla 1, más adelante.

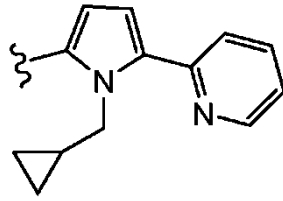
25 En algunas realizaciones, El anillo B es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En otras realizaciones, el anillo B es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno.

30 En algunas realizaciones, el Anillo B es imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, piridilo o tiazolilo. En algunas realizaciones, el Anillo B es imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo o tiazolilo. En algunas realizaciones, el anillo B es piridilo. En algunas realizaciones, el anillo B se selecciona entre los representados en la Tabla 1, más adelante.

En algunas realizaciones, el anillo B es pirrolilo. En algunas realizaciones, el anillo B es

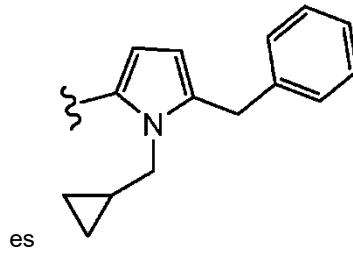


35 En algunas realizaciones, el anillo B es



En algunas realizaciones, el anillo B

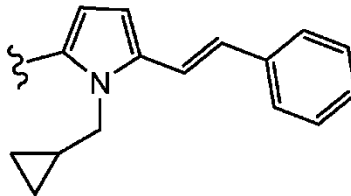
5



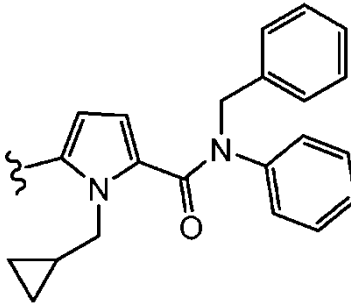
es

En algunas realizaciones, el anillo B es

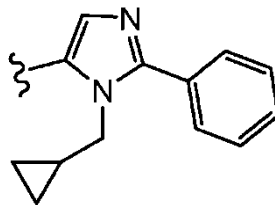
10



En algunas realizaciones, el anillo B



15 En algunas realizaciones, el anillo B es imidazolilo. En algunas realizaciones, el anillo B es



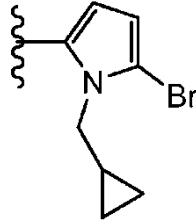
20 En algunas realizaciones, el anillo B es fenilenilo. En algunas realizaciones, el anillo B es piridonenilo. En algunas realizaciones, el anillo B es piridinilo. En algunas realizaciones, el anillo B es pirrolenilo. En algunas realizaciones, el anillo B es pirazolenilo. En algunas realizaciones, el anillo B es tiazolenilo.

En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



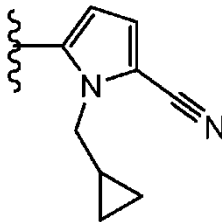
En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

5

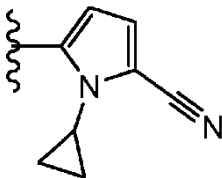


En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

10

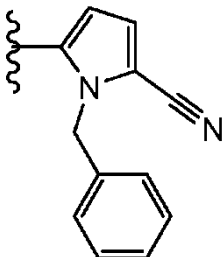


En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



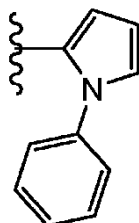
15

En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

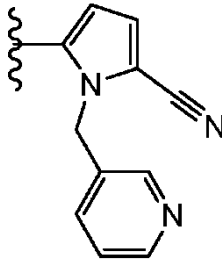


20

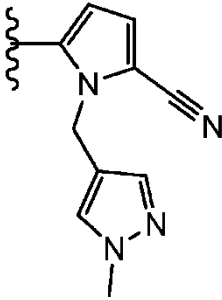
En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



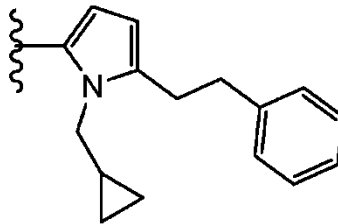
En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R² y -L-R⁴ es



5 En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R² y -L-R⁴ es



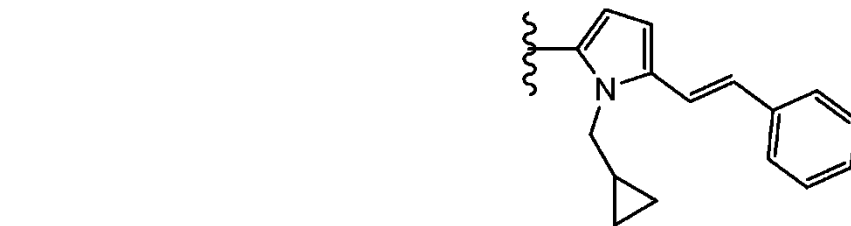
10 En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R² y -L-R⁴ es



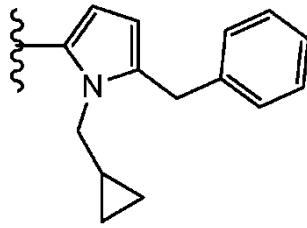
En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R² y -L-R⁴ es



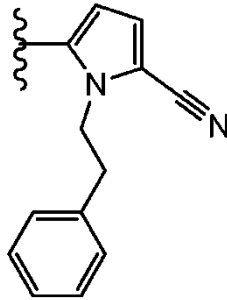
En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R² y -L-R⁴ es



En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R² y -L-R⁴ es

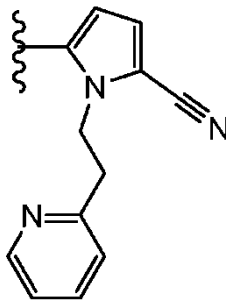


En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



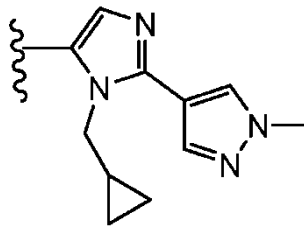
5

En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



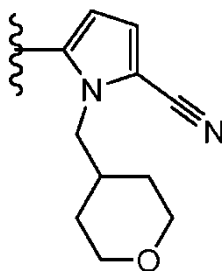
10

En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



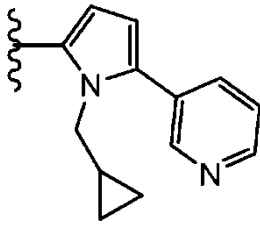
15

En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



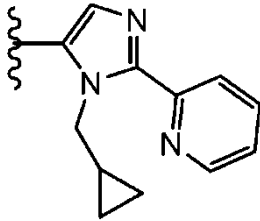
20

En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



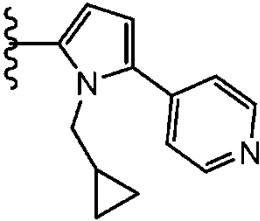
En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

5

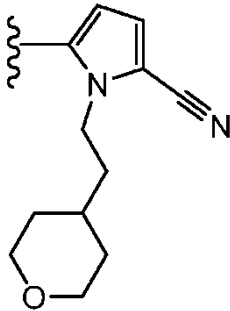


En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

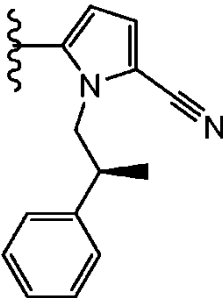
10



En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

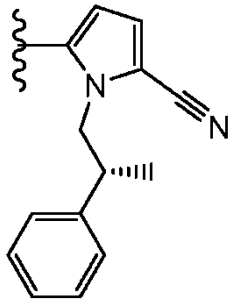


15 En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



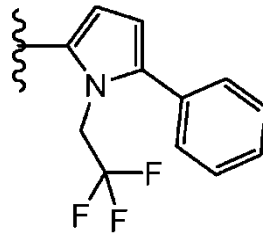
20 En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

20



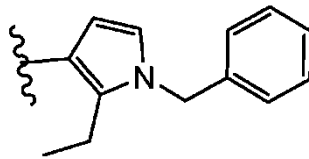
En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

5



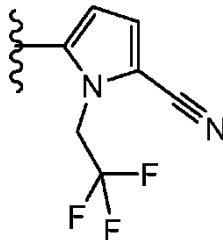
En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

10



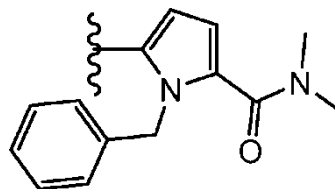
En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

15

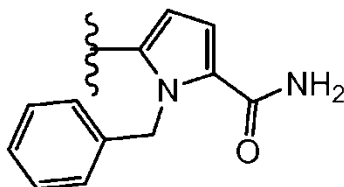


En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

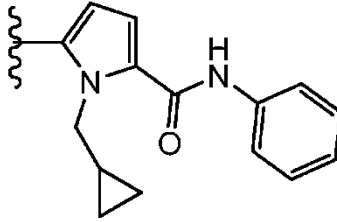
20



En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

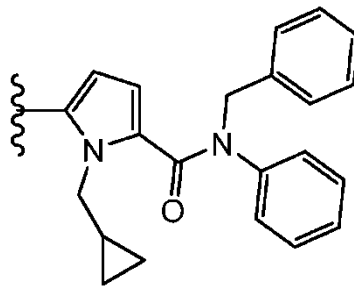


En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R² y -L-R⁴ es

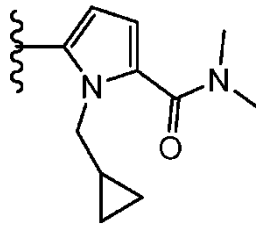


5

En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R² y -L-R⁴ es

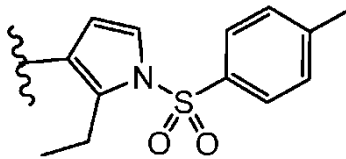


10 En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R² y -L-R⁴ es

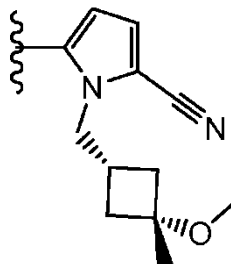


15

En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R² y -L-R⁴ es

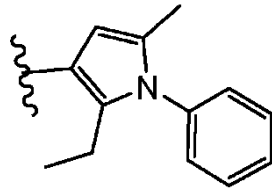


En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R² y -L-R⁴ es



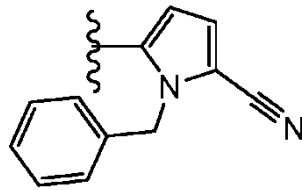
20

En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R² y -L-R⁴ es



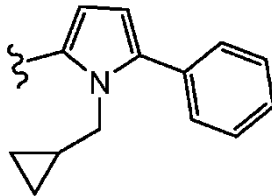
En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

5



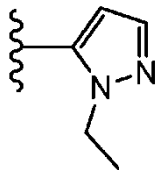
En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

10



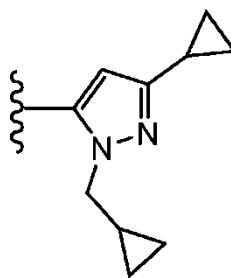
En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

15

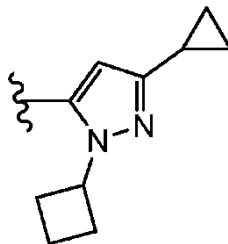


En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

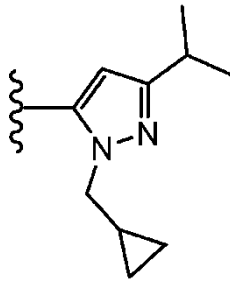
20



En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

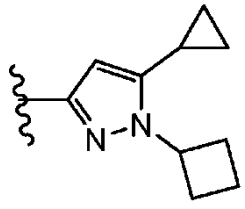


En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



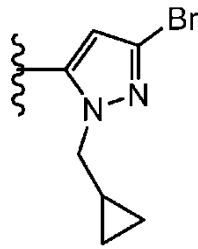
En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

5



En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

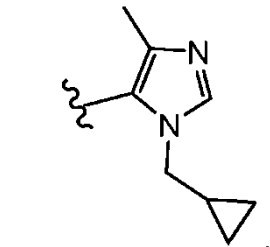
10



En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

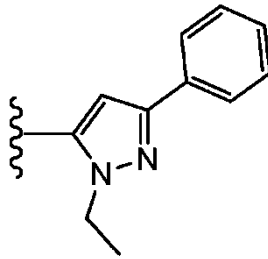
15

En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

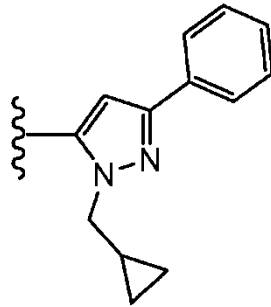


20

En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

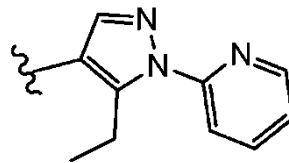


En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



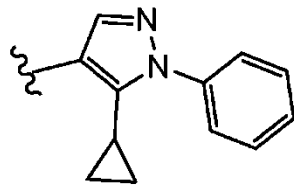
5

En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

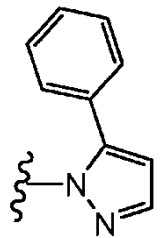


10

En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

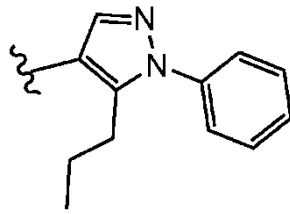


15 En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

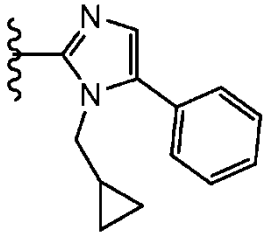


20

En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

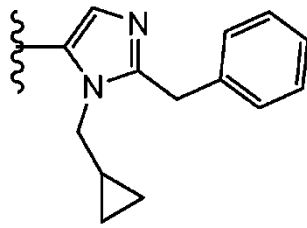


En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



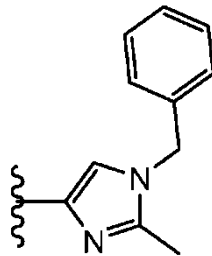
5

En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



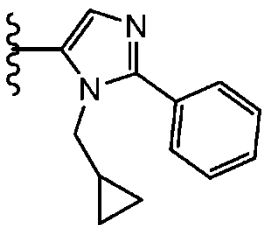
10

En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



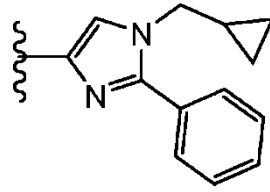
15

En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

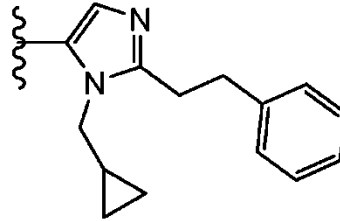


20

En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

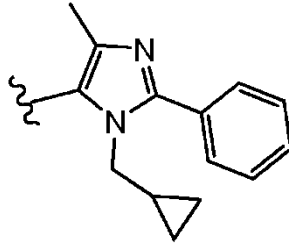


En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



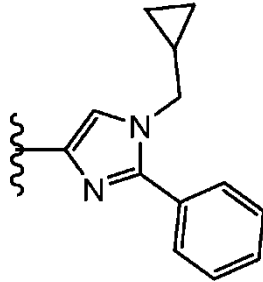
5

En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



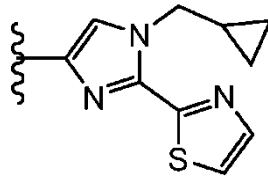
10

En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



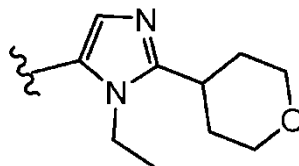
15

En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

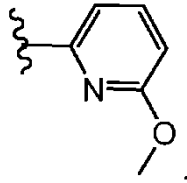


20

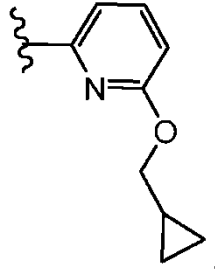
En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



5 En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



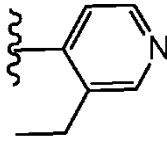
En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



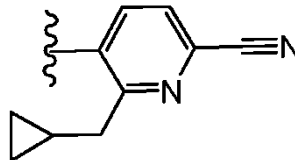
En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

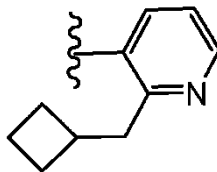


En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



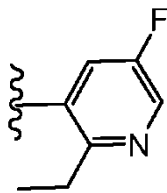
5

En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

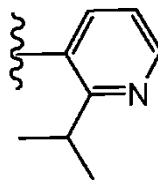


10

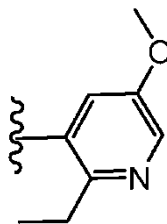
En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



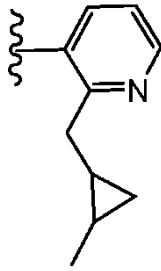
15 En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



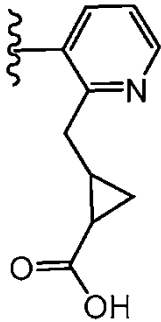
20 En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

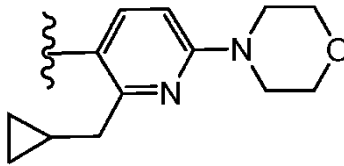


En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



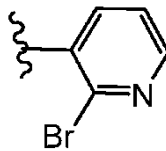
5

En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



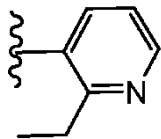
10

En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



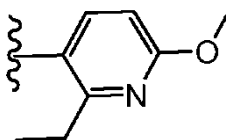
15

En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

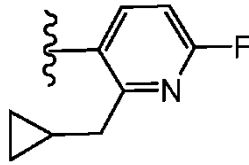


20

En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

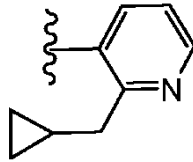


En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



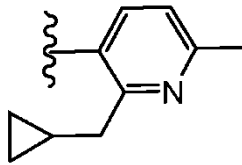
En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

5



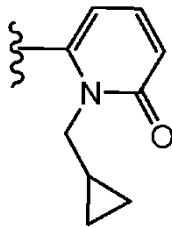
En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

10



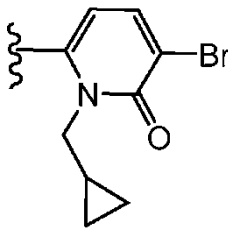
En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

15

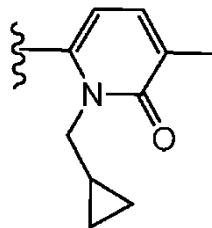


En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

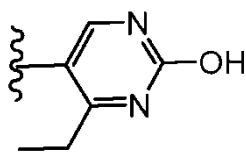
20



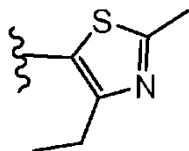
En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es

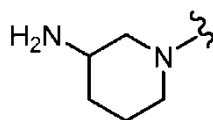


En algunas realizaciones, el anillo B con sus sustituyentes R^2 y $-L-R^4$ es



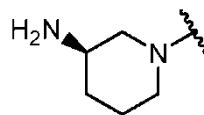
5

En algunas realizaciones, R^1 es metilo, R^2 es ciclopropilmetilo, X^1 es $C(R^3)$, R^3 es $-H$ y el anillo A es



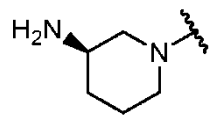
10

En algunas realizaciones, R^1 es metilo, R^2 es ciclopropilmetilo, X^1 es $C(R^3)$, R^3 es $-H$ y el anillo A es



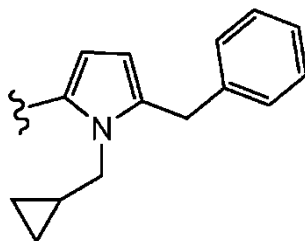
15

En algunas realizaciones, R^1 es metilo, R^2 es ciclopropilmetilo, X^1 es $C(R^3)$, R^3 es $-OCH_3$, y el anillo A es



20

y el anillo B es.



25

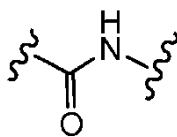
Como se ha definido anteriormente y descrito en el presente documento, L se selecciona entre un enlace covalente o una cadena hidrocarburo de C_{1-6} miembros, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en la que una unidad de metileno de L está opcionalmente reemplazada por $-C(O)N(R^y)-$, en el que R^y es R o $-CH_2$ fenilo. En algunas realizaciones, L es un enlace covalente. En algunas realizaciones, L es $-(CH_2)-$. En algunas realizaciones, L es $-C(O)N(R^y)-$. En algunas realizaciones, R^y es R. En algunas realizaciones, R^y es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^y es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor. En algunas realizaciones, R^y es $-CH_2$ fenilo. En algunas realizaciones, $-L-$ se selecciona entre los representados en la Tabla 1, más adelante.

30

En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarburo de C_{1-6} miembros, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en la que una unidad de metileno de L está opcionalmente reemplazada por $-S(O)_2-$. En algunas realizaciones, L es $-S(O)_2-$. En algunas realizaciones, L es $-CH_2CH_2-$.

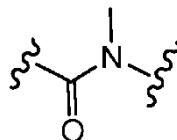
35

En algunas realizaciones, L es



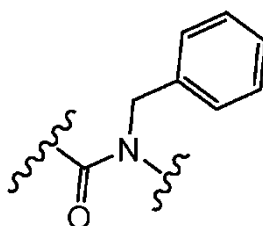
En algunas realizaciones, L es

5



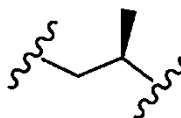
En algunas realizaciones, L es

10



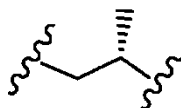
En algunas realizaciones, L es

15

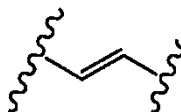


En algunas realizaciones, L es

20



En algunas realizaciones, L es



25

Como se ha definido anteriormente y descrito en el presente documento, R⁴ es halógeno, R, fenilo, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que R⁴ está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, -OR, o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor.

30

En algunas realizaciones, R⁴ es halógeno. En algunas realizaciones, R⁴ es -Br. En algunas realizaciones, R⁴ es ciano. En algunas realizaciones, R⁴ es fenilo. En algunas realizaciones, R⁴ es piridilo. En algunas realizaciones, R⁴ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que R⁴ está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, -OR, o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor. En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona entre los representados en la Tabla 1, más adelante.

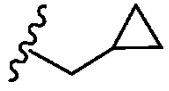
35

En algunas realizaciones, R⁴ está sustituido con -C(O)OH.

40

En algunas realizaciones, R⁴ es metilo. En algunas realizaciones, R⁴ es etilo. En algunas realizaciones, R⁴ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R⁴ es ciclopropilo. En algunas realizaciones, R⁴ es ciclobutilo. En algunas realizaciones, R⁴ es n-propilo. En algunas realizaciones, R⁴ es iso-propilo. En algunas realizaciones, R⁴ is flúor.

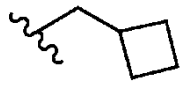
En algunas realizaciones, R⁴ es



5 En algunas realizaciones, R⁴ es

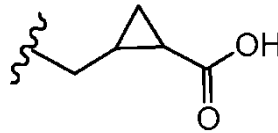


10 En algunas realizaciones, R⁴ es



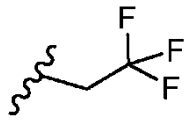
En algunas realizaciones, R⁴ es

15

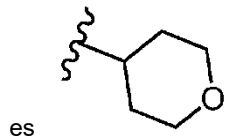


En algunas realizaciones, R⁴ es

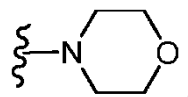
20



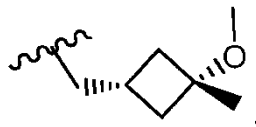
En algunas realizaciones, R⁴



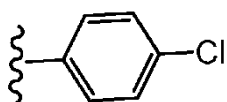
25 En algunas realizaciones, R⁴ es



30 En algunas realizaciones, R⁴ es

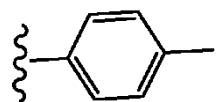


T00571 En algunas realizaciones, R⁴ es



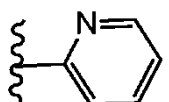
En algunas realizaciones, R⁴ es

5



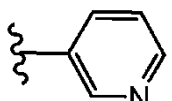
En algunas realizaciones, R⁴ es

10



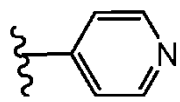
En algunas realizaciones, R⁴ es

15

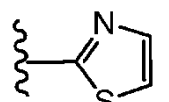


En algunas realizaciones, R⁴ es

20

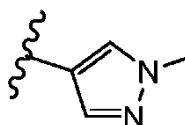


En algunas realizaciones, R⁴ es



En algunas realizaciones, R⁴ es

25



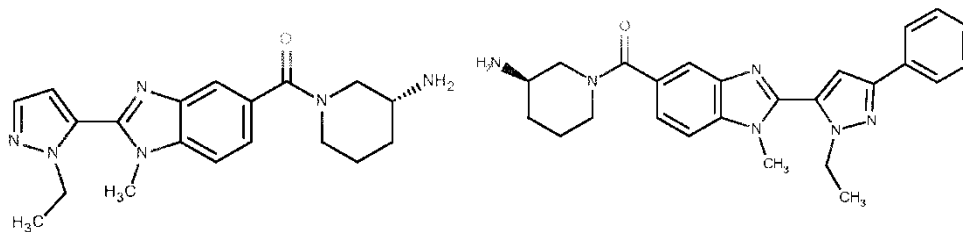
Como se ha definido anteriormente y descrito en el presente documento, n es 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones, n es 3. En algunas realizaciones, n se selecciona entre los representados en la Tabla 1, más adelante.

30

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I o de fórmula I' se selecciona entre los representados más adelante en la Tabla 1.

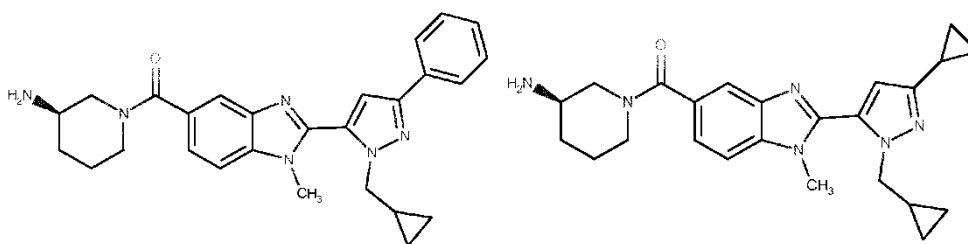
35

Tabla 1. Compuestos de ejemplo de fórmula I o fórmula I'



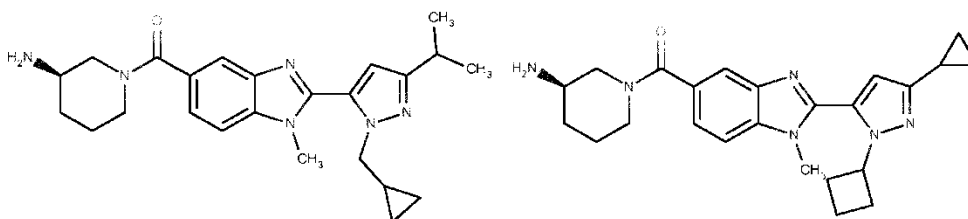
I-1

I-2



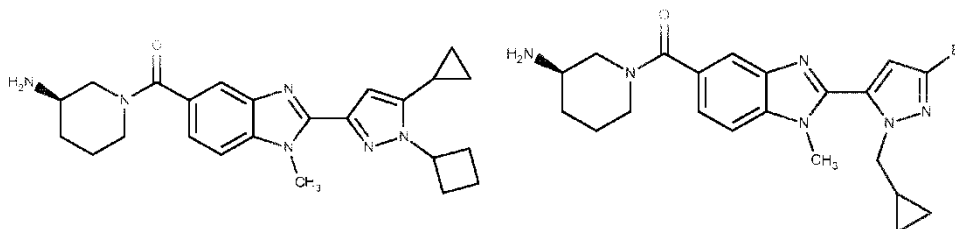
I-3

I-4



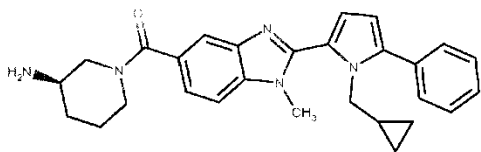
I-5

I-6

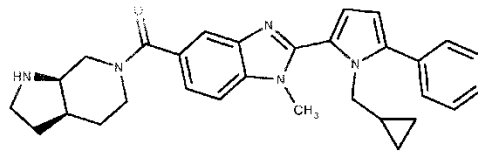


I-7

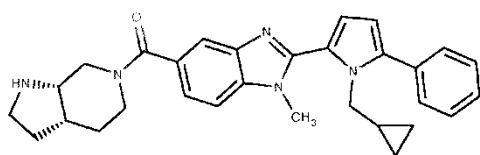
I-8



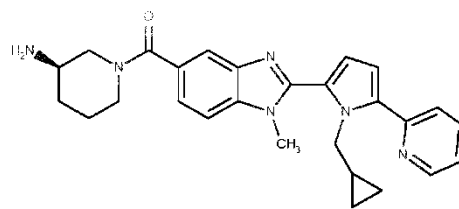
I-9



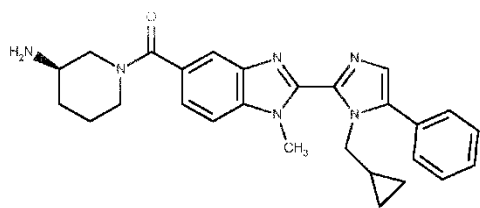
I-10



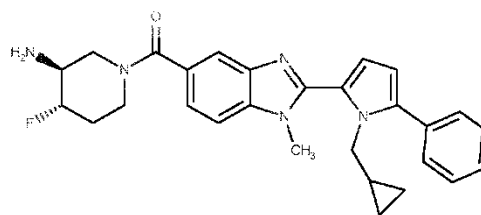
I-11



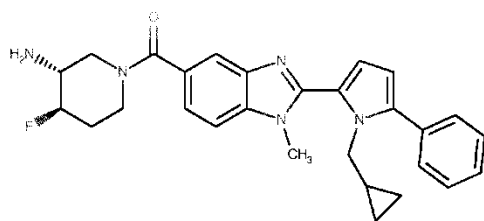
I-12



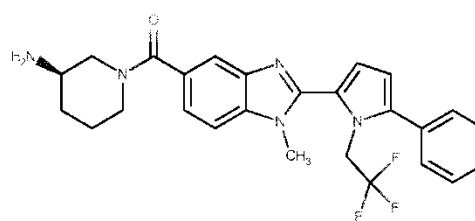
I-13



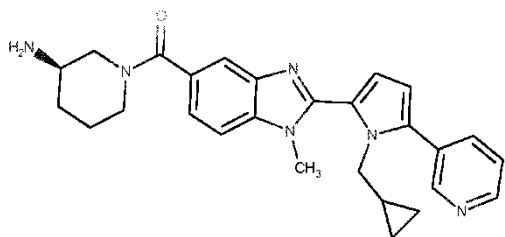
I-14



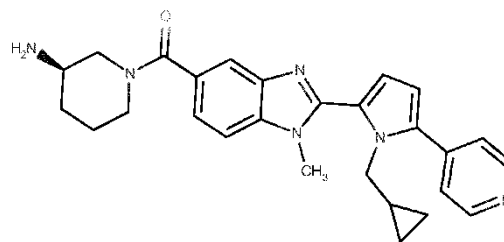
I-15



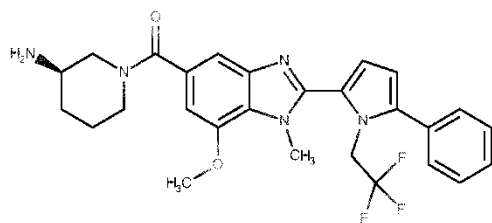
I-16



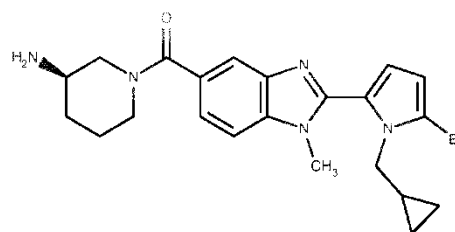
I-17



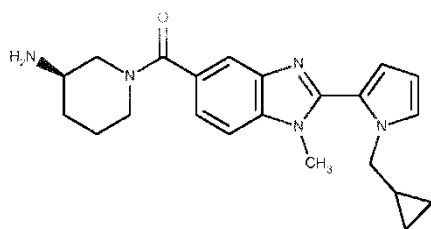
I-18



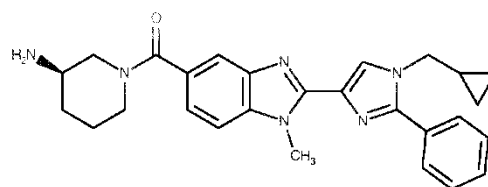
I-19



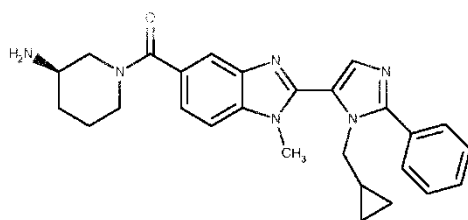
I-20



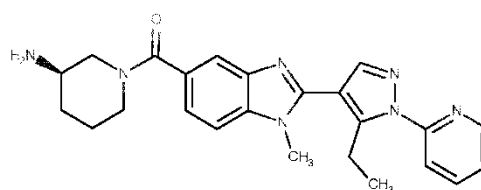
I-21



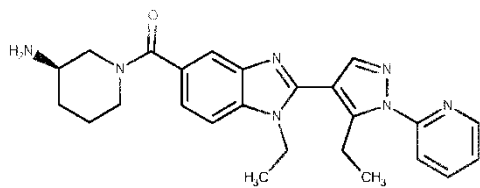
I-22



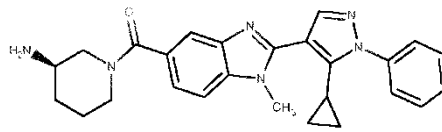
I-23



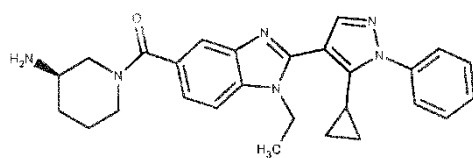
I-24



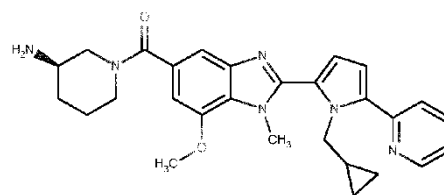
I-25



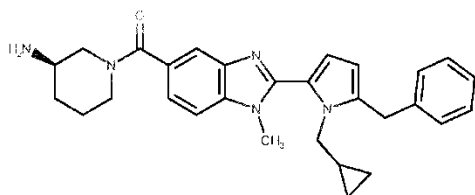
I-26



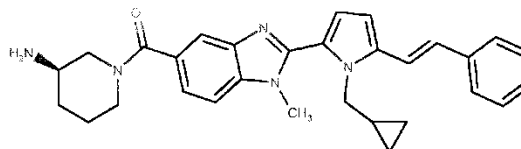
I-27



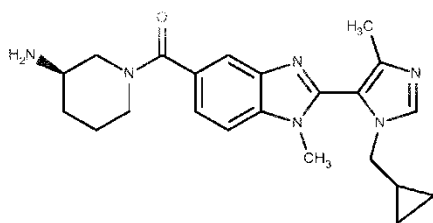
I-28



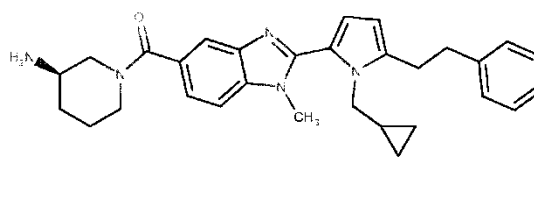
I-29



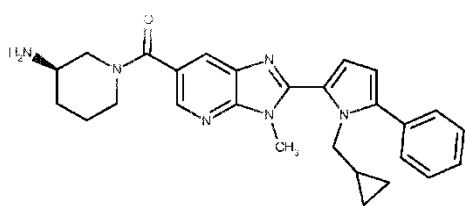
I-30



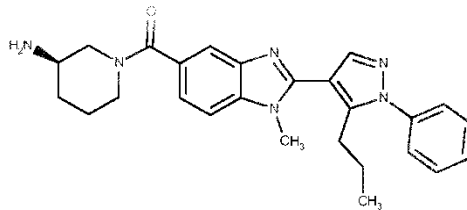
I-31



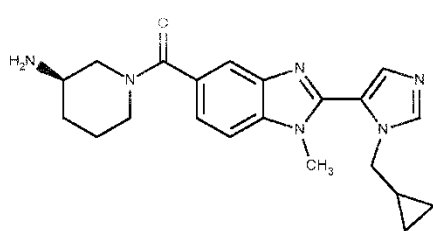
I-32



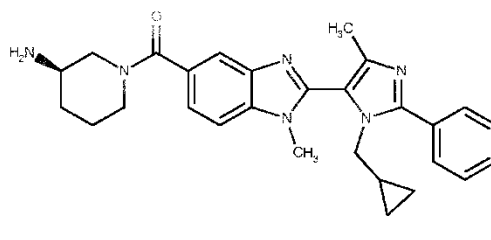
I-33



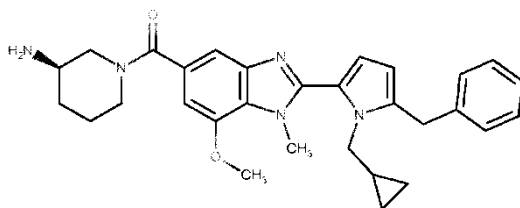
I-34



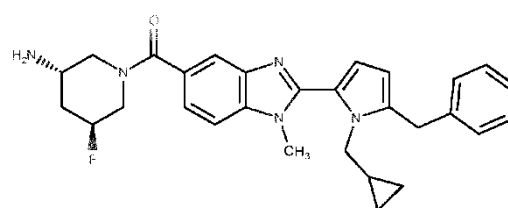
I-35



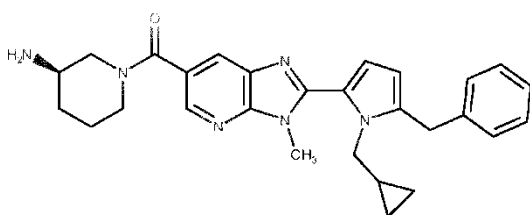
I-36



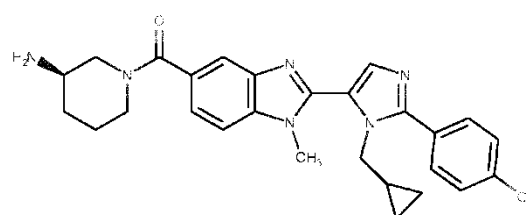
I-37



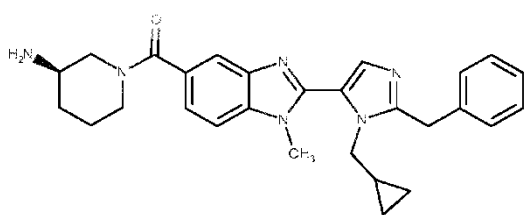
I-38



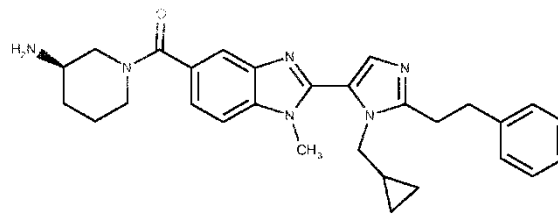
I-39



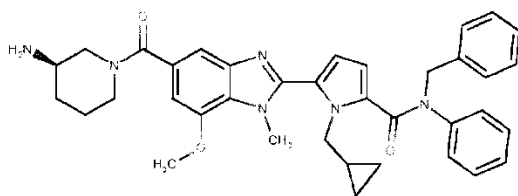
I-40



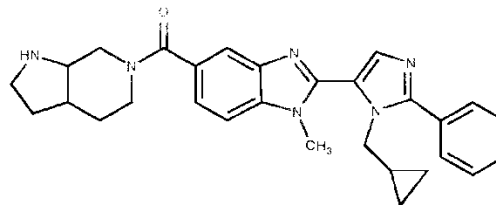
I-41



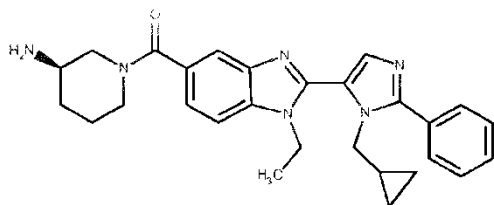
I-42



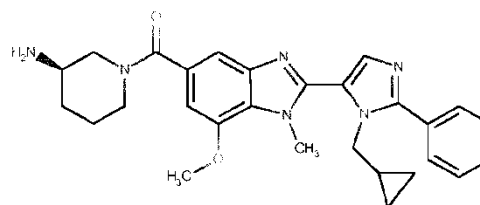
I-43



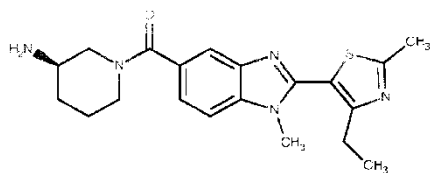
I-44



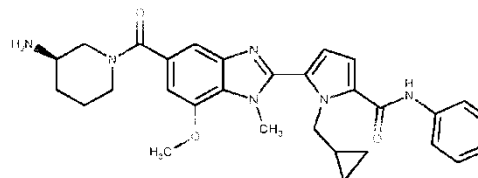
I-45



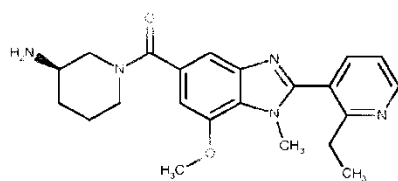
I-46



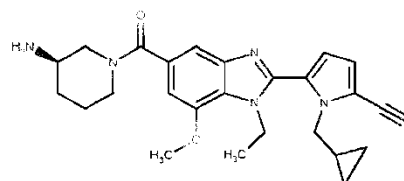
I-47



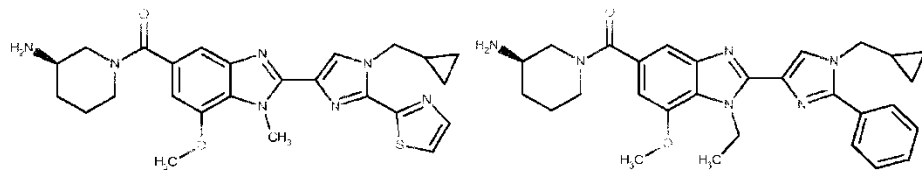
I-48



I-49

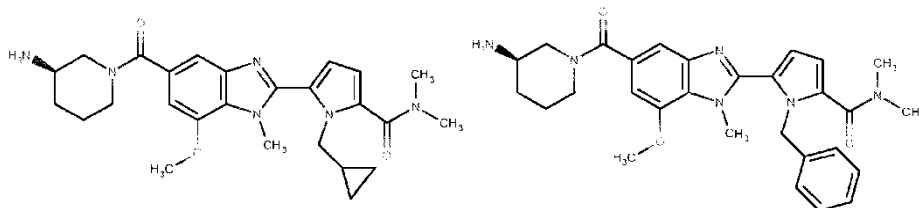


I-50



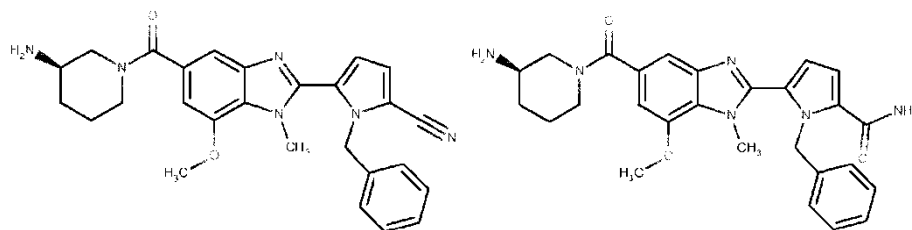
I-51

I-52



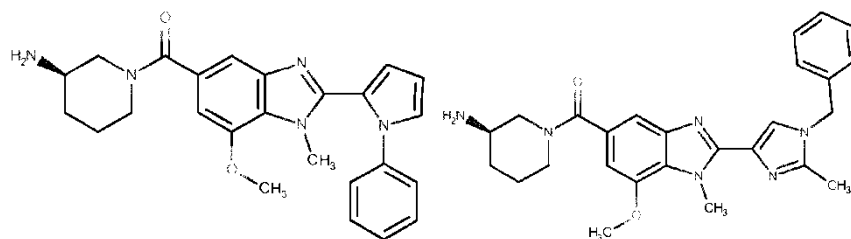
I-53

I-54



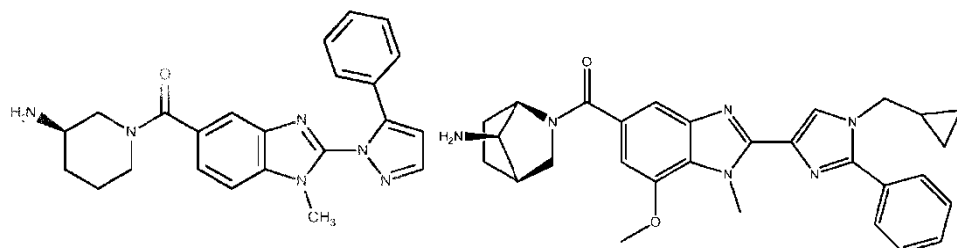
I-55

I-56



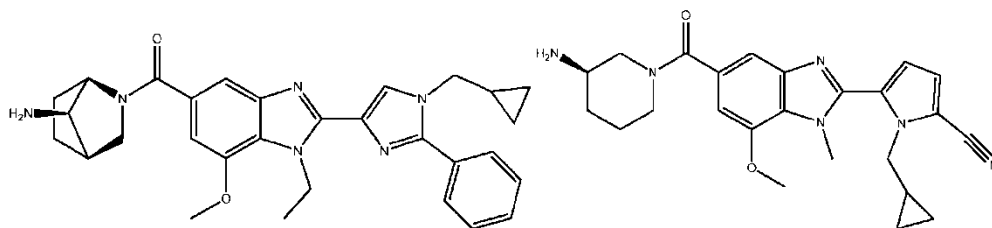
I-57

I-58



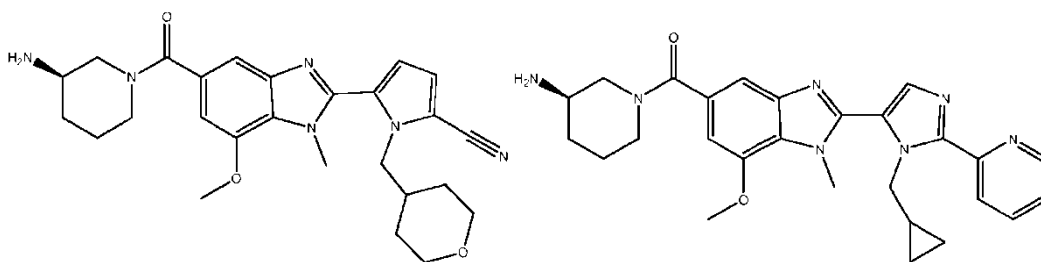
I-59

I-60



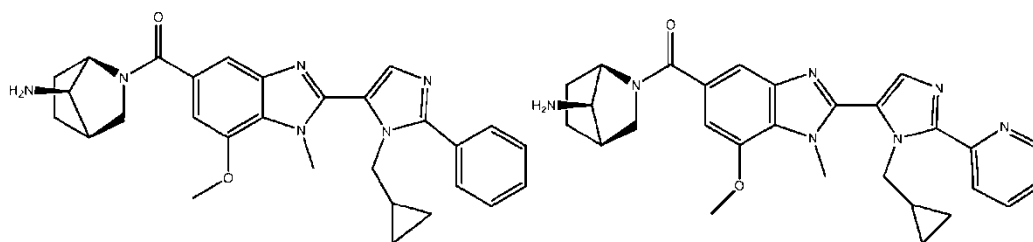
I-61

I-62



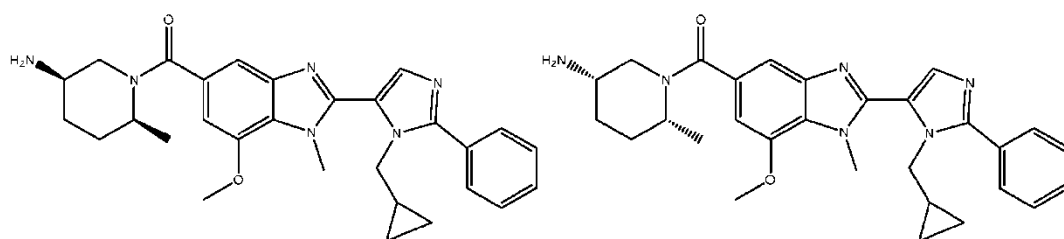
I-63

I-64



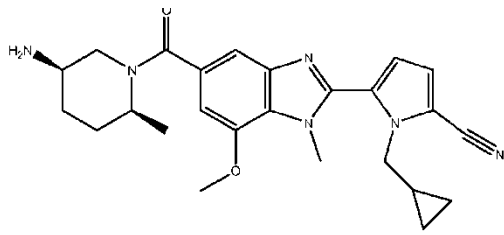
I-65

I-66

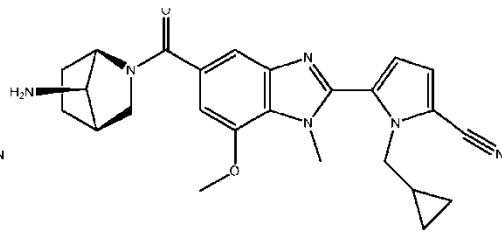


I-67

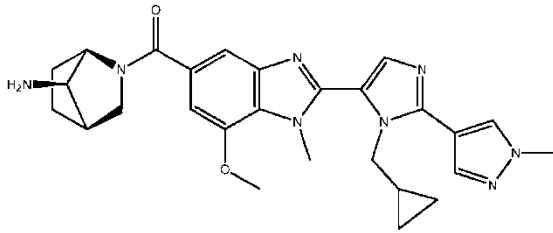
I-68



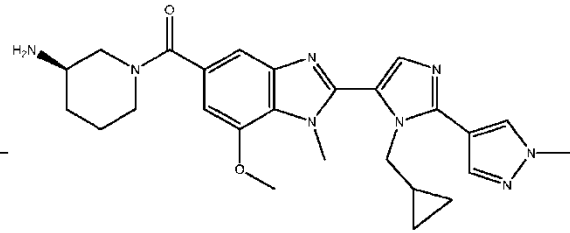
I-69



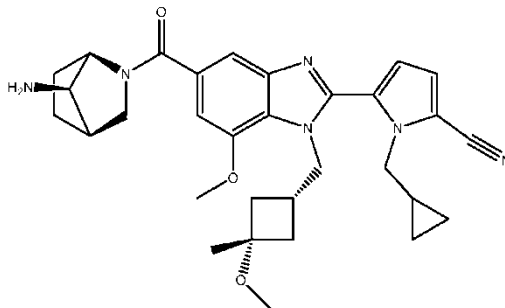
I-70



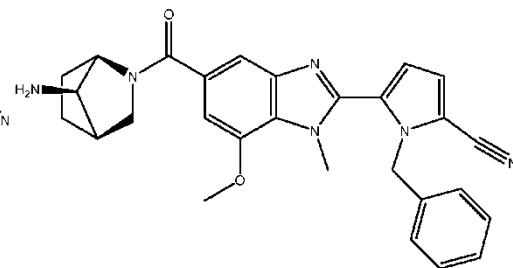
I-71



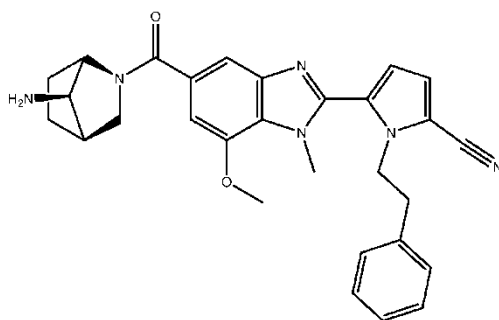
I-72



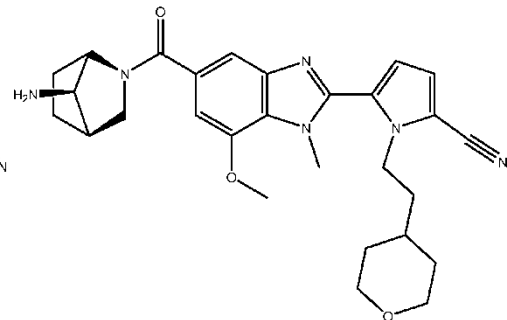
I-73



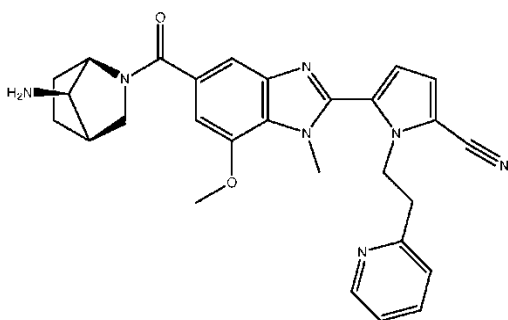
I-74



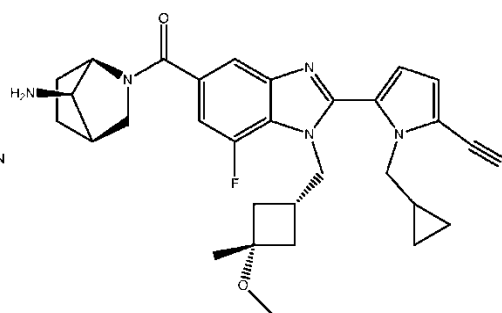
I-75



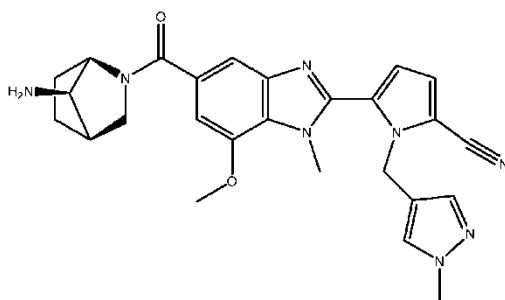
I-76



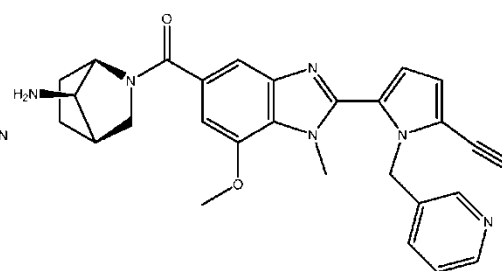
I-77



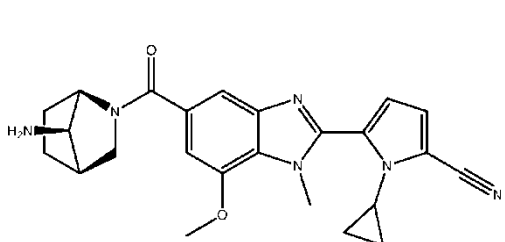
I-78



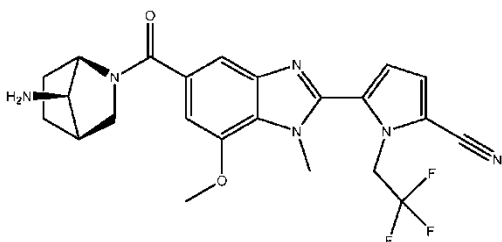
I-79



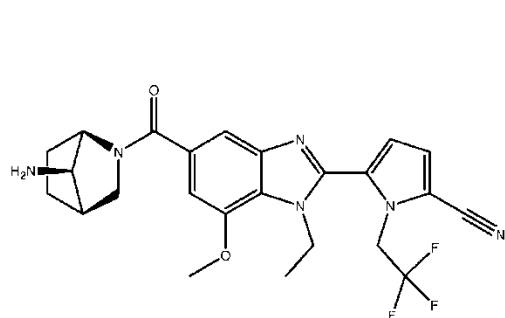
I-80



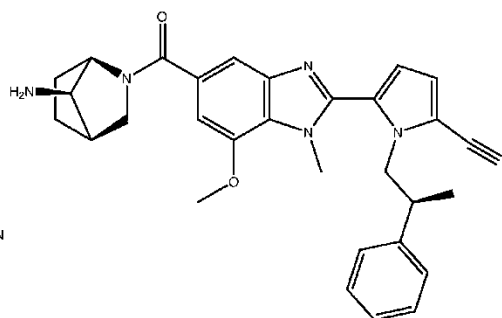
I-81



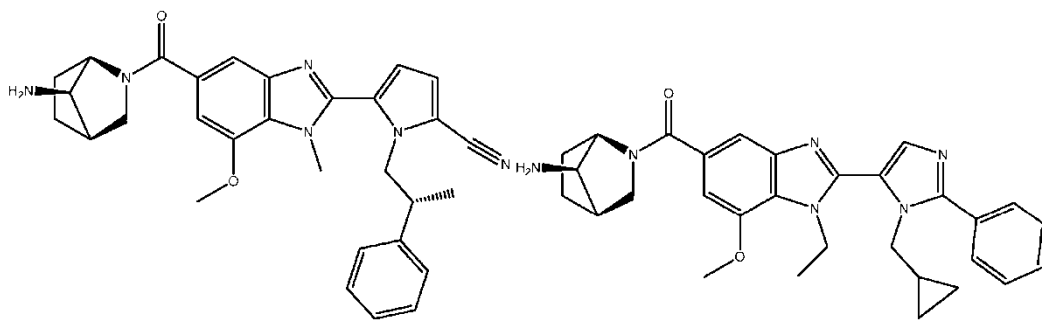
I-82



I-83

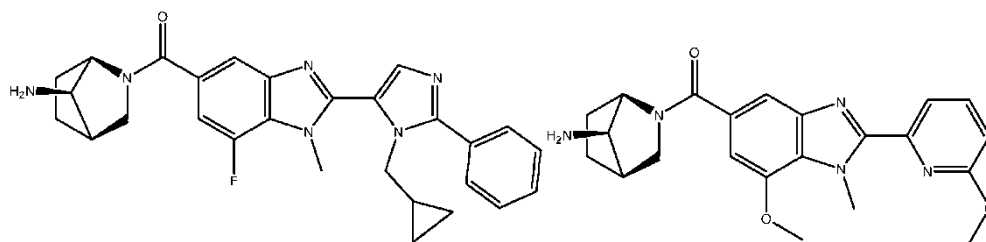


I-84



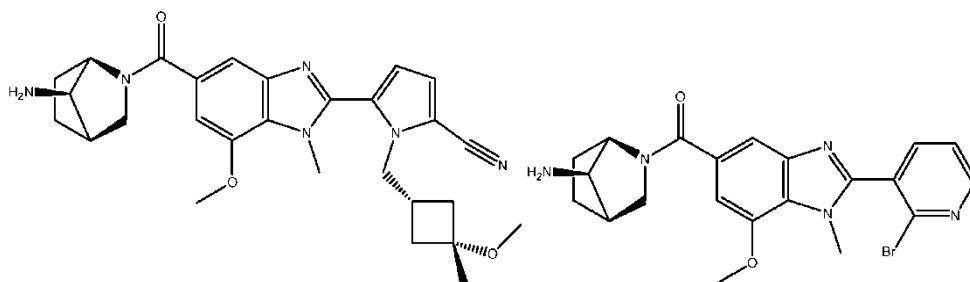
I-85

I-86



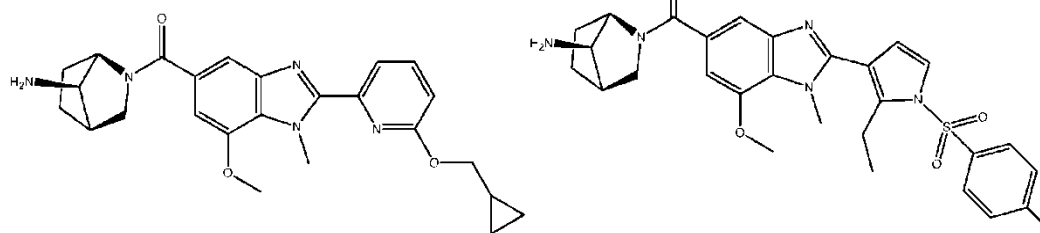
I-87

I-88



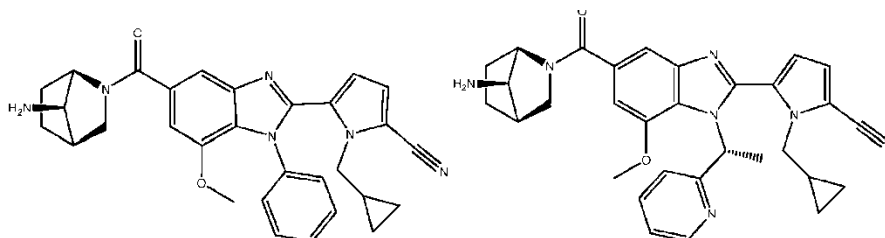
I-89

I-90



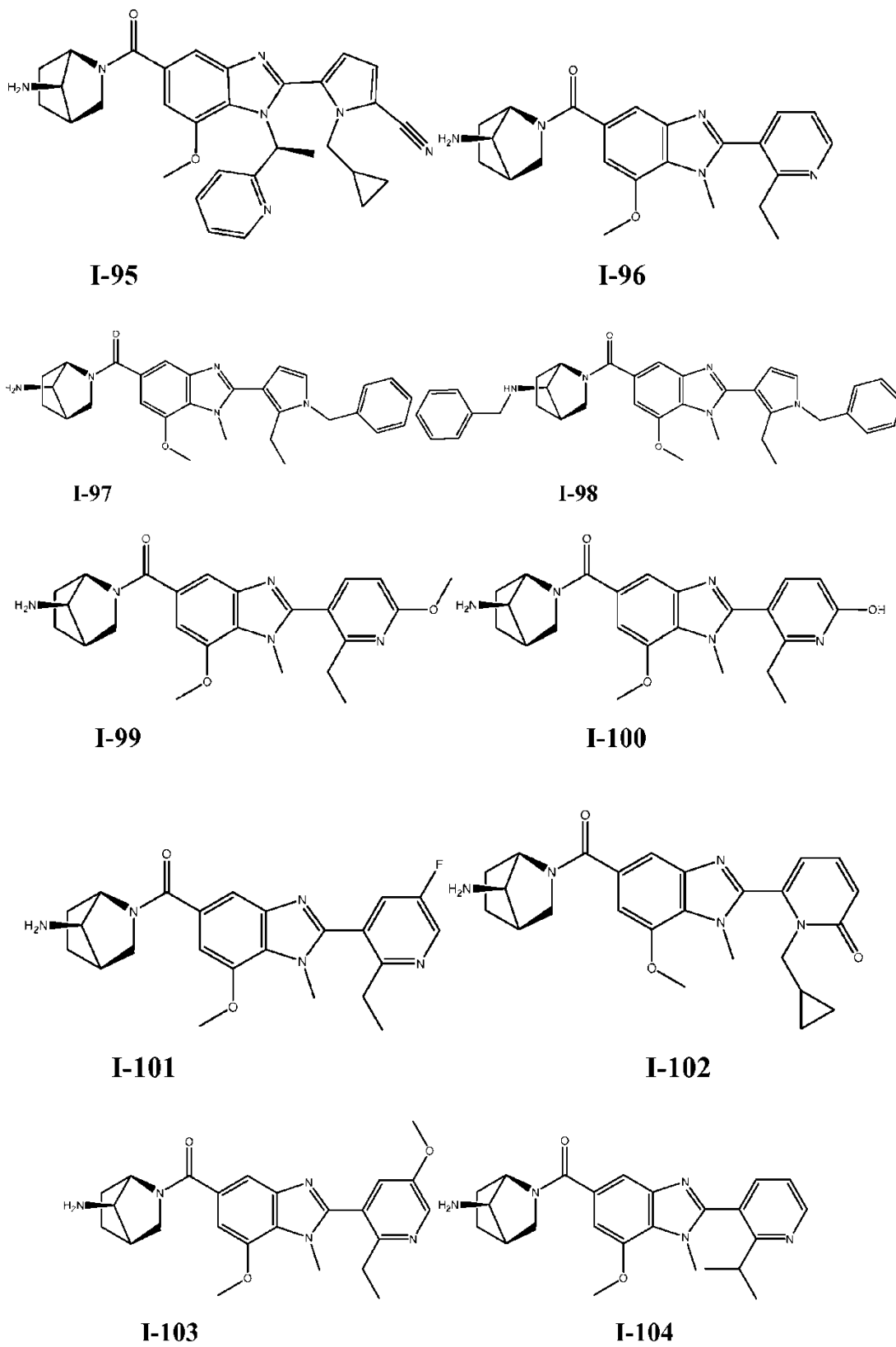
I-91

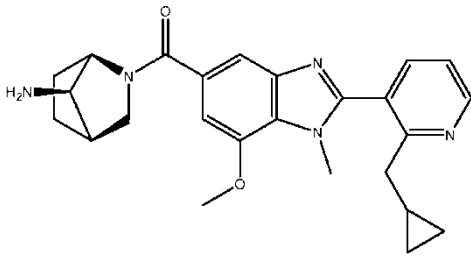
I-92



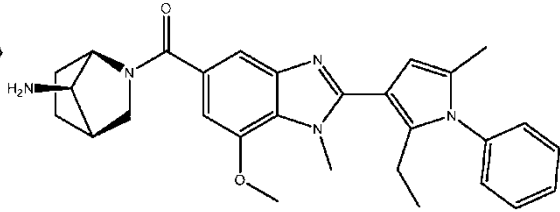
I-93

I-94

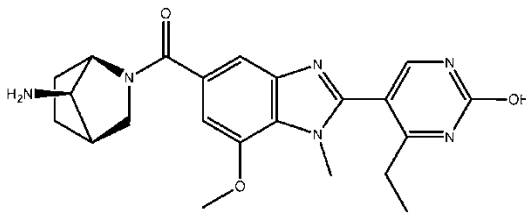




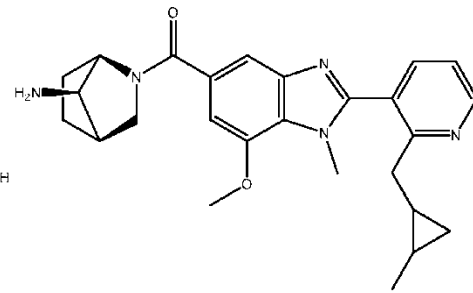
I-105



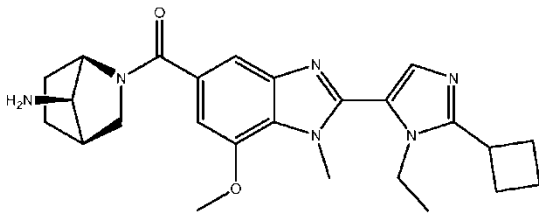
I-106



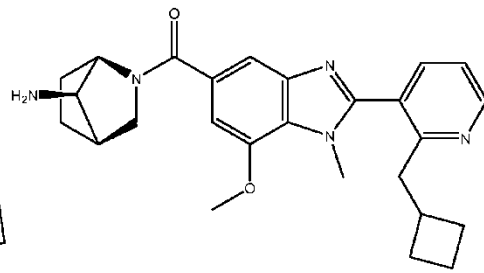
I-107



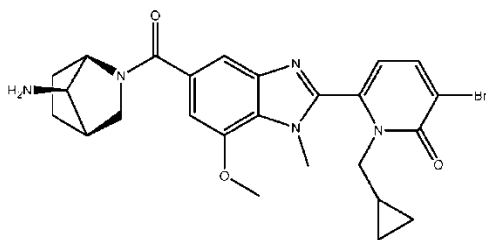
I-108



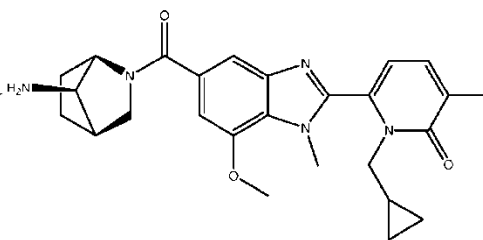
I-109



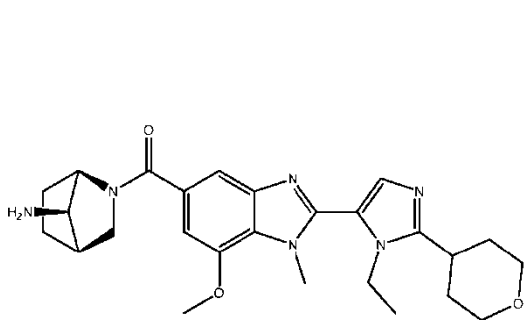
I-110



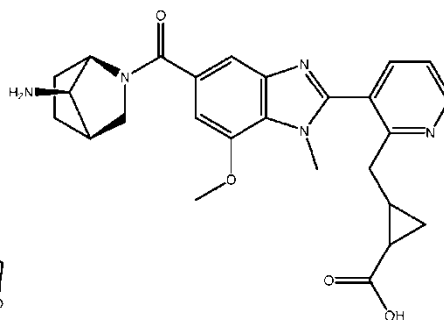
I-111



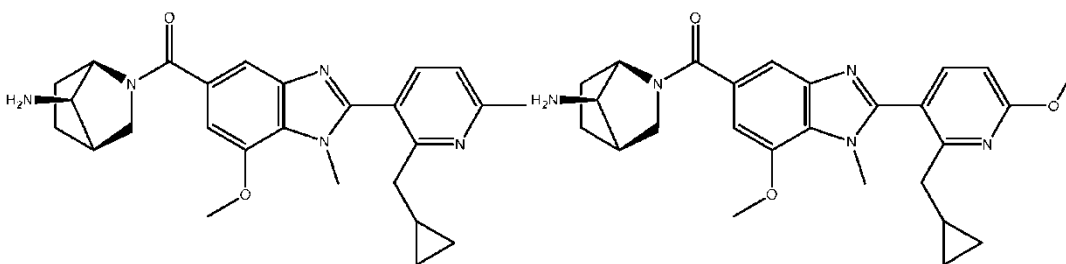
I-112



I-113

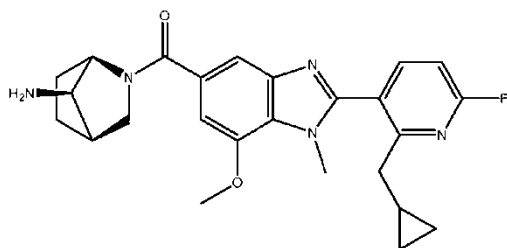


I-114

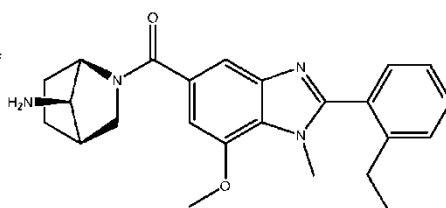


I-115

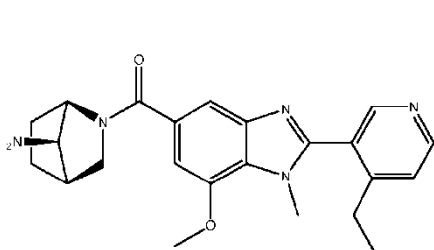
I-116



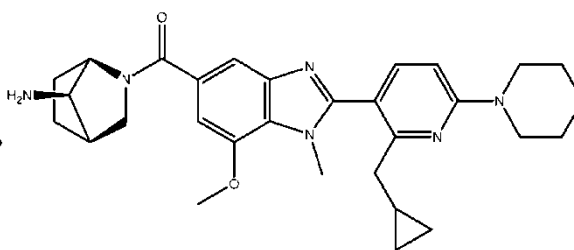
I-117



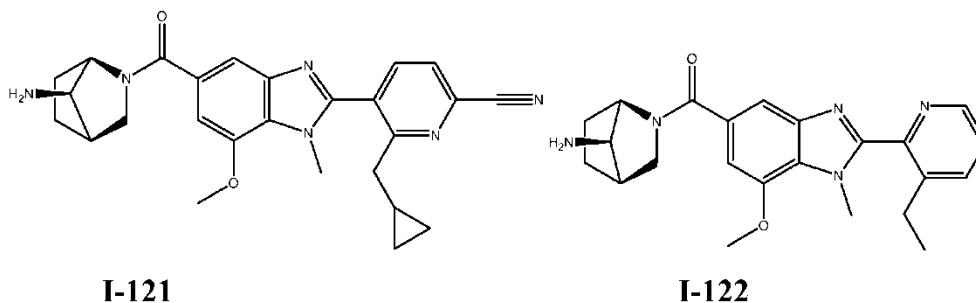
I-118



I-119



I-120



En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona cualquier compuesto descrito anteriormente y en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto como se representa en la Tabla 1, anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona cualquier compuesto descrito anteriormente y en el presente documento en forma aislada.

4. Usos, Formulación y administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la presente invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad del compuesto en las composiciones de la presente invención es tal que es eficaz para inhibir de manera mensurable la PAD4, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto en las composiciones de la presente invención es tal que es eficaz para inhibir de manera mensurable la PAD4, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas realizaciones, una composición de la presente invención se formula para su administración a un paciente que necesita dicha composición. En algunas realizaciones, una composición de la presente invención se formula para su administración oral a un paciente.

El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se usa de forma intercambiable con el término "paciente" y significa un animal, preferentemente un mamífero. En algunas realizaciones, un sujeto o paciente es un ser humano. En otras realizaciones, un sujeto (o paciente) es un sujeto (o paciente) veterinario. En algunas realizaciones, un sujeto (paciente) veterinario es un sujeto canino, felino o equino.

La expresión "excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los excipientes, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes 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, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato potásico, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, mediante aerosol para inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la materia usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión.

Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, así como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden
5 contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan habitualmente en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables, incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos usados habitualmente, tales como los Tween, Span y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan habitualmente en la
10 fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables también pueden usarse con fines de formulación.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los vehículos comúnmente
15 usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, como estearato de magnesio, también se añaden normalmente. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz deshidratado. Cuando se necesitan suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y
20 polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando la diana de tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluyendo enfermedades de los ojos, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas
25 adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede lograrse en una formulación de supositorio rectal (véase lo anterior) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches transdérmicos por vía tópica.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente proporcionadas pueden formularse en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los transportadores para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuestos de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular en
35 una loción o crema adecuada que contiene los principios activos suspendidos o disueltos en uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica estéril de pH ajustado, o, preferentemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica, estéril de pH ajustado, tanto con un conservante como sin él, tal como cloruro de benzalconio. Como alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada, tal como vaselina.
45

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden administrarse por aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.
50

Mucho más preferentemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se formulan para su administración oral. Dichas formulaciones pueden administrarse con o sin alimento. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se administran sin
55 alimento. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables se administran con alimento.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, por vía parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (mediante polvos, pomadas, o gotas), bucal, como un pulverizador oral o nasal, o similar, dependiendo de la gravedad de la infección que se está tratando. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden administrarse por
65 vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y,

preferentemente, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

5 Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, pero sin limitación, emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los principios activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceite de algodón, de cacahuete, maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes.

15 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, U. S. P. y solución de cloruro sódico isotónica. Además, aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de los inyectables.

25 Las formulaciones inyectables pueden ser esterilizadas, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

30 Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de compuesto administrado por vía parenteral se lleva a cabo disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de compuesto de polímero y de la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectable también se preparan atrapando al compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

45 Las composiciones para administración rectal o vaginal son, preferentemente, supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos adecuados no irritantes, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se derretirán en el recto o en la cavidad vaginal y liberarán el compuesto activo.

50 Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica puede comprender agentes tamponantes.

60 También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas rellenas de gelatina blanda y dura usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas sólidas de dosificación de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libera el principio o los principios activos única o preferentemente, en

una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones inclusorias que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas rellenas de gelatina blanda y dura usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

5 Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes, como se ha indicado anteriormente. Las formas sólidas de dosificación de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para formación de comprimidos y otros adyuvantes para la compresión, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. 10 Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libera el principio o los principios activos única o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones inclusorias que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. 15

20 Las formas de dosificación para administración tópica y/o transdérmica de un compuesto de la presente invención pueden incluir pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se premezcla en condiciones estériles con un transportador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario, según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas óticas y/o colirios también están incluidos en el alcance de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al organismo. Dichas formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio adecuado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel. 25 30

La cantidad de compuestos de la presente invención que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una composición en una forma monodosis variará dependiendo del hospedador tratado, del modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones proporcionadas deben formularse de tal manera que se pueda administrar una dosificación de entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones. 35

Un compuesto de la presente invención puede administrarse solo o en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticos, posible terapia combinada que toma la forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más de otros compuestos terapéuticos que se escalonan o se administran de forma independiente uno de otro o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más de otros compuestos terapéuticos. Un compuesto de la presente invención, puede, además o adicionalmente, administrarse especialmente para terapia antitumoral en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, fototerapia, intervención quirúrgica o una combinación de estas. La terapia a largo plazo es igualmente posible, como lo es la terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se ha descrito anteriormente. Otros posibles tratamientos son la terapia para mantener el estado del paciente después de la regresión del tumor, o incluso la terapia quimiopreventiva, por ejemplo, en pacientes en riesgo. 40 45

Esos agentes adicionales pueden administrarse por separado de una composición que contiene el compuesto de la invención, como parte de un régimen de múltiples dosis. Como alternativa, esos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación única, mezclados junto con un compuesto de la presente invención en una única composición. Si se administran como parte de un régimen de múltiples dosis, los dos principios activos pueden suministrarse de forma simultánea, secuencialmente o dentro de un período de tiempo el uno del otro normalmente separados uno de otro por cinco horas. 50

Como se usa en el presente documento, el término "combinación", "combinado", y términos relacionados se refieren a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede administrar con otro agente terapéutico de forma simultáneamente o secuencial en formas farmacéuticas unitarias individuales o conjuntamente en una única forma farmacéutica unitaria. Por consiguiente, la presente invención proporciona una forma farmacéutica unitaria que comprende un compuesto de la presente invención, un agente terapéutico adicional y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. 55 60

La cantidad tanto del compuesto de la invención como del agente terapéutico adicional (en las composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se ha descrito anteriormente) que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una forma farmacéutica monodosis variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones de la presente invención deben 65

formularse de tal manera que se pueda administrar una dosificación de entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la invención.

5 En las composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto de la presente invención pueden actuar de manera sinérgica. Por tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en dichas composiciones será inferior del necesario en una monoterapia usando solamente dicho agente terapéutico.

10 La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención será no mayor de la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones descritas en el presente documento variará entre aproximadamente un 50 % hasta un 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como único principio terapéuticamente activo.

15 debe entenderse también que los regímenes de dosificación y tratamiento específicos para cualquier paciente concreto dependerán de varios factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, el estado de salud general, el sexo, dieta, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, combinación del fármaco, y el criterio del médico a cargo del tratamiento y la gravedad de la enfermedad concreta que se está tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también variará
20 dependiendo del compuesto concreto en composición.

Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

25 Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento son generalmente útiles para la inhibición de PAD4.

La actividad de un compuesto utilizado en la presente invención como inhibidor de PAD4, se puede estudiar *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de PAD4. En los
30 Ejemplos siguientes se muestran las condiciones detalladas para evaluar un compuesto utilizado en la presente invención como un inhibidor de PAD4. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado inhibe PAD4 de forma selectiva en comparación con PAD2.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar", y "que trata" se refieren a revertir, aliviar, retrasar el inicio o inhibir la evolución de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas del mismo, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento se puede administrar después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento se puede administrar en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se puede administrar a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la vista de antecedentes de síntomas y/o a la vista de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuar después de que los síntomas se hayan resuelto, por
40 ejemplo, para prevenir o retrasar la recaída.

Los compuestos proporcionados son inhibidores de PAD4 y, por lo tanto, son útiles para tratar uno o más trastornos asociados a la actividad de PAD4. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el
45 tratamiento de un trastorno mediado por PAD4.

En una realización, un trastorno mediado por PAD4 ES una enfermedad, afección o trastorno mediado por la actividad inadecuada de PAD4. En algunas realizaciones, un trastorno mediado por PAD4 se selecciona entre el grupo que consiste en artritis reumatoide, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, cáncer, fibrosis quística, asma, eritematosis lúpica cutánea y psoriasis. En una realización adicional, el trastorno mediado por la actividad inadecuada de PAD4 es artritis reumatoide. En una realización adicional, el trastorno mediado por la actividad inadecuada de PAD4 es lupus sistémico. En una realización adicional, el trastorno mediado por la actividad inadecuada de PAD4 es vasculitis. En una realización adicional, el trastorno mediado por la actividad inadecuada de PAD4 es lupus eritematoso cutáneo. En una realización adicional, el trastorno mediado por la actividad inadecuada de PAD4 es psoriasis.
55

En una realización, se proporciona un compuesto de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, cáncer, fibrosis quística, asma, lupus eritematoso cutáneo o psoriasis.
60

En una realización se proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide. En una realización, se proporciona un compuesto de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento del lupus sistémico. En una realización, se proporciona un compuesto de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento de la vasculitis. En una realización se proporciona un
65 compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el

tratamiento del lupus eritematoso. En una realización, se proporciona un compuesto de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento de la psoriasis.

5 En algunas realizaciones, un trastorno mediado por PAD4 se selecciona entre el grupo que consiste en lesión pulmonar inducida por ácido, acné (PAPA), leucemia linfocítica aguda, aguda, síndrome de dificultad respiratoria, enfermedad de Addison, hiperplasia suprarrenal, insuficiencia adrenocortical, el envejecimiento, SIDA, hepatitis alcohólica, enfermedad del hígado alcohólico, asma inducida por alérgenos, broncopulmonar alérgica, aspergilosis, conjuntivitis alérgica, alopecia, enfermedad de Alzheimer, amiloidosis, esclerosis lateral amiotrófica y pérdida de peso, angina de pecho, angioedema, displasia ectodérmica anhidrótica-ID, espondilitis anquilosante, segmento anterior, inflamación, síndrome antifosfolípidos, estomatitis aftosa, apendicitis, artritis, asma, aterosclerosis, dermatitis atópica, enfermedades autoinmunitarias, hepatitis autoinmunitaria, inflamación inducida por picadura de abeja, síndrome de Behcet, parálisis de Bell, beriliosis, Síndrome de Blau, dolor de huesos, bronquiolitis, quemaduras, bursitis, cáncer, hipertrofia cardíaca, síndrome del túnel carpiano, trastornos catabólicos, cataratas, aneurisma cerebral, inflamación inducida por irritantes químicos, corioretinitis, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad pulmonar crónica de prematuridad, leucemia linfocítica crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, colitis, síndrome de dolor regional complejo, enfermedad del tejido conjuntivo, úlcera corneal, enfermedad de Crohn, síndromes periódicos asociados a criopirina, criptococosis, fibrosis quística, deficiencia del antagonista del receptor de interleucina-1 (DIRA), dermatitis, dermatitis endotoxemia, dermatomiositis, glioma pontino intrínseco difuso, endometriosis, endotoxemia, epicondilitis, eritroblastopenia, polineuropatía amiloidótica familiar, urticaria familiar por frío, fiebre mediterránea familiar, retraso del crecimiento fetal, glaucoma, enfermedad glomerular, nefritis glomerular, gota, artritis gotosa, enfermedad del injerto contra el huésped, enfermedades intestinales, lesiones craneoencefálicas, cefalea, pérdida de audición, cardiopatía, anemia hemolítica, púrpura de Henoch-Schonlein, hepatitis, síndrome de fiebre periódica hereditaria, herpes zóster y herpes simple, HIV-1, enfermedad de Hodgkin, enfermedad de Huntington, enfermedad de la membrana hialina, hiperamonemia, hipercalcemia, hipercolesterolemia, hiperinmunoglobulinemia D con fiebre recurrente (HIFR), anemia hipoplásica y otras, púrpura trombocitopénica idiopática, incontinencia pigmentaria, mononucleosis infecciosa, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad inflamatoria pulmonar, neuropatía inflamatoria, dolor inflamatorio, inflamación inducida por picadura de insecto, iritis, inflamación inducida por agentes irritantes, isquemia/reperfusión, artritis reumatoide juvenil, queratitis, enfermedad renal, lesión renal causada por infecciones parasitarias, profilaxis de rechazo de trasplante de riñón, leptospirosis, leucemia, síndrome de Loeffler, lesión pulmonar, lesión pulmonar, lupus, lupus, nefritis por lupus, linfoma, meningitis, mesotelioma, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, síndrome de Muckle- Wells (urticaria sordera amiloidosis), esclerosis múltiple, emaciación, distrofia muscular, miastenia grave, miocarditis, micosis fungoides, síndrome mielodisplásico, miositis, sinusitis nasal, enterocolitis necrotizante, enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID), síndrome nefrótico, neuritis, enfermedades neuropatológicas, asma no inducida por alérgenos, obesidad, alergia ocular, neuritis óptica, trasplante de órgano, artrosis, otitis media, enfermedad de Paget, dolor, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, péñfigo, pericarditis, fiebre periódica, periodontitis, endometriosis peritoneal, pertussis, faringitis y adenitis (síndrome PFAPA), inflamación inducida por irritantes vegetales, neumonía, neumonitis, infección por neumosis, inflamación inducida por hiedra venenosa aceite de urushiol, poliarteritis nodosa, policondritis, nefropatía poliquística, polimiositis, psoriasis, psoriasis, psoriasis, psoriasis, enfermedades de estrés psicosocial, enfermedad pulmonar, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, pioderma gangrenoso, artritis estéril piógena, enfermedad renal, enfermedad retiniana, carditis reumática, enfermedad reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, seborrea, septicemia, dolor intenso, células falciformes, anemia falciforme, enfermedad inducida por sílice, síndrome de Sjögren, dermatopatías, apnea del sueño, tumores sólidos, lesión de la médula espinal, síndrome de Stevens-Johnson, apoplejía, hemorragia subaracnoidea, quemadura solar, arteritis temporal, tenosinovitis, trombocitopenia, tiroiditis, trasplante de tejido, síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS), toxoplasmosis, trasplante, lesión cerebral traumática, tuberculosis, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, colitis ulcerosa, urticaria, uveítis y granulomatosis de Wegener.

50 En una realización, la invención proporciona un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. En otra realización, la invención proporciona un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por actividad inadecuada de PAD4. En otra realización, la invención proporciona un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, cáncer, fibrosis quística, asma, lupus eritematoso cutáneo o psoriasis. En otra realización, la invención proporciona un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide. En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para SU uso en el tratamiento del lupus sistémico. En otra realización, la invención proporciona un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la vasculitis. En otra realización, la invención proporciona un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del lupus eritematoso cutáneo. En otra realización, la invención proporciona un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la psoriasis. En otra realización, la presente divulgación desvela el uso de un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por actividad inadecuada de PAD4. En otra realización, la presente divulgación desvela el uso de un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso

en el tratamiento de artritis reumatoide, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, cáncer, fibrosis quística, asma, lupus eritematoso cutáneo o psoriasis. En otra realización, la presente divulgación desvela el uso de un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide. En otra forma de realización, la presente divulgación desvela el uso de un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del lupus sistémico. En otra realización, la presente divulgación desvela el uso de un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la vasculitis. En otra realización, la presente divulgación desvela el uso de un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del lupus eritematoso cutáneo. En otra realización, la presente divulgación desvela el uso de un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la psoriasis. En una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno mediado por la actividad inadecuada de la PAD4, que comprende un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de artritis reumatoide, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, cáncer, fibrosis quística, asma, lupus eritematoso cutáneo o psoriasis, que comprende un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de la artritis reumatoide, que comprende un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis del lupus sistémico, que comprende un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de la vasculitis, que comprende un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis del lupus eritematoso cutáneo, que comprende un compuesto proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de la psoriasis, que comprende un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Todas las características de los aspectos de la invención se aplican a todos los demás aspectos *mutatis mutandis*.

Con el fin de que la invención descrita en el presente documento se pueda entender de forma más completa, se exponen los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos son únicamente para fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de la presente invención de ningún modo.

Ejemplos

Como se representa gráficamente en los ejemplos siguientes, en ciertas realizaciones ilustrativas, los compuestos se preparan con de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se entenderá que, aunque los métodos generales representan la síntesis de algunos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales, y otros métodos conocidos de la persona normalmente experta en la técnica, pueden aplicarse a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en el presente documento.

Procedimiento de HPCL preparativa

Procedimiento básico de HPLC preparativa

Columna: XBridge™ Prep. C18 10 um OBDTM, 30 x 100 mm
 Fase móvil: 5-95 % de acetonitrilo (0, 2 % de hidróxido de amonio) en agua (0,2 % de hidróxido de amonio) en 14 minutos
 Caudal: 40 ml/min
 Detección UV: 215 y 254 nm

Procedimiento de HPLC preparativa ácida

Columna: Sunfire™ Prep. C18 10 um OBDTM, 30 x 100 mm
 Fase móvil: 5-95 % de acetonitrilo (0, 1 % de ácido fórmico) en agua (0, 1 % de ácido fórmico) en 14 minutos
 Caudal: 40 ml/min
 Detección UV: 215 y 254 nm

Métodos analíticos de LCMS:

65

Método A

MET/u-HPLC (método de pH bajo MSQ1 7 min)

Columna: Phenomenex Kinetex-XB C18, 2,1 mm x 100 mm, 1,7 µm

5 Caudal: 0,6 ml/min

Fase móvil: A, 0,1 % de ácido fórmico (acuoso) y B, 0,1% de ácido fórmico (MeCN)

vol. de inyección: 3 µl Temp.: 40 °C

Detección: 215 nm (nominal)

Tiempo del gradiente (minutos) -% de B

10 0,00-5

5,30-100

5,80-100

5,82-5

15 **Método B**

MET/CR/1600 (método de pH alto MS10 7 min)

Columna: Phenomenex Gemini C18, 2,0 mm x 100 mm, 3 µm

Caudal: 0,5 ml/min

20 Fase móvil: A, bicarbonato amónico 2 mM en agua de calidad HPLC a pH 10

B MeCN de calidad HPLC

Volumen de inyección: 3 µl

Temperatura: 50 °C

Detección: 215nm

25 Tiempo de gradiente: (minutos) -% B

0,0-5

5,50-100

5,90-100

5,92-5

30 9,00-5

Método C

METCR 1416 (método Shimadzu a pH bajo 7 min)

35 Columna: Waters Atlantis dC18, 2,1 mm x 100 mm, columna de 3 µm

Caudal: 0,6 ml/min

Fase móvil: A, 0,1 % de ácido fórmico (acuoso) y B, 0,1 % de ácido fórmico (acetonitrilo)

vol. de inyección: 3 µl

Temp: 40 °C

40 Detección: 215 nm (nominal)

Tiempo del gradiente (minutos) -% de B

0,00-5

5,00-100

5,40-100

45 5,42-5

Método D

METCR 1410 (método Shimadzu a pH bajo 2min)

50 Columna: Kinetex Core-Shell C18, 2,1 mm x 50 mm, columna de 5 µm

Caudal: 1,2 ml/min

Fase móvil: A, 0,1 % de ácido fórmico (acuoso) y B, 0,1 % de ácido fórmico (acetonitrilo)

vol. de inyección: 3 µl Temp.: 40 °C

Detección: 215 nm (nominal)

55 Tiempo del gradiente (minutos) -% de B

0,00-5

1,20-100

1,30-100

1,31-5

60

Método H

MET/u-HPLC (método de pH alto MS16 7 min)

Columna: Waters UPLC CSH C18, 2,1 mm x 100 mm, columna de 5 µm

65 Caudal: 0,6 ml/min

Fase móvil: A, bicarbonato amónico 2 mM modificado hasta pH 10 con hidróxido amónico (acuoso) y B, acetonitrilo

vol. de inyección: 3 µl
 Temp: 40 °C
 Detección: 215 nm (nominal)
 Tiempo del gradiente (minutos) -% de B

5 0,00-5
 5,30-100
 5,80-100
 5,82-5

10 **Método J**

MET/CR/0990 (método de pH alto 3 min)
 Columna: Phenomenex Gemini C18, 2,0 mm x 100 mm, 3 µm
 Caudal: 1 ml/min

15 Fase móvil: A, bicarbonato amónico 2 mM en agua de calidad HPLC a pH 10
 B MeCN de calidad HPLC

Volumen de inyección: 3 µl
 Temperatura: 60 °C

20 Detección: 215nm
 Tiempo de gradiente: (minutos) -% B
 0,0-1
 1,80-100
 2,10-100
 2,30-1

25 **Procedimientos de HPLC quiral preparativa y analítica:**

Método E:

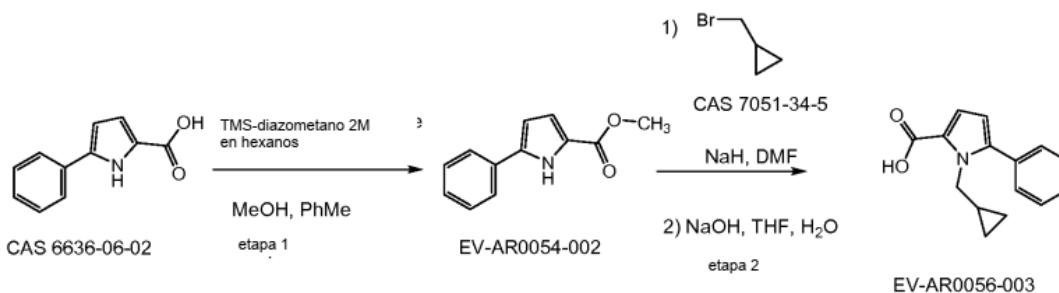
30 Método preparativo de HPLC quiral
 Columna: Chiralpak IC 250 mm x 4,6 mm, columna de 5 µm
 Caudal: 15 ml/min
 Fase móvil: 35 %
 Etanol: 65 % de CO₂
 35 Diluyente de muestras: Etanol
 Temp: 40 °C
 Detección: 215 nm (nominal)

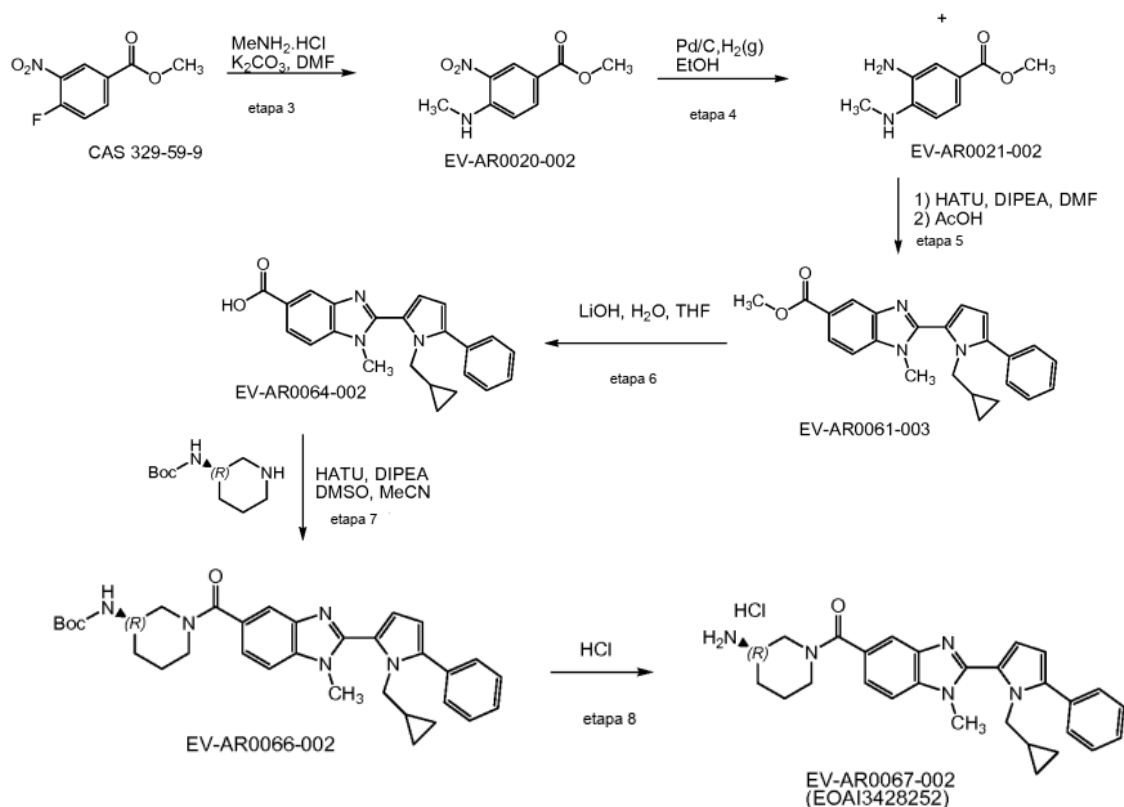
Método F:

40 Método de análisis de pureza quiral
 Columna: Chiralpak IC 250 mm x 4,6 mm, columna de 5 µm
 Caudal: 4 ml/min
 vol. de inyección: 10 µl
 45 Temp: 40 °C
 Detección: 215 nm
 Condiciones isocráticas 40 %
 Etanol: 60 %de CO₂

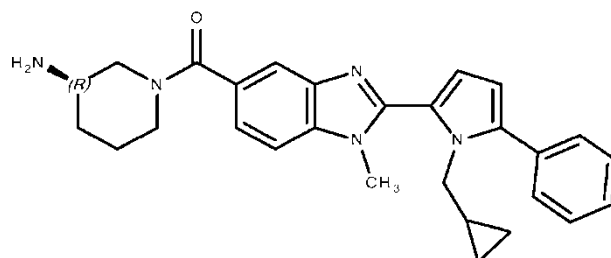
50 Ciertos compuestos de la presente invención se prepararon de acuerdo con los esquemas 1 y 2, más adelante.

Esquema 1





5 **Síntesis de clorhidrato de (3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-amina I-9 EOAI3428252 (EV-AR0067-002)**



10 **5-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (EV-AR0054-002) - Etapa 1**

10 A una solución de ácido 5-fenil-1H-pirrol-2-carboxílico (500 mg, 2,67 mmol) en tolueno (10 ml) y metanol (3 ml) se añadió (diazometil)(trimetil)silano 2M en hexano (2 ml) y la mezcla se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió ácido acético (1 ml) y la mezcla se concentró al vacío para proporcionar 530 mg (99 %) de 5-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (**EV-AR0054-002**) en forma de un polvo amarillo pálido. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,14 min, m/z = 202,0 (M + 1).

15 **Ácido 1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxílico (EV-AR0056-003) - Etapa 2**

20 A una solución de 5-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (**EV-AR0054-002**, 530 mg, 2,63 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se añadió hidruro sódico (60 %, 120 mg, 3,00 mmol) en porciones y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. Después de este tiempo se añadió (bromometil)ciclopropano (285 µl, 2,94 mmol) y la mezcla se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se trató con más (bromometil)ciclopropano (450 µl, 4,65 mmol) e hidruro sódico (60 %, 60 mg, 1,50 mmol) y se agitó a 40 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en etanol (8 ml) y agua (2 ml). Se añadió hidróxido sódico acuoso 5M
25 (2 ml) y la mezcla resultante se agitó en un tubo de presión a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se suspendió en agua (5 ml), se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 5N (~5 ml) hasta que no se observó más precipitación. La suspensión resultante se agitó en un baño de hielo durante 15 minutos y se filtró a través de papel de filtro al vacío. El sólido resultante se secó para proporcionar 495 mg (78 %) de ácido 1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxílico(**EV-AR0056-003**) en forma de un polvo beige. LCMS (Procedimiento

D): Tiempo de retención = 1,17 min, m/z = 242,0 (M + 1).

4-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (EV-AR0020-002) - Etapa 3

5 A una solución agitada de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo (10,0 g, 50,2 mmol) en DMF (100 ml) se añadió clorhidrato de metanamina (1:1) (4,00 g, 59,2 mmol). Se añadió carbonato potásico (99 %, 9,00 g, 64,5 mmol) y la mezcla se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción en bruto se concentró al vacío y se repartió entre acetato de etilo (400 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1 M (2x25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 6,00 g (57 %) de 4-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (EV-AR0020-002) en forma de un polvo de color amarillo. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,23 min, m/z = 210,9 (M + 1).

3-amino-4-(metilamino)benzoato de metilo (EV-AR0021-002) - Etapa 4

15 A una solución de 4-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (EV-AR0020-002, 6,00 g, 28,6 mmol) en etanol (100 ml) se añadió 10 % p/p de Pd/C (0,15 g, 1,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción en bruto se filtró a través de Kieselguhr y se lavó con metanol (200 ml). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 5,00 g (97 %) de 3-amino-4-(metilamino)benzoato de metilo (EV-AR0021-002) como un sólido de color púrpura. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 0,84 min, m/z = 181,0 (M + 1).

2-[1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (EV-AR0061-003) - Etapa 5

25 A una solución de ácido 1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxílico (EV-AR0056-003, 295 mg, 1,22 mmol) en DMF (5 ml) se añadió DIPEA (225 µl, 1,36 mmol) seguido de HATU (520 mg, 1,37 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 3-amino-4-(metilamino)benzoato de metilo (EV-AR0021-002, 250 mg, 1,39 mmol) y la mezcla se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas, a 60 °C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla se concentró al vacío, el residuo se suspendió en ácido acético (3 ml) y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 7 horas. El disolvente se retiró al vacío y el material restante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (10-25 % de acetato de etilo/heptano) para obtener un sólido que se trituró en éter dietílico (5 ml) para proporcionar 140 mg (29 %) de 2-[1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (EV-AR0061-003) en forma de un polvo de color blanco. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,28 min, m/z = 386,1 (M + 1).

Ácido 2-[1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico-1c (EV-AR0064-002) - Etapa 6

40 A una solución de 2-[1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (EV-AR0061-003, 140 mg, 0,36 mmol) en THF (3 ml) se añadió una solución de hidróxido de litio (26 mg, 1,09 mmol) en agua (3 ml) y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 16 horas. La reacción en bruto se concentró al vacío y se suspendió en agua (5 ml), se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 5N (~0,5 ml) hasta que no se observó más precipitación. La suspensión resultante se dejó en agitación durante 30 minutos y se filtró a través de papel de filtro. El sólido resultante se secó para proporcionar 130 mg (96 %) de ácido 2-[1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico (EV-AR0064-002) en forma de un polvo de color blanco. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,13 min, m/z = 372,0 (M + 1).

N-[(3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (EV-AR0066-002) - Etapa 7

50 A una solución de ácido 2-[1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico (EV-AR0064-002, 50 mg, 0,13 mmol) en 2:1 de DMSO acetonitrilo (3 ml) se añadió DIPEA (26 µl, 0,16 mmol) seguido de HATU (60 mg, 0,16 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A esta solución se añadió (3R)-piperidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (30 mg, 0,15 mmol) y la mezcla se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla se le añadió 3:2 de acetonitrilo agua (0,5 ml), 2:1 de DMSO:acetonitrilo (2 ml) y agua (5 ml) y la suspensión resultante se filtró a través de papel de filtro al vacío. El sólido se lavó con agua (10 ml) y se secó para proporcionar 53 mg (71 %) de N-[(3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (EV-AR0066-002) en forma de un polvo de color blanco. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,20 min, m/z = 554,2 (M + 1).

Clorhidrato de (3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-amina (I-9)(EV-AR0067-002) - Etapa 8

65 A una suspensión de N-[(3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (EV-AR0066-002, 53 mg, 0,10 mmol) en metanol (2 ml) se añadió

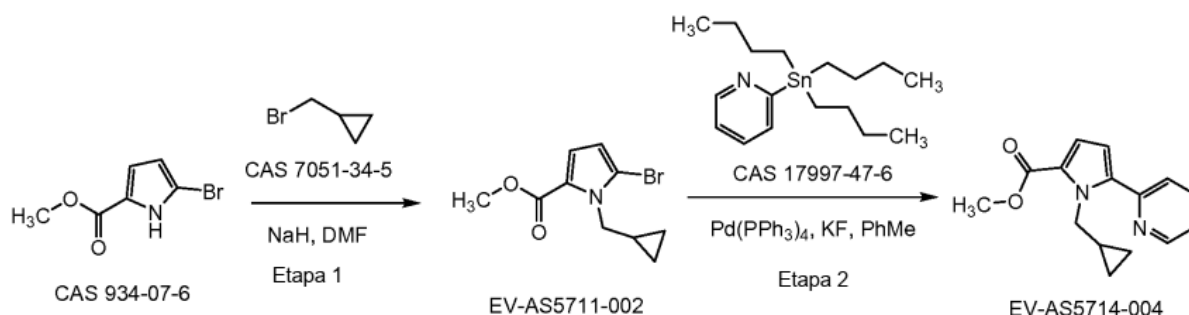
ácido clorhídrico 4M en dioxano (1 ml) y la solución resultante se agitó al aire a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción en bruto se concentró al vacío y el residuo se liofilizó del agua (4 ml) para obtener 46 mg (98 %) de clorhidrato de (3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-amina (**EV-AR0067-002**) en forma de un polvo de color blanco. LCMS (procedimiento A): Tiempo de retención = 2,17 min, m/z = 454,2 (M + 1).

Casos especiales para el Esquema 1

I-12

Se sintetizó (3R)-1-{2-[1-(Ciclopropilmetil)-5-(piridin-2-il)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-amina **I-12** EV-AS5724-003 (EOAI3435373) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1 mediante 1-(ciclopropilmetil)-5-(piridin-2-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (EV-AS5714-004) sintetizado de acuerdo con el Esquema 1.1

Esquema 1.1



5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (EV-AS5711-002) - Etapa 1

A una solución de 5-bromo-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (**CAS 934-07-6**, 500 mg, 2,45 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se añadió hidruro sódico (60 %, 150 mg, 3,75 mmol). A esta solución se añadió (bromometil)ciclopropano (350 ml, 3,61 mmol) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 30 C en un tubo sellado durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró, se inactivó con metanol y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (0-50 % de acetato de etilo/heptano) para proporcionar 566 mg (89%) de 5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (**EV-AS5711-002**) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,44 min, M/z = 258/260 (M + 1).

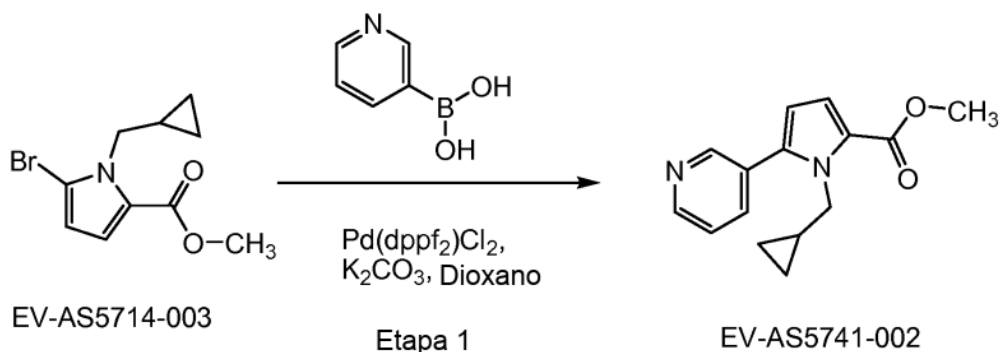
1-(ciclopropilmetil)-5-(piridin-2-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (EV-AS5714-004) - Etapa 2

A una solución de 5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (**EV-AS5711-002**, 566 mg, 2,19 mmol) en tolueno (3 ml) se añadió paladio-trifenilfosfano (1:4) (100 mg, 0,09 mmol). A esta solución se añadió 2-(tributilstannil)piridina (0,84 ml, 2,63 mmol) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 110°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se inactivó con fluoruro potásico 1M (2,5 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos, la suspensión resultante se filtró a través de Kieselguhr y el filtro se lavó con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con fluoruro potásico 1M (2x6 ml), cloruro sódico acuoso saturado (6 ml), después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0-50 % de acetato de etilo/heptano) para proporcionar 176 mg (31 %) de 1-(ciclopropilmetil)-5-(piridin-2-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (**EV-AS5714-004**) en forma de una goma amarilla. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,22 min, m/z = 257 (M + 1).

I-17

Se sintetizó (3R)-1-{2-[1-(Ciclopropilmetil)-5-(piridin-3-il)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-amina **I-17** EV-AS5752-002 (EOAI3435970) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1 mediante 1-(ciclopropilmetil)-5-(piridin-3-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (EV-AS5741-002) de acuerdo con el Esquema 1.2

Esquema 1.2



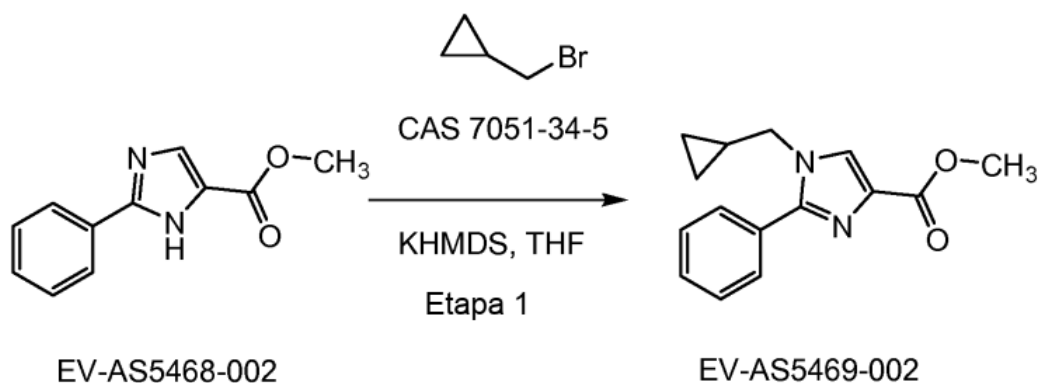
1-(ciclopropilmetil)-5-(piridin-3-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (EV-AS5741-002) - Etapa 1

- 5 A una solución de 5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (**EV-AS5714-003**, 135 mg, 0,52 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió ácido piridin-3-ilborónico (75 mg, 0,61 mmol). A esta solución se añadió 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno-dicloropaladio (1:1) (15 mg, 0,02 mmol) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (8-50 % de acetato de etilo/ heptano) para proporcionar 100 mg (71 %) de 1-(ciclopropilmetil)-5-(piridin-3-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (**EV-AS5741-002**) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,08 min, m/z = 257 (M + 1).

I-22

- 15 Se sintetizó (3R)-1-{2-[1-(Ciclopropilmetil)-2-fenil-1H-imidazol-4-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-amina **I-22** EV-AS5480-001 (EOAI3441169) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1 a través de 1-(ciclopropilmetil)-2-fenil-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (EV-AS5469-002) de acuerdo con el Esquema 1.3.

Esquema 1.3



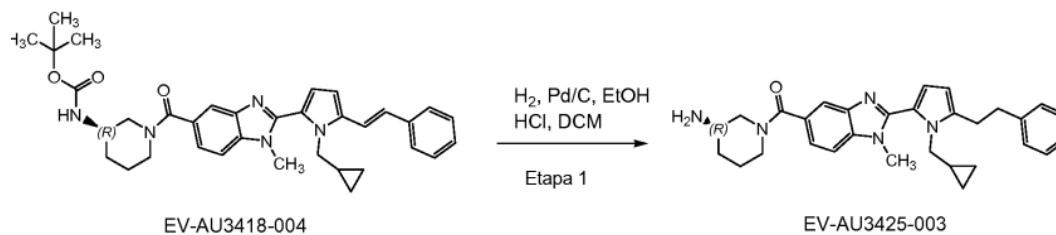
1-(ciclopropilmetil)-2-fenil-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (EV-AS5469-002) - Etapa 1

- 20 A una solución de 2-fenil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (**EV-AS5468-002** preparado como se describe en el esquema 1.10, 683 mg, 3,38 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se añadió hexametildisilazano de potasio (solución al 15 % en tolueno, 5,64 ml, 3,72 mmol) y se agitó durante 5 minutos, antes de añadir (bromometil)ciclopropano (360 µl, 3,72 mmol) y se agitó a 70 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2x20 ml), los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0-50 % de acetato de etilo/heptano) para proporcionar 381 mg (43 %) de 1-(ciclopropilmetil)-2-fenil-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (**EV-AS5469-002**) en forma de un polvo beige. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,12 min, m/z = 257 (M + 1).

I-32

Se obtuvo clorhidrato de (3R)-1-{2-[1-(Ciclopropil metil)-5-(2-feniletil)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-amina **I-32 EV-AU3425-003 (EOAI3447741)** de acuerdo con el Esquema 1.4 a partir de N-[(3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-5-[(E)-2-feniletetil]-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-il]carbamato de terc-metilo (**EV-AU3418-004**) que se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los esquemas 1 y 1.1.

Esquema 1.4



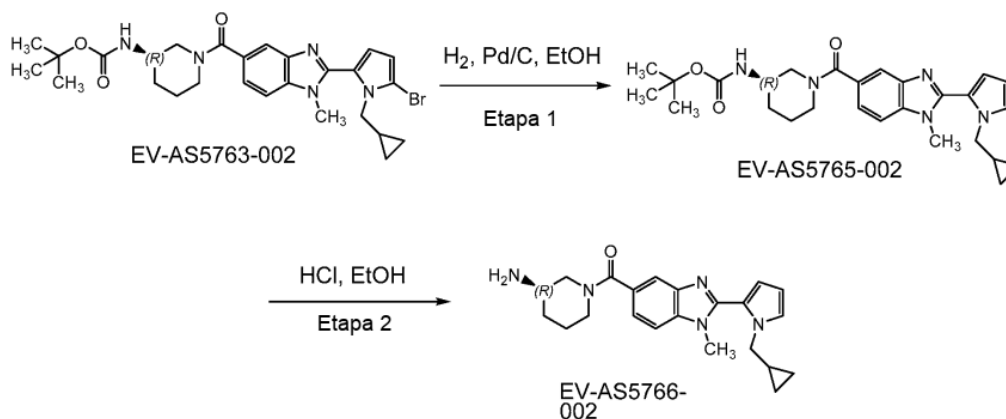
10 **Clorhidrato de (3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-5-(2-feniletil)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-amina (EV-AU3425-003) - Etapa 1**

15 A una solución de N-[(3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmethyl)-5-[(E)-2-feniletetil]-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (**EV-AU3418-004**, 17 mg, 0,03 mmol) en etanol (2 ml) se añadió 10 % p/p de Pd/C (2 mg, 0,02 mmol). La mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno y se filtró a través de Kieselguhr. El filtro se lavó con metanol (20 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El material obtenido se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 2M en éter dietílico (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se eliminaron después en una corriente de nitrógeno y el material se secó adicionalmente en un horno de vacío durante 16 horas para obtener 13 mg (85 %) de clorhidrato de (3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-5-(2-feniletil)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-amina (**EV-AU3425-003**) en forma de un polvo de color blanco. LCMS (procedimiento A): Tiempo de retención = 2,48 min, m/z = 482 (M + 1).

25 **I-21**

Se obtuvo clorhidrato de (3R)-1-{2-[1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-amina **I-21 EV-AS5766-001 (EOAI3437830)** a partir de boc-desprotección de N-[(3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-il]carbamato de terc-metilo (**EV-AS5765-002**) obtenido de acuerdo con el Esquema 1.5 partiendo de N-[(3R)-1-{2-[5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (**EV-AS5763-002**) que se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1.

Esquema 1.5



35 **N-[(3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (EV-AS5765-001) - Etapa 1**

A una solución de N-[(3R)-1-{2-[5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}]piperidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (**EV-AS5763-002**, 50 mg, 0,09 mmol, sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1) en etanol (2 ml) se añadió 10 % p/p de Pd/C (5 mg, 0,05 mmol). La mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno y se filtró a través de Kieselguhr. El filtro se lavó con metanol (40 ml) y el filtrado se concentró al vacío para obtener 43 mg (99 %) de N-[(3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}]piperidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (**EV-AS5765-002**) en forma de un polvo de color blanco. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,07 min, m/z = 478 (M + 1).

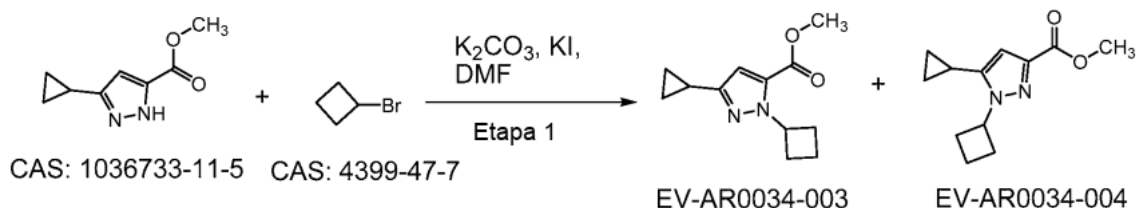
Clorhidrato de (3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}]piperidin-3-amina (**EV-AS5766-002**) - Etapa 2

A una solución de N-[(3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}]piperidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (**EV-AS5765-002**, 40 mg, 0,08 mmol) en etanol (1 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 1,25M en etanol (1 ml). La mezcla se agitó durante 4,5 horas a 40 °C. El disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno y el residuo se purificó mediante el procedimiento de HPLC preparativa básica. El residuo se disolvió en cloruro de hidrógeno acuoso 2M (1 ml) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en agua (4 ml) y se secó en un liofilizador para obtener 31 mg (89 %) de clorhidrato de (3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}]piperidin-3-amina (**EV-AS5766-002**) en forma de un polvo de color amarillo. LCMS (procedimiento A): Tiempo de retención = 1,46 min, m/z = 378 (M + 1).

I-6 y I-7

Se sintetizó (3R)-1-[2-(1-Ciclobutil-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]piperidin-3-amina **I-6 EV-AR0050-002 (EOAI3427617)** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1 mediante la síntesis de 1-ciclobutil-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (**EV-AR0034-003**) como se describe en el Esquema 1.6. Se sintetizó (3R)-1-[2-(1-ciclobutil-5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]piperidin-3-amina **I-7 EV-AR0051-002 (EOAI3427618)** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1 mediante síntesis de 1-ciclobutil-5-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (**EV-AR0034-004**) como se describe en el Esquema 1.6.

Esquema 1.6



1-ciclobutil-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilato (**EV-AR0034-003**) and metil 1-ciclobutil-5-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (**EV-AR0034-004**) - Etapa 1

A una solución de 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (CAS 1036733-11-5, 500 mg, 3,01 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron carbonato potásico (832 mg, 6,02 mmol), yoduro potásico (750 mg, 4,52 mmol) y bromociclobutano (CAS 4399-47-7, 315 µl, 3,35 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 17 horas a 80 °C. Se añadió bromociclobutano adicional (70 µl, 0,74 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 horas a 80 °C. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (3x10 ml), después con cloruro sódico saturado (10 ml). El extracto orgánico se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (25 % de acetato de etilo/heptano) para obtener 2 productos.

Primer isómero de elusión: 230 mg (31 %) de 1-ciclobutil-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (**EV-AR0034-003**) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,26 min, m/z = 221 (M + 1).

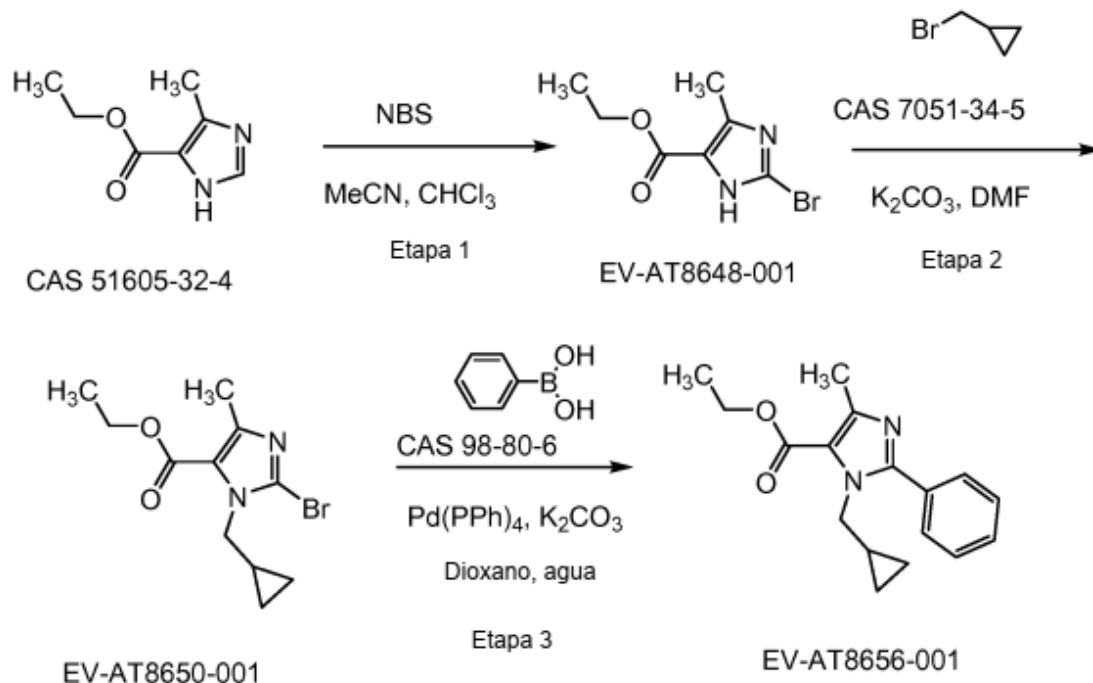
Segundo isómero de elusión: 130 mg (19 %) de 1-ciclobutil-5-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (**EV-AR0034-004**) en forma de un aceite incoloro. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,12 min, m/z = 221 (M + 1).

I-36

Se sintetizó (3R)-1-{2-[1-(Ciclopropilmetil)-4-metil-2-fenil-1H-imidazol-5-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}]piperidin-3-amina **EV-AU7213-001 (EOAI3447871)** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1 mediante ácido 1-(ciclopropilmetil)-4-metil-2-fenil-1H-imidazol-5-carboxílico **EV-AT8656-001** sintetizado

de acuerdo con el Esquema 1.7.

Esquema 1.7



5

2-bromo-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (EV-AT8648-001) - Etapa 1

A una solución agitada de 4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (CAS 51605-32-4, 500 mg, 3,24 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y cloroformo (10 ml) se añadió N-bromosuccinimida (577 mg, 3,24 mmol) y la reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (10-100 % de acetato de etilo/heptano) para proporcionar 560 mg (73 %) de 2-bromo-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (EV-AT8648-001) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 0,87 min, M/z = 233/235 (M + 1).

15 2-bromo-1-(ciclopropilmetil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (EV-AT8650-001) - Etapa 2

A 2-bromo-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (EV-AT8648-001, 550 mg, 2,36 mmol) en DMF (10 ml), se añadió carbonato potásico (652 mg, 4,72 mmol) seguido de (bromometil)ciclopropano (0,25 ml, 2,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (150 ml) a la mezcla de reacción y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron después sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0-100 % de acetato de etilo/heptano) para proporcionar 543 mg (80 %) de 2-bromo-1-(ciclopropilmetil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (EV-AT8650-001) en forma de un aceite incoloro. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,23 min, M/z = 287/289 (M + 1).

25

Ácido 1-(ciclopropilmetil)-4-metil-2-fenil-1H-imidazol-5-carboxílico (EV-AT8656-001) - Etapa 3

Un tubo de presión se cargó con 2-bromo-1-(ciclopropilmetil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (EV-AT8650-001, 200 mg, 0,70 mmol), ácido fenilborónico (127 mg, 1,04 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (20 mg, 0,017 mmol) y carbonato potásico (154 mg, 1,11 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0,67 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 minutos y se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (80 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (0-35 % de acetato de etilo/heptano) para proporcionar 172 mg (82 %) de ácido 1-(ciclopropilmetil)-4-metil-2-fenil-1H-imidazol-5-carboxílico (EV-AT8656-001) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,05 min, m/z = 285 (M + 1).

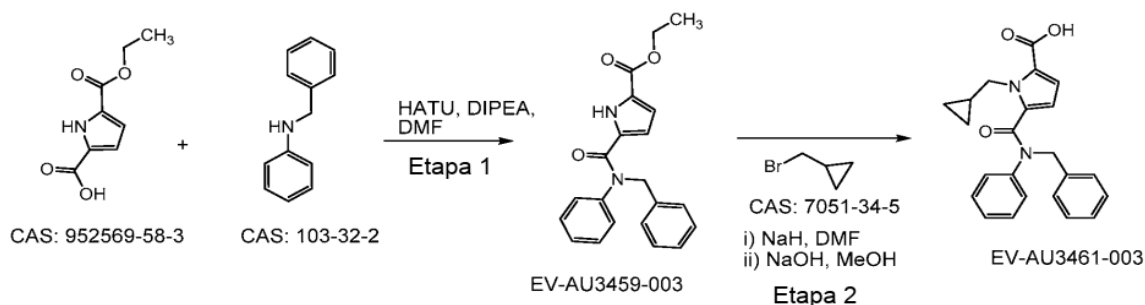
35

1-43

Se sintetizó 5-{5-[(3R)-3-aminopiperidina-1-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-N-bencil-1-

(ciclopropilmetil)-N-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida **I-43** EV-AU3468-002 (EOAI3450849) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1 mediante la síntesis de ácido 5-[bencil(fenil)carbamoil]-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-carboxílico (EV-AU3461-003) como se describe en el Esquema 1.8.

5 Esquema 1.8



5-[bencil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (EV-AU3459-003) - Etapa 1

10 A una solución de ácido 5-(etoxicarbonil)-1H-pirrol-2-carboxílico (**CAS 952569-58-3**, 200 mg, 1,09 mmol) en DMF (5 ml) se añadió DIPEA (190 μ l, 1,15 mmol) seguido de HATU (436 mg, 1,15 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió N-bencilanilina (**CAS 103-32-2**, 220 mg, 1,20 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 17 horas a temperatura ambiente, después durante 23 horas a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con DCM (30 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2x30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2x10 ml), cloruro sódico acuoso saturado (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (100 % de DCM) para obtener 174 mg (46 %) de 5-[bencil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo **EV-AU3459-003** en forma de un polvo de color blanco. LCMS (Procedimiento D): tiempo de retención 2,28 min. M/z = 349 (M + 1).

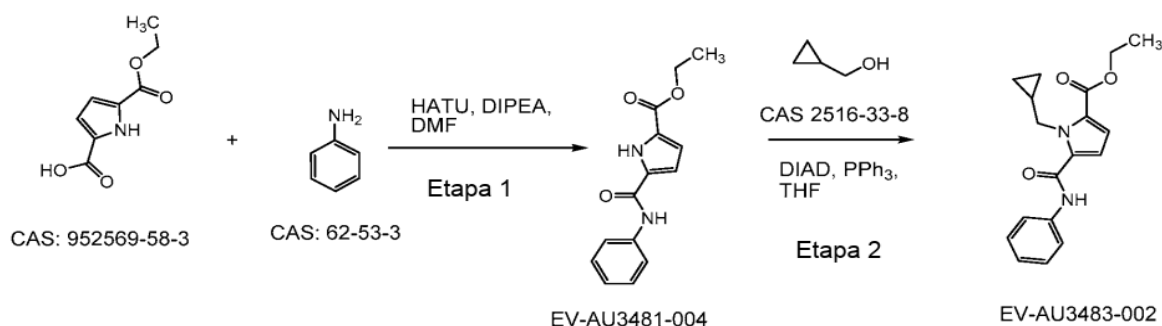
Ácido 5-[bencil(fenil)carbamoil]-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-carboxílico (EV-AU3461-003) - Etapa 2

25 A una solución de 5-[bencil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (174 mg, 0,50 mmol) en DMF anhidra (3 ml) se añadió hidruro sódico (60 %, 30,1 mg, 0,75 mmol) seguido de (bromometil)ciclopropano (73 μ l, 0,75 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 17 horas en nitrógeno a temperatura ambiente, después durante 8 horas a 50 °C, a continuación durante 52 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en metanol (5 ml). Se añadió hidróxido sódico acuoso 5M (0,86 ml) y la reacción se agitó durante 6 horas a 50 °C. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con cloruro de hidrógeno acuoso 5N (6 ml). La suspensión resultante se concentró al vacío y se suspendió en agua (3 ml). A continuación, la suspensión se filtró y el sólido se dejó secar al aire para obtener 55 mg (83 %) de ácido 5-[bencil(fenil)carbamoil]-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-carboxílico (**EV-AU3461-003**) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (Procedimiento D): tiempo de retención 1,23 min. M/z = 375 (M + 1).

35 I-48

Se sintetizó 5-{5-[(3R)-3-Aminopiperidina-1-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-N-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida **I-48** EV-AU3491-002 (EOAI3454072) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1 mediante la síntesis de 1-(ciclopropilmetil)-5-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (EV-AU3483-002) como se describe en el Esquema 1.9.

Esquema 1.9



5-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (EV-AU3481-004) - Etapa 1

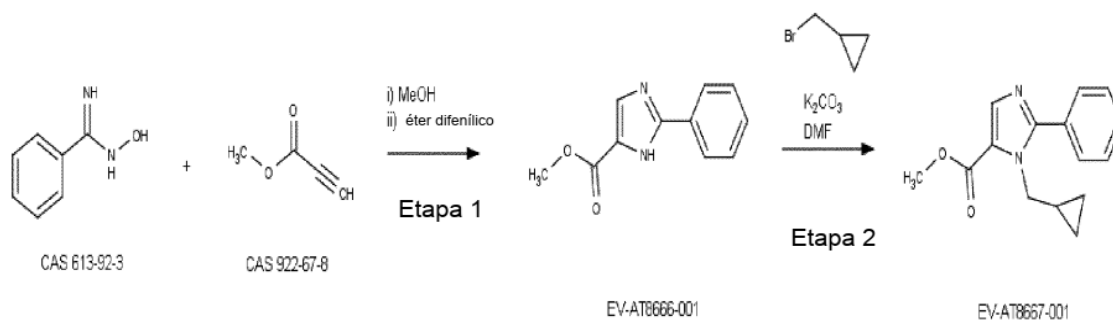
5 A una solución de ácido 5-(etoxicarbonil)-1H-pirrol-2-carboxílico (CAS 952569-58-3, 100 mg, 0,55 mmol) en DMF (2 ml) se añadió DIPEA (110 μ l, 0,67 mmol) seguido de HATU (250 mg, 0,66 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió anilina (CAS 62-53-3, 60 μ l, 0,66 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con cloruro de hidrógeno acuoso 1N (2x20 ml), agua (3x20 ml), después cloruro sódico acuoso saturado (20 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el material en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0-1 % de MeOH/DCM) para obtener 114 mg (81 %) de 5-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (**EV-AU3481-004**) en forma de un polvo de color blanco. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,08 min, m/z = 259 (M + 1).

1-(ciclopropilmetil)-5-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (EV-AU3483-002) - Etapa 2

15 A una solución de DIAD (174 μ l, 0,88 mmol) en THF anhidro (5 ml) se añadió trifetilfosfano (232 mg, 0,88 mmol) a -20 °C. Después de agitar durante 30 minutos se añadió una solución de 5-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (**EV-AU3481-004**, 114 mg, 0,44 mmol) en THF anhidro (5 ml). La solución se agitó durante 30 minutos adicionales, después se añadió ciclopropilmetanol (54 μ l, 0,67 mmol) y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente durante 17 horas en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se retiró al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (5-25 % de acetato de etilo/heptano) para obtener 150 mg (80 %) de 1-(ciclopropilmetil)-5-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (**EV-AU3483-002**) en forma de un polvo de color blanco. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,29 min, m/z = 313 (M + 1).

I-23

25 Se sintetizó (3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-2-fenil-1H-imidazol-5-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-amina **I-23** EV-AT8676-001 (EOAI3441286) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1 mediante síntesis de 1-(ciclopropilmetil)-2-fenil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (EV-AT8667-001) como se describe en el Esquema 1.10.

Esquema 1.10

35

2-fenil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (EV-AT8666-001) - Etapa 1

40 A una suspensión de N-hidroxibencenocarboximidamida (CAS 613-92-3, 3,91 g, 28,7 mmol) en metanol (20 ml) se añadió prop-2-inoato de metilo (CAS 922-67-8, 2,55 ml, 28,7 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora, se concentró al vacío, se sometió a azeotropismo con tolueno (20 ml) y los disolventes se retiraron al vacío. Se añadió éter de difenilo al sólido resultante y la mezcla se agitó a 200 °C durante 30 minutos. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió éter dietílico (100 ml). El sólido resultante se retiró por filtración y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (10-80 % de acetato de etilo/heptano) para obtener 0,52 g (8,6 %) de 2-fenil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (**EV-AT8666-001**) en forma de un polvo blanquecino. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 0,80 min, m/z = 203 (M + 1).

45

1-(ciclopropilmetil)-2-fenil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (EV-AT8667-001)-Etapa 2

50 A una suspensión de 2-fenil-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (**EV-AT8666-001**, 624 mg, 3,09 mmol) y carbonato potásico (853 mg, 6,17 mmol) en DMF (10 ml) se añadió (bromometil)ciclopropano (0,36 ml, 3,70 mmol). La mezcla se dejó agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, después la mezcla se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (10-60 % de acetato de etilo/heptano) para obtener 235 mg (29 %) de 1-(ciclopropilmetil)-2-fenil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (**EV-AT8667-001**) en forma de un aceite de color

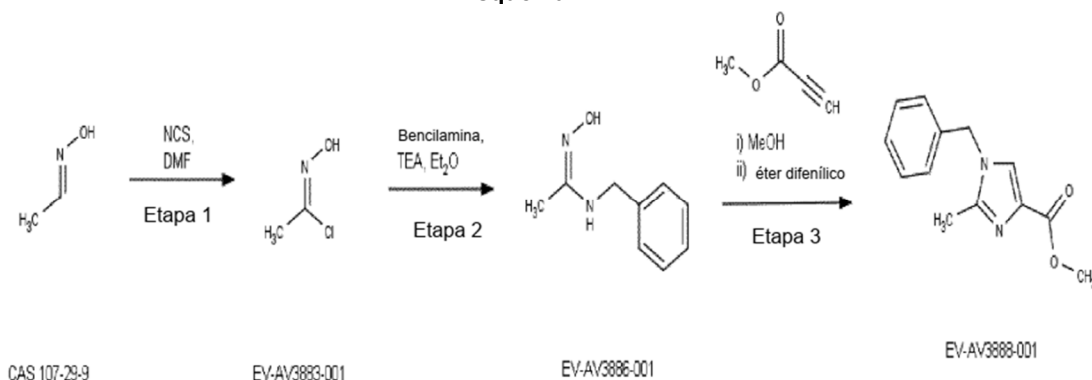
amarillo. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,05 min, m/z = 257 (M + 1).

I-58

- 5 Se sintetizó (3R)-1-[2-(1-Bencil-2-metil-1H-imidazol-4-y1)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]piperidin-3-amina **I-58** EV-AW5508-001 (EOAI3456187) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1 mediante la síntesis de 1-bencil-2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (EV-AV3888-001) como se describe en el Esquema 1.11.

10

Esquema 1.11



Cloruro de (Z)-N-hidroxi-etenocarbonimidóilo (EV-AV3883-001) - Etapa 1

- 15 A una solución de (E)-N-etilidenhidroxilamina (**CAS 107-29-9**, 0,50 g, 8,46 mmol) en DMF (20 ml) se añadió 1-cloropirrolidina-2,5-diona (685,06 μ l, 8,46 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3x10 ml), cloruro sódico acuoso saturado (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para obtener 0,79 g (posible cuantitativo) de cloruro de (Z)-N-hidroxi-etenocarbonimidóilo (**EV-AV3883-001**) en forma de un aceite incoloro.
- 20

(Z)-N-bencil-N'-hidroxi-etenimidamida (EV-AV3886-001) - Etapa 2

- 25 A una solución de cloruro de (Z)-N-hidroxi-etenocarbonimidóilo (**EV-AV3883-001**, 0,80 g, 8,56 mmol) en éter dietílico (20 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (1,19 ml, 8,56 mmol) y fenilmetanamina (0,93 ml, 8,56 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 ml), cloruro sódico acuoso saturado (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para obtener 730 mg (52 %) de (Z)-N-bencil-N'-hidroxi-etenimidamida (**EV-AV3886-001**) en forma de un polvo de color blanco. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 0,37 min, m/z = 165 (M + 1).
- 30

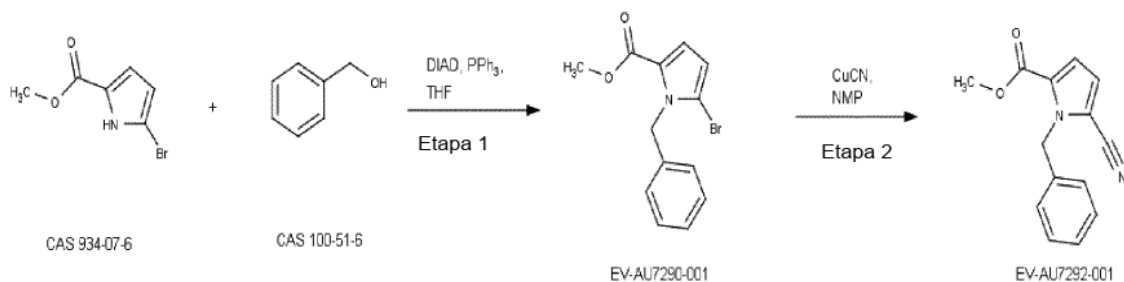
1-bencil-2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (EV-AV3888-001) - Etapa 3

- 35 A una solución de (Z)-N-bencil-N'-hidroxi-etenimidamida (**EV-AV3886-001**, 730 mg, 4,45 mmol) en metanol (12 ml) se añadió prop-2-inoato de metilo (**CAS 922-67-8**, 404,26 μ l, 4,54 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Después, la mezcla se concentró al vacío, se añadió tolueno (3 ml) y la mezcla se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color naranja. Se añadió éter de difenilo (12 ml) y la mezcla se dejó agitar a 200 °C durante 20 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (10-100 % de acetato de etilo/heptanos, después 0-20 % de MeOH/acetato de etilo) para obtener 320 mg (30 %) de 1-bencil-2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (**EV-AV3888-001**) en forma de un aceite de color marrón. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 0,77 min, m/z = 231 (M + 1).
- 40

I-55

- 45 Se sintetizó 5-{5-[(3R)-3-aminopiperidin-1-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-bencil-1H-pirrol-2-carbonitrilo **I-55** EV-AW5300-001 (EOAI3455897) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1 mediante la síntesis de 1-bencil-5-ciano-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (EV-AU7292-001) como se describe en el Esquema 1.12.

50 **Esquema 1.12**



1-bencil-5-bromo-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (EV-AU7290-001) - Etapa 1

5 A una solución de DIAD (1,03 ml, 4,90 mmol) en THF seco (5 ml) en atmósfera de nitrógeno a -20 °C se añadió una solución de trifenilfosfina (1,30 g, 4,90 mmol) en THF seco (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se añadió una solución de 5-bromo-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (CAS 934-07-6, 500 mg, 2,45 mmol) en THF seco (5 ml). La mezcla se agitó a -20 °C durante 30 minutos adicionales y se añadió fenilmetanol (CAS 100-51-6, 0,38 ml, 3,67 mmol) en THF seco (5 ml) gota a gota a -20 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 62 horas. El disolvente se retiró al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (5-30 % de acetato de etilo/heptano) para obtener 730 mg (99 %) de 1-bencil-5-bromo-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (**EV-AU7290-001**) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,32 min, M/z = 294/296 (M + 1).

1-bencil-5-ciano-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (EV-AU7292-001) - Etapa 2

15 A una solución de 1-bencil-5-bromo-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (**EV-AU7290-001**, 300 mg, 1,00 mmol) en NMP (5 ml) se añadió cianuro de cobre (107 mg, 1,2 mmol). La mezcla resultante se calentó a 160 °C en un tubo sellado durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa de EDTA al 10% en hidróxido sódico 1M (30 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (5-30 % de acetato de etilo/heptano) para obtener 142 mg (58 %) de 1-bencil-5-ciano-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (**EV-AU7292-001**) en forma de un aceite incoloro. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,21 min, m/z = 241 (M + 1).

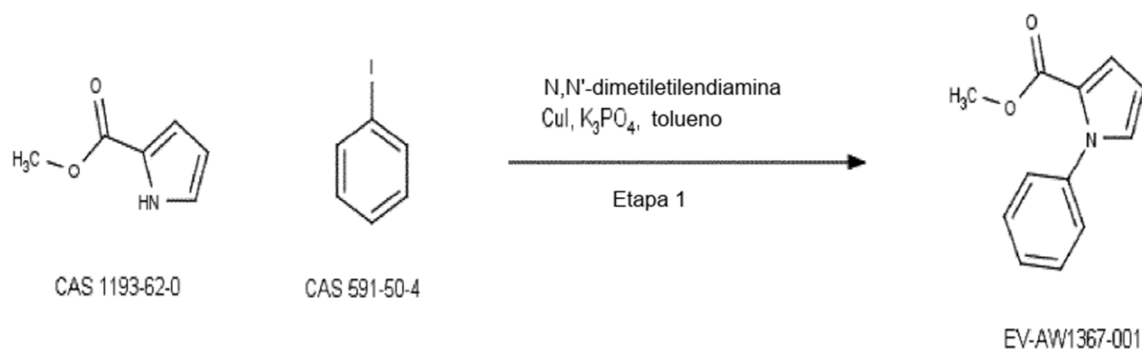
1-56

30 Se sintetizó 5-{5-[(3R)-3-aminopiperidin-1-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-bencil-1H-pirrol-2-carboxamida **I-56** EV-AW5302-001 (EOAI3455898) a partir de un subproducto de la vía sintética a **I-55** (Esquema 1.12)

I-57

35 Se sintetizó (3R)-1-[7-Metoxi-1-metil-2-(1-fenil-1H-pirrol-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]piperidin-3-amina **I-57** EV-AW1377-001 (EOAI3456183) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1 mediante síntesis de 1-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (EV-AW1367-001) como se describe en el Esquema 1.13.

Esquema 1.13

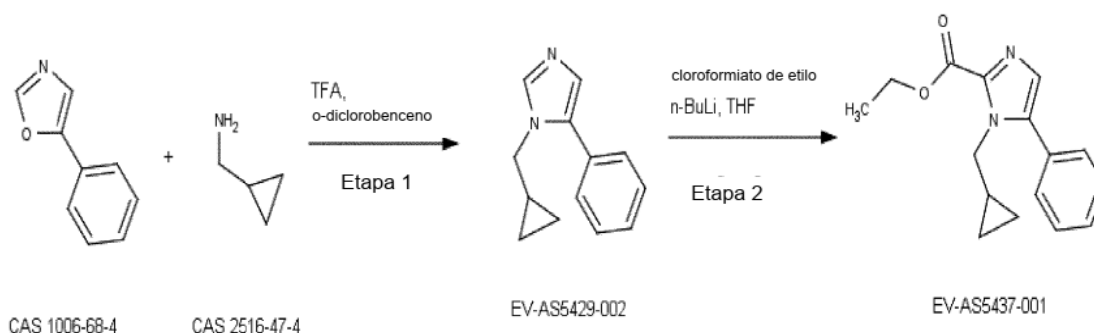


1-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (EV-AW1367-001) - Etapa 1

Se disolvieron 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (CAS 1193-62-0, 100 mg, 0,80 mmol) y yodobenceno (CAS 591-50-4, 107 ml, 0,96 mmol) en tolueno (2 ml) y se añadieron N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (35 μ l, 0,32 mmol) y fosfato potásico (356 mg, 1,68 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos, después se añadió yoduro de cobre (I) (30 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 17 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (5x10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0-100 % de acetato de etilo/heptano) para obtener 127 mg (79 %) de 1-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (EV-AW1367-001) en forma de un polvo de color blanco. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,15 min, m/z = 202 (M + 1).

I-13

Se sintetizó (3R)-1-{2-[1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-imidazol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}piperidin-3-amina **I-13** EV-AS5448-002 (EOAI3435745) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1 mediante síntesis de 1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (EV-AS5437-001) como se describe en el Esquema 1.14.

Esquema 1.14**1-(Ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-imidazol (EV-AS5429-002) - Etapa 1**

A una solución de 5-fenil-1,3-oxazol (CAS 1006-68-4, 1,00 g, 6,90 mmol) y ciclopropilmetilamina (CAS 2516-47-4, 980 mg, 13,8 mmol) en o-diclorobenceno (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,054 ml, 13,78 mmol). La reacción se agitó a 200 °C con irradiación con microondas durante 1,5 horas. La mezcla se vertió en una mezcla de hidróxido sódico acuoso 1M (20 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó con un cartucho SCX-II. El cartucho se lavó secuencialmente con MeOH, después con amoniaco 2 M en MeOH. Los lavados con amoniaco/MeOH se concentraron al vacío para obtener 250 mg de 1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-imidazol (EV-AS5429-002) en forma de un sólido de color marrón. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 0,71 min, m/z = 199 (M + 1).

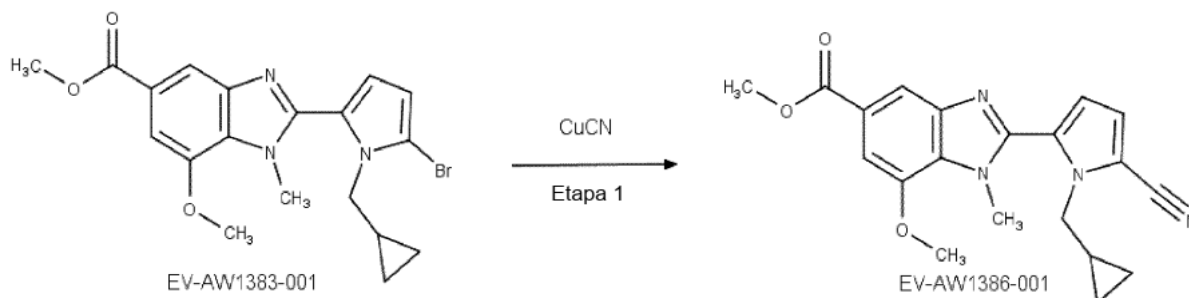
1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (EV-AS5437-001) - Etapa 2

A una solución de 1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-imidazol (EV-AS5429-002, 50 mg, 0,25 mmol) en THF anhidro (5 ml) a -60 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de n-BuLi 2,5M en hexano (119 μ l, 0,30 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió etilcloroformiato (47 μ l, 0,50 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se inactivó mediante la adición de agua (10 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para obtener 66 mg (85 %) de 1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (EV-AS5437-001) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,17 min, m/z = 271 (M + 1).

I-62

5-{5-[(3R)-3-aminopiperidin-1-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo, **I-62**, EV-AW1394-001 (EOAI3458420) se sintetizó de acuerdo con procedimientos descritos en el Esquema 1 mediante síntesis de 7-ciano-2-[1-etil-1H-pirrol-2-il]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (EV-AW1386-001) como se describe en el Esquema 1.15.

Esquema 1.15



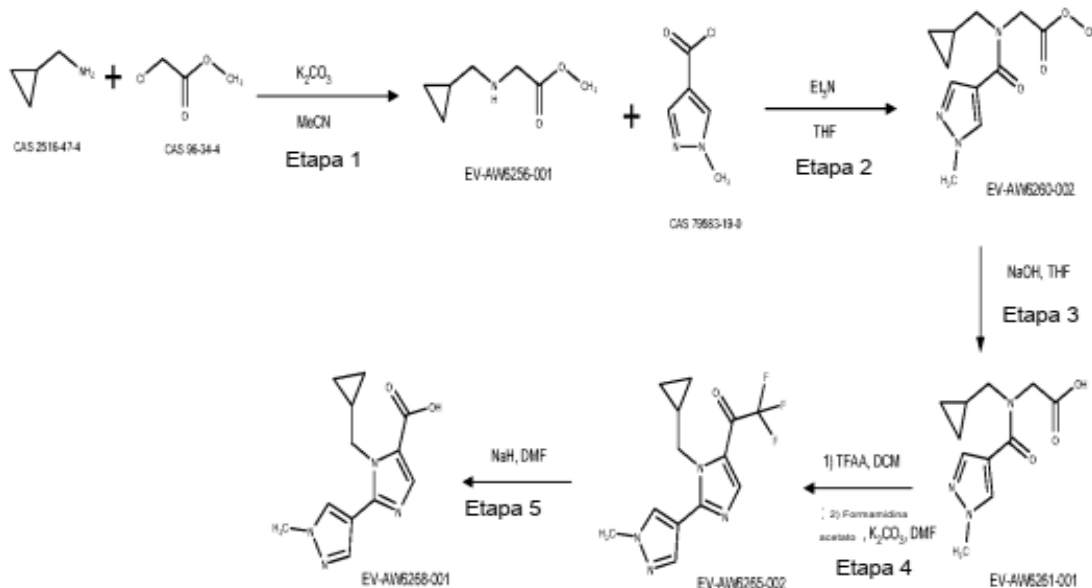
5 **7-ciano-2-{1-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (EV-AW1386-001) - Etapa 1**

Se añadió cianuro de cobre (I) (31 mg, 0,35 mmol) a una solución agitada de 2-[5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (**EV-AW1383-001**) sintetizado de acuerdo con el Esquema 1, etapa 1-5, 90 %, 162 mg, 0,35 mmol) en NMP (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 16 °C durante 17 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cianuro de cobre (I) adicional (16 mg, 0,17 mmol). La reacción se agitó a durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió agua (30 ml), seguido de acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se aisló and la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0-100 % de acetato de etilo/heptano) para obtener 88 mg (49 %) de 7-ciano-2-{1-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de etilo (**EV-AW1386-001**) en forma de un polvo de color blanco. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,25 min, m/z = 365 (M + 1).

I-71

20 (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-5-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil} -2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina, **I-71**, **EV-AW6285-001** (**EOAI3461374**) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1 mediante síntesis de ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-5-carboxílico (**EV-AW6268-002**) como se describe en el Esquema 1.16.

Esquema 1.16



25

2-[(ciclopropilmetil)amino]acetato de metilo EV-AW6256-001 - Etapa 1

A una solución agitada de ciclopropilmetanamina (**CAS 2516-47-4**, 4,00 g, 56,2 mmol) en acetonitrilo (40 ml), se

añadió carbonato potásico (7,77 g, 56,2 mmol) seguido de 2-cloroacetato de metilo (**CAS 96-34-4**, 4,93 ml, 56,2 mmol) en acetonitrilo (20 ml) gota a gota. La mezcla se dejó agitar durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con acetonitrilo adicional (60 ml), el filtrado se concentró al vacío para producir 8,07 g (82 %) de 2-[(ciclopropilmetil)amino]acetato de metilo (**EV-AW6256-001**) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (Procedimiento D): tiempo de retención frente del disolvente, m/z = 143,9 (M + 1).

2-[N-(ciclopropilmetil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)formamido]acetato de metilo EV-AW6260-002 - Etapa 2

Se añadió trietilamina (2,98 ml, 21,4 mmol) gota a gota a una solución agitada de 2-[(ciclopropilmetil)amino]acetato de metilo (**EV-AW6256-001**, 2,00 g, 10,2 mmol) en THF seco (80 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y la agitación se continuó durante 5 minutos. Se añadió cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (**CAS 79583-19-0**, 1,62 g, 11,2 mmol) en porciones a la mezcla de reacción a 0 °C y la agitación se continuó durante 1 hora a esta temperatura. La reacción se interrumpió con agua (80 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo acuoso resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0-5 % DE metanol/DCM) para obtener 1,82 g (65 %) de 2-[N-(ciclopropilmetil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)formamido] acetato de metilo (**EV-AW6260-002**) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 0,86 min, m/z = 252 (M + 1).

2-[N-(ciclopropilmetil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)formamido]acetato sódico EV-AW6261-001 - Etapa 3

A 2-[N-(ciclopropilmetil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)formamido]acetato de metilo (**EV-AW6260-002** y **EV-AW6257-003** obtenido como **EV-AW6260-002**, 2,23 g, 8,25 mmol) en THF (15 ml) se añadió hidróxido sódico 2M (10,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C con agitación durante 2,5 horas. La mezcla se concentró a sequedad para obtener 3,00 g (98 %) de 2-[N-(ciclopropilmetil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)formamido]acetato sódico (**EV-AW6261-001**). LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 0,79 min, m/z = 238 (M + 1).

1-[1-(Ciclopropilmetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-5-il]-2,2,2-trifluoroetan-1-ona EV-AW6265-002 - Etapa 4

A una solución agitada de 2-[N-(ciclopropilmetil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)formamido]acetato sódico (**EV-AW6261-001**, 2,74 g, 7,40 mmol) en DCM (30 ml) se añadió anhídrido trifluoroacético (4,12 ml, 29,6 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Anhídrido trifluoroacético (4,12 ml, 29,6 mmol) adicional a 0 °C y la agitación a temperatura ambiente se continuó durante 17 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en DMF (50 ml), la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron ácido metanimidamida acético (2,31 g, 22,2 mmol) y carbonato potásico (3,07 g, 22,2 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 3 horas, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0-75 % de acetato de etilo/heptano) para obtener 1,32 g (60 %) de 1-[1-(ciclopropilmetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-5-il]-2,2,2-trifluoroetan-1-ona (**EV-AW6265-002**) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,18 min, m/z = 299 (M + 1).

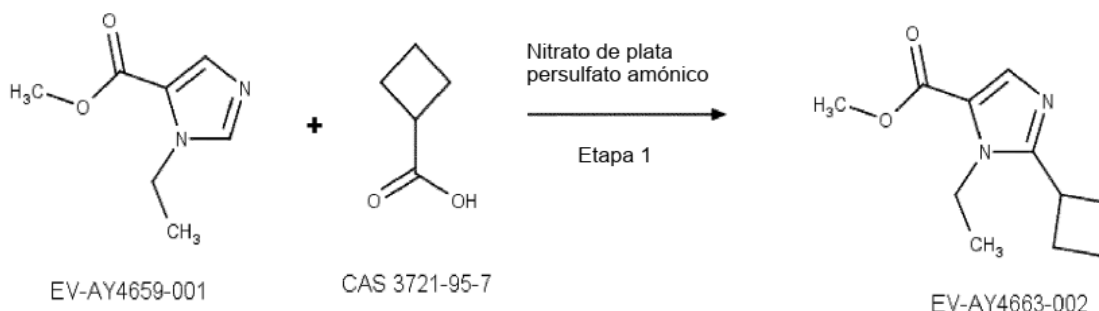
Ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-5-carboxílico EV-AW6268-002 - Etapa 5

A una solución de 1-[1-(ciclopropilmetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-5-il]-2,2,2-trifluoroetan-1-ona (**EV-AW6265-002**, 1,31 g, 4,08 mmol) en DMF (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió en porciones NaH (60 %, 0,65 g, 16,3 mmol) con enfriamiento con hielo-agua. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó a esta temperatura durante 3 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en agua (60 ml) y acidificó a pH 4 con HCl 1 M. La capa acuosa se extrajo con una solución de 1:4 2-propanol: cloroformo (2 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto y la capa acuosa concentrada se purificaron por cromatografía de fase inversa (5-30 % de acetonitrilo/agua con 0,1 % de aditivo de ácido fórmico) para obtener 0,90 g (89 %) de ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-5-carboxílico (**EV-AW6268-002**) como un sólido coloreado cremoso. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 0,74 min, m/z = 247 (M + 1).

I-109

(1R,4R,7R)-2-[2-(2-Ciclobutil-1-etil-1H-imidazol-5-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina, **I-109**, **EV-AY4676-001** (**EOAI3482311**) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1 mediante síntesis de 2-ciclobutil-1-etil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (**EV-AY4663-002**) como se describe en el Esquema 1.17.

Esquema 1.17

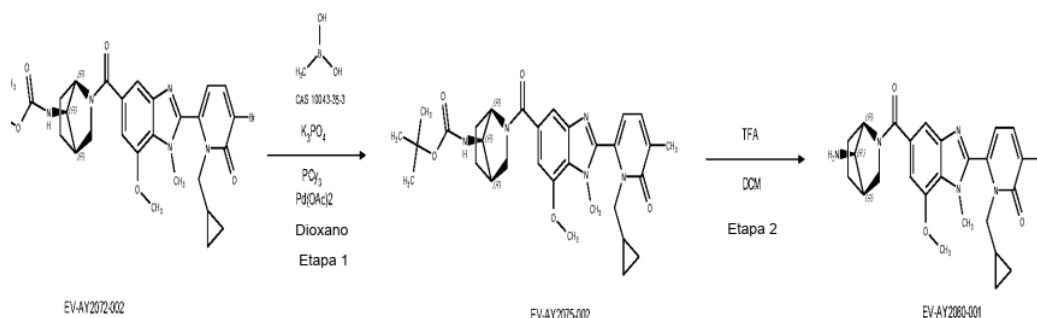
**2-ciclobutil-1-etil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (EV-AY4663-002) - Etapa 1**

- 5 A una suspensión de nitrato de plata (1+) (161 mg, 0,95 mmol) y ácido ciclobutanocarboxílico (**CAS 3721-95-7**, 473 mg, 4,73 mmol) en 10 % de H₂SO₄ acuoso (15 ml) se añadió 1-etil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (**EV-AY4659-001**, 243 mg, 1,58 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Una solución acuosa 0,2M de persulfato amónico (23,6 ml) se añadió en porciones pequeñas durante un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se
- 10 enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos, se vertió en hielo y se basificó usando amoníaco acuoso a aproximadamente 33 %, después se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (5-50 % de acetato de etilo/heptano) para obtener 72 mg (22 %) de 2-ciclobutil-1-etil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (**EV-AY4663-002**) como un aceite claro. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 0,82 min, m/z = 209 (M + 1).

I-112

- 6-**[5-[(1R,4R,7R)-7-Amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(ciclopropilmetil)-3-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona**, **I-112**, **EV-AY2080-001** (**EOAI3655173**) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1 y Esquema 1.18.
- 20

Esquema 1.18

**N-[(1R,4R,7R)-3-[2-[1-(ciclopropilmetil)-5-metil-6-oxo-2-piridil]-7-metoxi-1-metil-benzoimidazol-5-carbonil]-3-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (EV-AY2075-002) - Etapa 1**

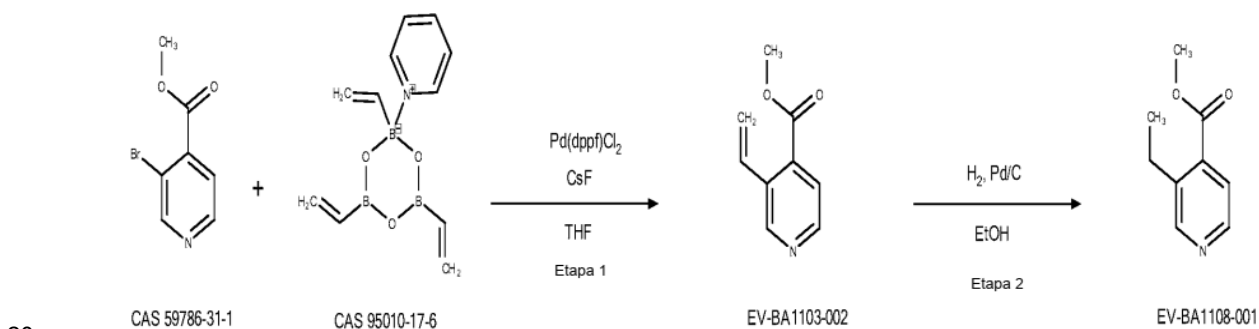
- 25 A una solución de N-[(1R,4R,7R)-3-[2-[5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-2-piridil]-7-metoxi-1-metil-benzoimidazol-5-carbonil]-3-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (**EV-AY2072-002**) sintetizado de acuerdo con el Esquema 1, 142 mg, 0,12 mmol) en dioxano (1,5 ml) y agua (0,15 ml) se añadió ácido metilborónico (**CAS 10043-35-3**, 14 mg, 0,23 mmol), fosfato tripotásico (19 µl, 0,23 mmol) y triciclohexilfosfano (7 µl, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y se añadió diacetato de paladio (2+) (3 mg, 0,01 mmol) en una porción. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 120 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (5 ml), se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y se purificaron por
- 30 cromatografía en columna (0-10 % de metanol /acetato de etilo) para obtener 37 mg (46 %) de N-[(1R,4R,7R)-3-[2-[1-(ciclopropilmetil)-5-metil-6-oxo-2-piridil]-7-metoxi-1-metil-benzoimidazol-5-carbonil]-3-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (**EV-AY2075-002**) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,15 min, m/z = 562 (M + 1).
- 35

N-[(1R,4R,7R)-3-[2-[1-(ciclopropilmetil)-5-metil-6-oxo-2-piridil]-7-metoxi-1-metil-benzoimidazol-5-carbonil]-3-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (EV-AY2080-001) - Etapa 2

Se disolvieron N-[(1R,4R,7R)-3-[2-[1-(ciclopropilmetil)-5-metil-6-oxo-2-piridil]-7-metoxi-1-metil-benzoimidazol-5-carbonil]-3-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (EV-AY2075-002, 37 mg, 0,07 mmol) en DCM (1 ml) y se trataron con ácido trifluoroacético (0,22 ml, 2,83 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y se sometió a azeotropismo con tolueno/acetonitrilo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (procedimiento básico), se trató con Smopex-105 (5 mg) durante 1 hora y se liofilizó para obtener 0,016 g (49%) de 6-[5-[(1R,4R,7R)-7-amino-3-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-carbonil]-7-metoxi-1-metil-benzoimidazol-2-il]-1-(ciclopropilmetil)-3-metil-piridin-2-ona **I-112 (EV-AY2080-001)** en forma de un polvo de color blanco. LCMS (método H): Tiempo de retención = 2,28 min, m/z = 462 (M + 1).

I-118

(1R,4R,7R)-2-[2-(3-Etilpiridin-4-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina, **I-118, EV-BA1121-001 (EOAI3694084)** se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1 mediante síntesis de 3-etilpiridin-4-carboxilato de metilo (EV-BA1108-001) como se describe en el Esquema 1.19.

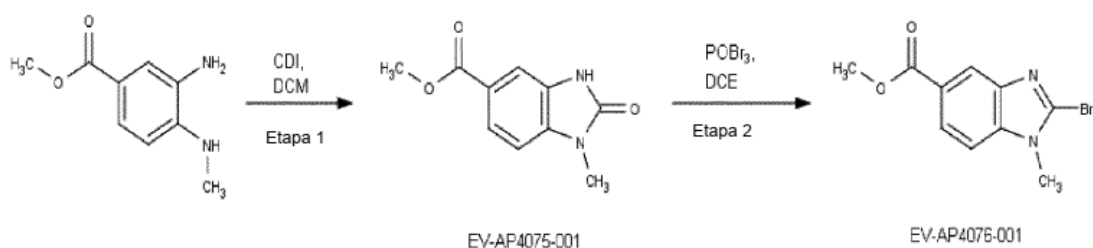
Esquema 1.19**3-etenilpiridin-4-carboxilato de metilo (EV-BA1103-002) - Etapa 1**

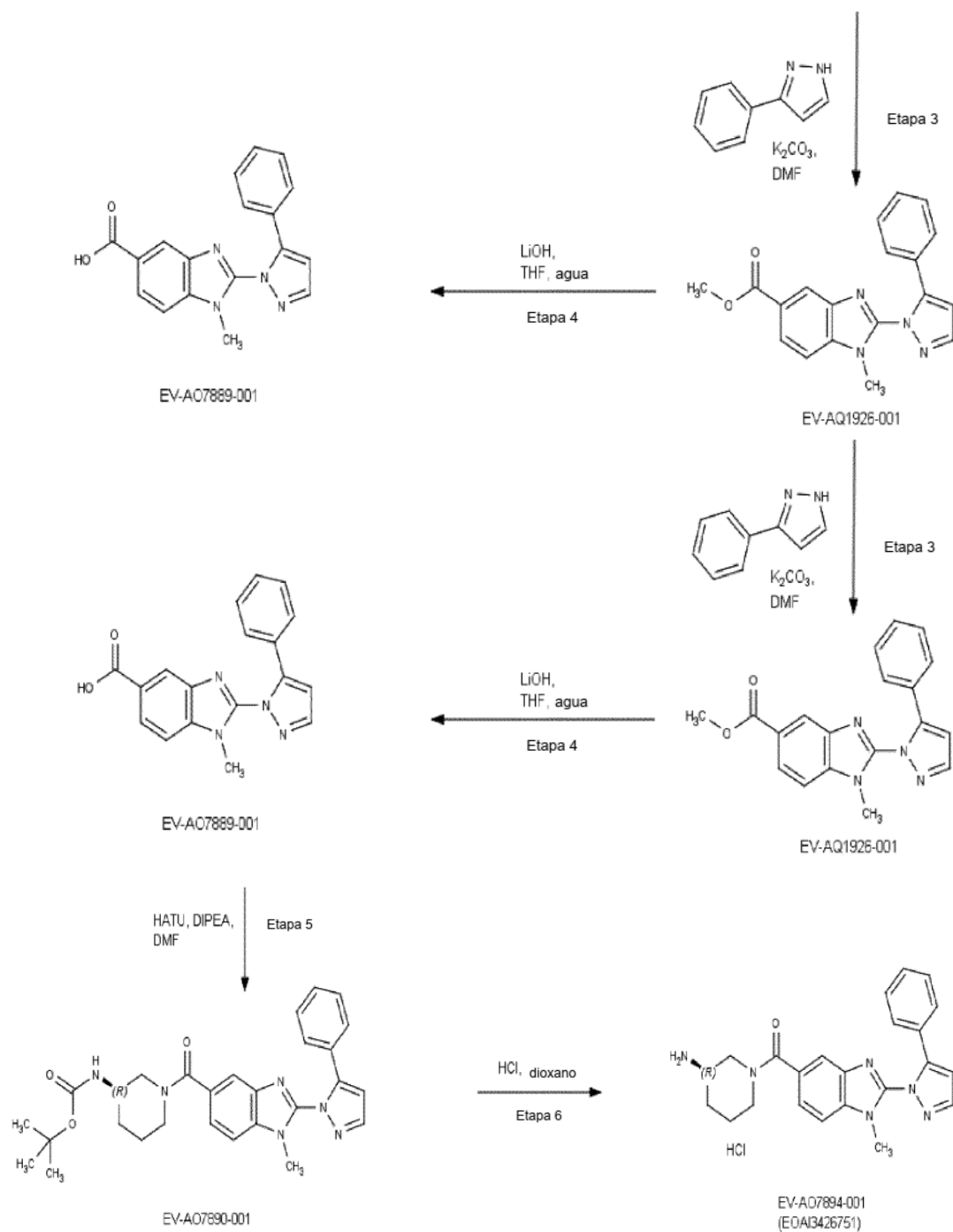
Una suspensión de 3-bromopiridin-4-carboxilato de metilo (CAS 59786-31-1, 0,50 g, 2,31 mmol), fluoruro de cesio (1,05 g, 6,94 mmol) y complejo de 2,4,6-etenilboroxin-piridina (CAS 95010-17-6, 1,39 g, 5,79 mmol) en THF (20 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (0,34 g, 0,46 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, lavando el sólido con acetato de etilo. El filtrado se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (12-100 % de acetato de etilo/heptano) para obtener 0,37 g (97 %) de 3-etenilpiridin-4-carboxilato de metilo (EV-BA1103-002). LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 0,88 min, m/z = 137 (M + 1).

3-etenilpiridin-4-carboxilato de metilo (EV-BA1108-001) - Etapa 2

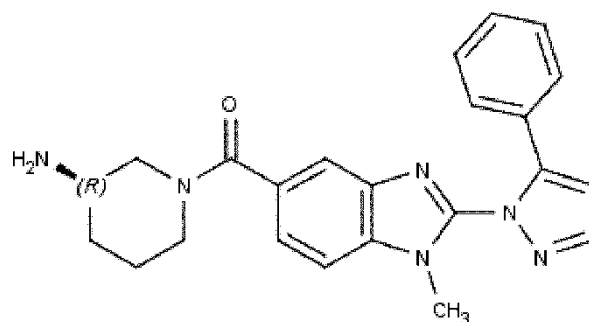
35 Una suspensión de 3-etenilpiridin-4-carboxilato de metilo (EV-BA1103-002, 100 mg, 0,61 mmol) y Pd/C (10 %, 33 mg, 0,03 mmol) en etanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para obtener 140 mg (55 %) de 3-etenilpiridin-4-carboxilato de metilo (EV-BA1108-001). LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 0,85 min, m/z = 166 (M + 1).

40

Esquema 2



5 Síntesis de clorhidrato (3R)-1-[1-metil-2-(5-fenil-1H-pirazol-1-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]piperidin-3-amina, I-59, EOA13426751 (EV-A07894-001)



1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (EV-AP4075-001) - Etapa 1

5 A una solución de 3-amino-4-(metilamino)benzoato de metilo (EV-AN2487-001, sintetizado como se describe en el Esquema 1, 100 mg, 0,54 mmol) en DCM anhídrico (3 ml) se añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (110 mg, 0,68 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se recogió por filtración al vacío y se lavó con éter dietílico helado (2x2 ml). El sólido se secó al aire durante 2 horas, para obtener 82 mg (73 %) de 1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (EV-AP4075-001) en forma de un polvo de color blanco. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 0,94 min, m/z = 207 (M + 1).

2-bromo-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (EV-AP4076-001) - Etapa 2

15 A una solución de oxibromuro de fósforo (217 mg, 0,76 mmol) en dicloroetano (3 ml) en un tubo de presión se añadió 1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (EV-AP4075-001, 78 mg, 0,38 mmol). El vaso se selló y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente se añadió oxibromuro de fósforo (217 mg, 0,76 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 5 horas, después a temperatura ambiente durante 62 horas. Se añadió oxibromuro de fósforo (434 mg, 1,52 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 20 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se neutralizó con agua (10 ml) y carbonato sódico acuoso 2M (10 ml). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3x8 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3x5 ml), cloruro sódico acuoso saturado (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener 72 mg (68 %) de 2-bromo-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (EV-AP4076-001) en forma de un polvo de color blanco. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,09 min, M/z = 269/271 (M + 1).

1-metil-2-(5-fenil-1H-pirazol-1-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (EV-AQ1926-001) - Etapa 3

25 A una solución de 2-bromo-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (EV-AP4096-001, 57 mg, 0,20 mmol) en DMF (1 ml) en un tubo a presión se añadió carbonato potásico (56,2 mg, 0,41 mmol) seguido de 3-fenil-1H-pirazol (CAS 2458-26-6, 44,0 mg, 0,31 mmol). El vaso se selló y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml), después, los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad y se sometieron a azeotropismo con heptano. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0-60 % de acetato de etilo/heptano) para obtener 24 mg (35 %) de 1-metil-2-(5-fenil-1H-pirazol-1-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (EV-AQ1926-001) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,48 min, m/z = 333 (M + 1).

Ácido 1-Metil-2-(5-fenil-1H-pirazol-1-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico (EV-AO7889-001) - Etapa 4

40 A una solución de 1-metil-2-(5-fenil-1H-pirazol-1-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (EV-AQ1926-001, 24 mg, 0,07 mmol) en THF/agua (1:1,4 ml) se añadió hidróxido de litio (6,0 mg, 0,25 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 horas. El disolvente se retiró al vacío para obtener 23 mg (cuantitativo supuesto) de ácido 1-metil-2-(5-fenil-1H-pirazol-1-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico (EV-AO7889-001) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,31 min, m/z = 319 (M + 1).

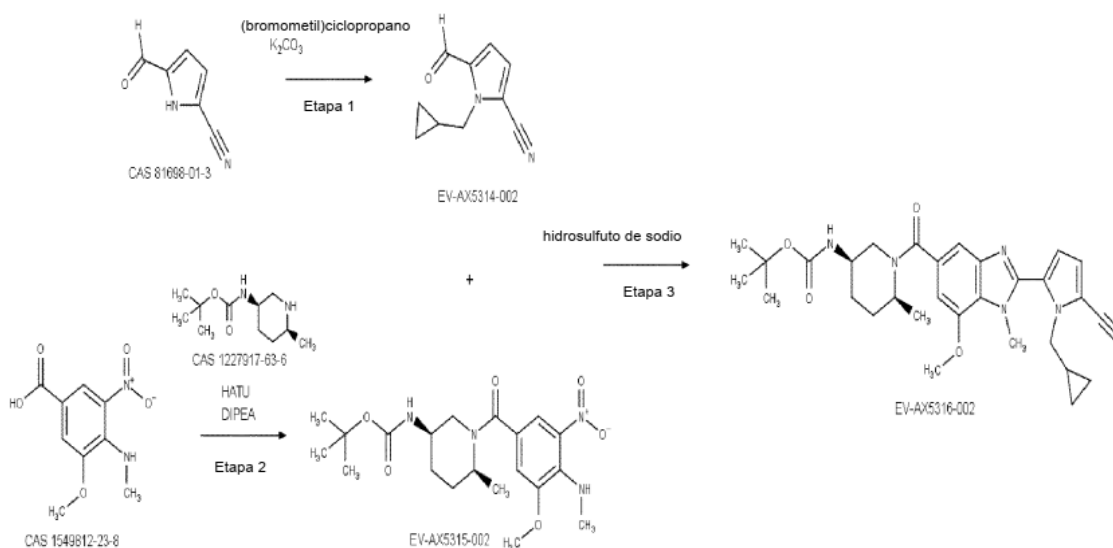
N-[(3R)-1-[1-metil-2-(5-fenil-1H-pirazol-1-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (EV-AO7890-001) - Etapa 5

50 A una solución de ácido 1-metil-2-(5-fenil-1H-pirazol-1-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico (EV-AO7889-001, 22 mg, 0,07 mmol) y DIPEA (14 µl, 0,08 mmol) en DMF anhídrico (3 ml) se añadió HATU (31 mg, 0,08 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió (3R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (14 mg, 0,07 mmol) y la reacción se continuó durante 60 horas. Se añadieron más HATU (31 mg, 0,08 mmol), DIPEA (14 µl, 0,08 mmol) y (3R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (14 mg, 0,07 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 2,5 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante el método de HPLC preparativa ácida para obtener 16 mg (47 %) de N-[(3R)-1-[1-metil-2-(5-fenil-1H-pirazol-1-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (EV-AO7890-001) en forma de un polvo de color blanco.

Clorhidrato (3R)-1-[1-metil-2-(5-fenil-1H-pirazol-1-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]piperidin-3-amina, I-59, (EV-AO7894-001) - Etapa 6

60 Se añadió HCl 4M en dioxano (2 ml) a una solución de N-[(3R)-1-[1-metil-2-(5-fenil-1H-pirazol-1-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (EV-AO7890-001, 16 mg, 0,03 mmol) en dioxano (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se liofilizó a partir de acetonitrilo:agua (1:1,2 ml) para obtener 14 mg (99 %) de clorhidrato de (3R)-1-[1-metil-2-(5-fenil-1H-pirazol-1-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]piperidin-3-amina, I-59, (EV-AO7894-001) como un sólido cristalino incoloro. LCMS (procedimiento A): Tiempo de retención = 2,04 min, m/z = 401,2 (M + 1).

Esquema 3

**1-(Ciclopropilmetil)-5-formil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (EV-AX5314-002) - Etapa 1**

- 5 A una solución de 5-formil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (**CAS 81698-01-3**, 749 mg, 6,24 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se añadió carbonato potásico (2,15 g, 15,6 mmol) seguido de (bromometil)ciclopropano (1,51 ml, 15,6 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre agua (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0-20 % de acetato de etilo/heptano) para obtener 898 mg (79 %) de 1-(ciclopropilmetil)-5-formil-1H-pirrol-2-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco (**EV-AX5314-002**) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,08 min, m/z = 175 (M + 1).

N-[(3R,6S)-1-[3-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrobenzoil]-6-metilpiperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (EV-AX5315-002) - Etapa 2

- 15 A una solución de ácido 3-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrobenzoico (**CAS 1549812-23-8**, 264 mg, 1,17 mmol) y HATU (440 mg, 1,17 mmol) en DMF seca (5 ml) se añadió DIPEA (0,41 ml, 2,33 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió N-[(3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (**CAS 1227917-63-6**, 250 mg, 1,17 mmol) y la reacción se agitó durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (40 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0-100 % de acetato de etilo/heptano) para obtener 421 mg (85 %) de N-[(3R,6S)-1-[3-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrobenzoil]-6-metilpiperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (**EV-AX5315-002**) en forma de una espuma naranja. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,18 min, m/z = 423 (M + 1).

N-[(3R,6S)-1-{2-[5-ciano-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-metilpiperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (EV-AX5316-002) - Etapa 3

- 20 A una mezcla de N-[(3R,6S)-1-[3-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrobenzoil]-6-metilpiperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (**EV-AX5315-002**, 150 mg, 0,36 mmol) y 1-(ciclopropilmetil)-5-formil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (**EV-AX5314-002**, 64 mg, 0,37 mmol) en etanol (4 ml) se añadió en porciones una solución de hidrosulfito sódico (**CAS 7775-14-6**, 185 mg, 1,07 mmol) en agua (2 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó a 90 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se añadió DCM (30 ml) al residuo y la solución heterogénea se secó sobre sulfato sódico. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento ácido) para obtener 143 mg (74 %) de N-[(3R,6S)-1-{2-[5-ciano-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-6-metilpiperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (**EV-AX5316-002**) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,28 min, m/z = 547 (M + 1).

EV-AX5316-002 se usó para sintetizar 5-{5-[(2S,5R)-5-amino-2-metilpiperidin-1-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo, **I-69**, **EV-AX5318-001 (EOAI3460934)** de acuerdo con

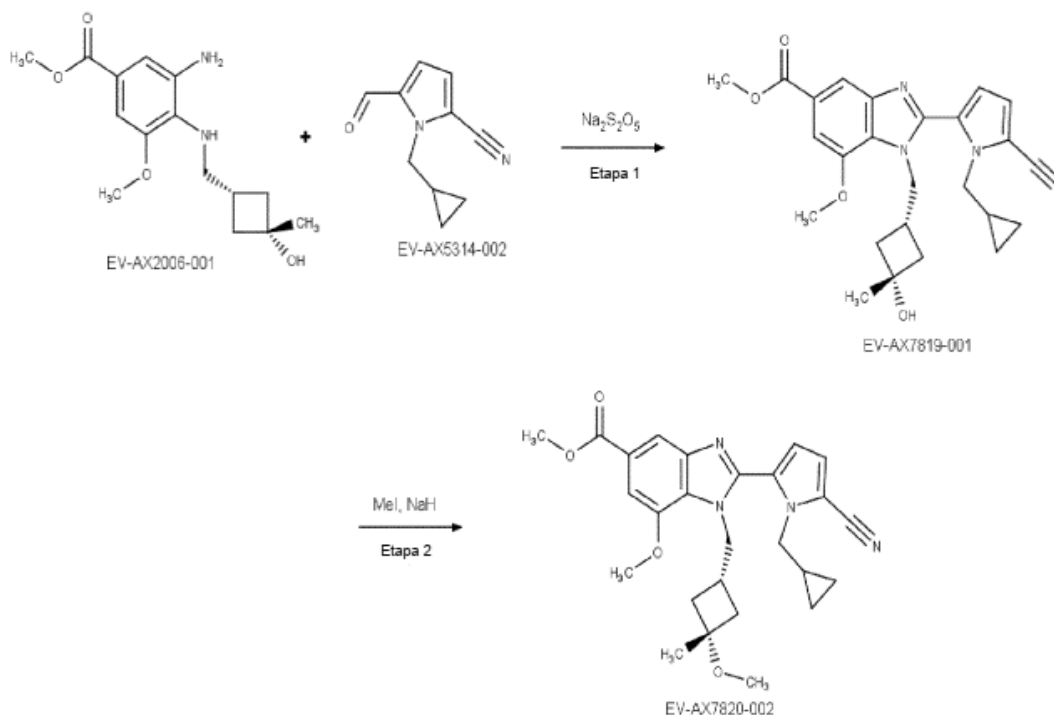
los procedimientos descritos en el Esquema 1.

Casos especiales para el Esquema 3

5 **I-73**

10 5-{5-[(1R,4R,7R)-7-Amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-[(1R,3S)-3-metoxi-3-metilciclobutil]metil}-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo, **I-73**, **EV-AX7827-001 (EOAI3461384)** se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3 y el Esquema 1 mediante síntesis de metil 2-[5-ciano-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-[(1R,3S)-3-metoxi-3-metilciclobutil]metil}-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (**EV-AX7820-001**) descrito en el Esquema 3.1

Esquema 3.1



15 **Metil-2-[5-ciano-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-[(1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]metil}-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato (EV-AX7819-001) - Etapa 1**

20 Metil-3-amino-5-metoxi-4-([(1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]metil)amino)benzoato (**EV-AX2006-001**, 91 %, 557 mg, 1,72 mmol) y 1-(ciclopropilmetil)-5-formil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (**EV-AX5314-002**, 300 mg, 1,72 mmol) se disolvieron en DMF (3 ml) y se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (982 mg, 5,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 17 horas y se enfriaron a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (3 x 10 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (5 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0-100 % de acetato de etilo/heptano) para obtener 574 mg (70 %) de 2-[5-ciano-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-[(1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]metil}-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (**EV-AX7819-001**) en forma de un polvo de color amarillo. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,19 min, m/z = 449 (M + 1).

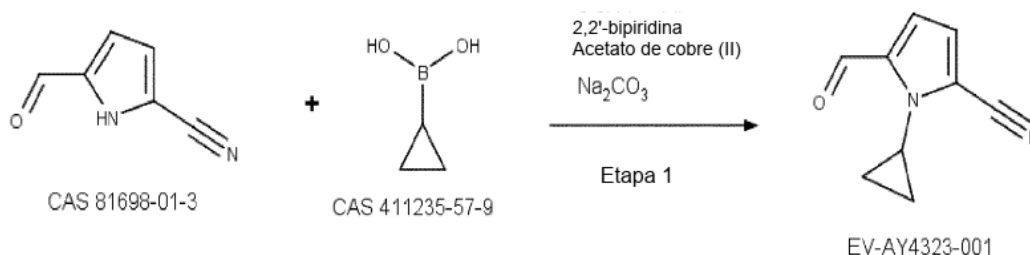
30 **2-[5-ciano-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-[(1R,3S)-3-metoxi-3-metilciclobutil]metil}-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (EV-AX7820-002) - Etapa 2**

35 Se disolvió 2-[5-ciano-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-[(1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]metil}-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (**EV-AX7819-001**, 574 mg, 1,20 mmol) en DMF (7 ml) y se añadió NaH (60 %, 96 mg, 2,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añadió yodometano (374 μl , 6,01 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (0-100 % de acetato de etilo/heptano), después mediante

HPLC preparativa (método ácido) para obtener 282 mg (50 %) de 2-[5-ciano-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-[[[(1R,3S)-3-metoxi-3-metilciclobutil]metil]-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (**EV-AX7820-002**) en forma de un polvo de color blanco.

5 **1-81**

5-5-[[[(1R,4R,7R)-7-Amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-ciclopropil-1H-pirrol-2-carbonitrilo, **I-81**, **EV-AY4337-001** (**EOAI3468837**) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3.1 mediante 1-ciclopropil-5-formil-1H-pirrol-2-carbonitrilo **EV-AY4323-001** sintetizado como se describe en el Esquema 3.2.

Esquema 3.2**1-Ciclopropil-5-formil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (EV-AY4323-001) - Etapa 1**

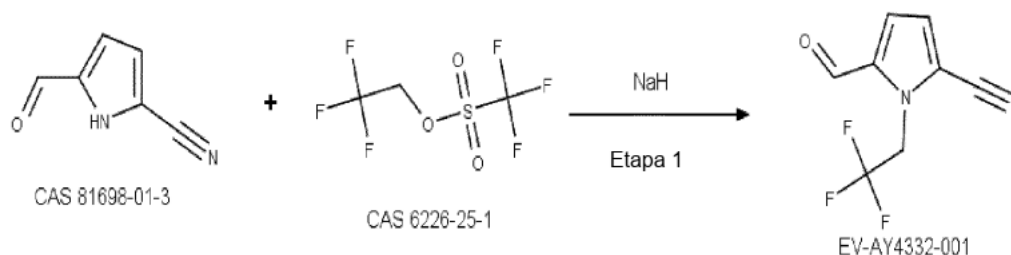
15 A una solución de 5-formil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (**CAS 81698-01-3**, 250 mg, 1,98 mmol), ácido ciclopropilborónico (**CAS 411235-57-9**, 510 mg, 5,93 mmol) y Na_2CO_3 (629 mg, 5,93 mmol) en DCE (1 ml) se añadió una suspensión de diacetato de cobre (II) (539 mg, 2,97 mmol) y 2,2'-bipiridina (463 mg, 2,97 mmol) en DCE (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con HCl 1 M (15 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 5N (10 ml), cloruro sódico acuoso saturado (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con 0-50% de acetato de etilo/heptano) para obtener 120 mg (38 %) de 1-ciclopropil-5-formil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (**EV-AY4323-001**) en forma de un polvo de color blanco. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 0,98 min, m/z = 161 (M + 1).

20

25

1-82

30 5-5-[[[(1R,4R,7R)-7-Amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo, **I-82**, **EV-AY4338-001** (**EOAI3468838**) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3 mediante síntesis de 5-formil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo **EV-AY4332-001** como se describe en el Esquema 3.3

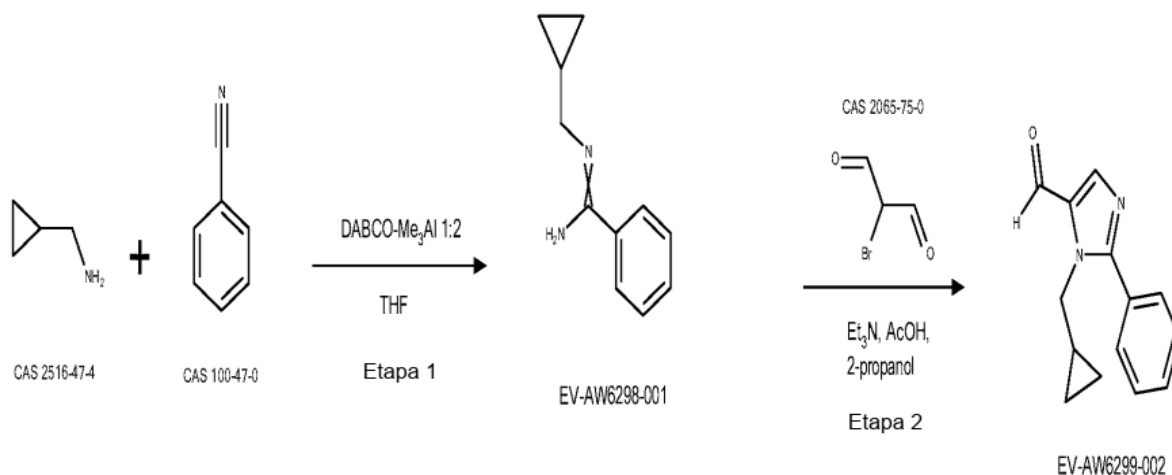
Esquema 3.3**5-Formil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo (EV-AY4332-001) - Etapa 1**

A una solución de 5-formil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (**CAS 81698-01-3**, 300 mg, 2,37 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron NaH (60 %, 114 mg, 2,85 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (582 μl , 4,03 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se

extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con NaOH 5N (10 ml), cloruro sódico acuoso saturado (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0-50 % de acetato de etilo/heptano) para obtener 406 mg (85 %) de 5-formil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo (**EV-AY4332-001**) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (método D) tiempo de retención 1,08 min, ion de masa no observado.

I-86

(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-2-fenil-1H-imidazol-5-il]-1-etil-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina, **I-86**, **EV-AY4530-001** (**EOAI3469925**) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3 mediante síntesis de 1-(ciclopropilmetil)-2-fenil-1H-imidazol-5-carbaldehído (**EV-AW6299-002**) como se describe en el Esquema 3.4.

Esquema 3.4

15

N'-(Ciclopropilmetil)bencenocarboximidamida (EV-AW6298-001) - Etapa 1

A una solución de ciclopropilmetanamina (CAS 2516-47-4, 276 mg, 3,88 mmol) y benzonitrilo (CAS 100-47-0, 400 mg, 3,88 mmol) en THF (8 ml) se añadió lentamente 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano -trimetilaluminio (1:2) (994 mg, 3,88 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en microondas durante 6 horas. La reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó lentamente con acetato de etilo (40 ml). Se añadió una solución de sal de Rochelle saturada y la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener 594 mg (88 %) de N'-(ciclopropilmetil)bencenocarboximidamida (**EV-AW6298-001**) en forma de un aceite incoloro. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 0,66 min, m/z = 174 (M + 1).

25

1-(Ciclopropilmetil)-2-fenil-1H-imidazol-5-carbaldehído (EV-AW6299-002) - Etapa 2

Una mezcla de isopropanol (4 ml), (Z)-N'-(ciclopropilmetil)benceno-1-carboximidamida (**EV-AW6298-001**, 594 mg, 3,41 mmol), trietilamina (0,44 ml, 3,14 mmol) y ácido acético (205 µl, 3,58 mmol) se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Gota a gota se añadió bromopropanodial (CAS 2065-75-0, 514 mg, 3,41 mmol) en isopropanol (4 ml) y la mezcla de reacción se calentó durante 16 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se volvió a tratar con bromopropanodial (154 mg, 1,02 mmol) y se continuó agitando a 80 °C durante 3 horas. El disolvente se evaporó, la reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (10-70 % de acetato de etilo/heptano) para obtener 173 mg (20 %) de 1-(ciclopropilmetil)-2-fenil-1H-imidazol-5-carbaldehído (**EV-AW6299-002**) en forma de un aceite de color naranja. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,08 min, m/z = 227 (M + 1).

30

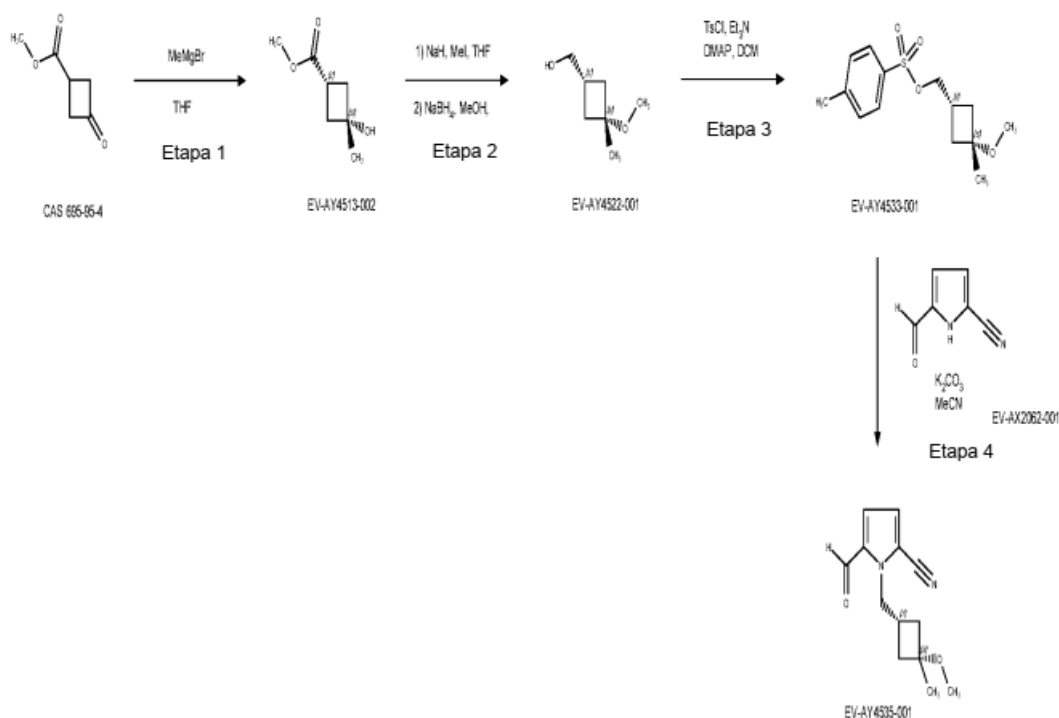
35

1-89

5-{5-[(1R,4R,7R)-7-Amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1-[[[(1R,3S)-3-metoxi-3-metilciclobutil]metil]-1H-pirrol-2-carbonitrilo, **I-89**, **EV-AY4541-001** (**EOAI3470261**) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3 mediante síntesis de 5-formil-1-[(3-hidroxi-3-metilciclobutil)metil]-1H-pirrol-2-carbonitrilo (**EV-AZ4535-001**) como se describe en el Esquema 3.5.

45

Esquema 3.5

**(1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclobutano-1-carboxilato de metilo (EV-AY4513-002) - Etapa 1**

- 5 A una solución de 3-oxociclobutano-1-carboxilato de metilo (**CAS 695-95-4**, 4,00 g, 31,2 mmol) en THF (100 ml) a -78 °C, se añadió bromuro de metil magnesio 1M en THF (35,9 ml, 35,9 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml). La mezcla resultante se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0-100 % de acetato de etilo/heptano) para obtener 2,05 g (46 %) de (1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclobutano-1-carboxilato de metilo (**EV-AY4513-002**) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 3,70-3,68 (m, 3H), 2,74-2,64 (m, 1H), 2,40-2,25 (m, 4H), 1,41-1,36 (m, 3H). No hay datos de LCMS. No hay datos de LCMS.

(1R,3S)-3-(Hidroximetil)-1-metilciclobutan-1-ol (EV-AY4522-001) - Etapa 2

- 15 A (1R,3S)-3-metoxi-3-metilciclobutano-1-carboxilato de metilo (**EV-AY4513-002**, 250 mg, 1,73 mmol) e hidruro sódico (60 %, 73 mg, 1,82 mmol) se añadió DMF seca (3 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se añadió yoduro de metilo (0,22 ml, 3,47 mmol), la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (80 ml) y agua (80 ml). El extracto acuoso se lavó con más acetato de etilo (80 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se diluyó con THF (3 ml) y metanol (0,3 ml) y se añadió borohidruro sódico (197 mg, 5,20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (0-100 % de acetato de etilo/heptano) para obtener 107 mg (48 %) de [(1R,3S)-3-metoxi-3-metilciclobutil]metanol (**EV-AY4522-001**) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 3,63 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,33 (s, 3H). No hay datos de LCMS.

4-metilbenceno-1-sulfonato de [(1R,3S)-3-Metoxi-3-metilciclobutil]metilo (EV-AY4533-001) - Etapa 3

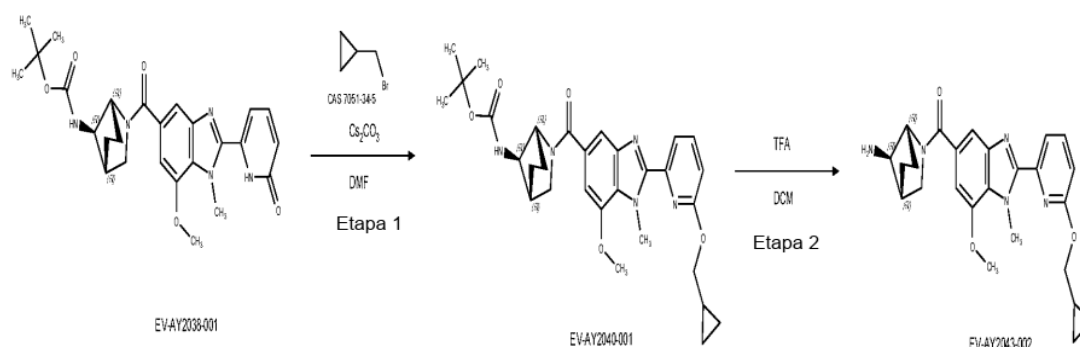
- 30 A una solución de [(1R,3S)-3-metoxi-3-metilciclobutil]metanol (**EV-AY4529-001**, 305 mg, 1,76 mmol) en DCM (10 ml) con enfriamiento en hielo se añadieron trietilamina (0,32 ml, 2,28 mmol), DMAP (11 mg, 0,088 mmol) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (352 mg, 1,84 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla se repartió entre DCM (30 ml) y agua (30 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para obtener 480 mg (96 %) de [(1R,3S)-3-metoxi-3-metilciclobutil]metil 4-metilbenceno-1-sulfonato (**EV-AY4533-001**) como un aceite incoloro viscoso. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,29 min, m/z = 307 (M + 23).

5-Formil-1-[[[(1R,3S)-3-metoxi-3-metilciclobutil]metil]-1H-pirrol-2-carbonitrilo (EV-AY4535-001) - Etapa 4

A una solución de 5-formil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (**EV-AY4533-001**, 100 mg, 0,83 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió carbonato potásico (288 mg, 2,08 mmol) seguido de [(1R,3S)-3-metoxi-3-metilciclobutil]metil 4-metilbenceno-1-sulfonato (**EV-AY4533-001**, 272 mg, 0,96 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas, se calentó a 80 °C y se dejó agitando a esta temperatura durante 6 horas. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. A continuación, la mezcla se volvió a tratar con carbonato potásico (288 mg, 2,08 mmol) y acetonitrilo (2 ml) y se agitó a 80 °C durante 24 horas. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 2M (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0-60 % de acetato de etilo/heptano) para obtener 68 mg (35 %) de 5-formil-1-[[[(1R,3S)-3-metoxi-3-metilciclobutil]metil]-1H-pirrol-2-carbonitrilo (**EV-AY4535-001**) en forma de un polvo blanquecino. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,29 min, M/z = 249 (M + agua -1).

15 1-91

(1R,4R,7R)-2-{2-[6-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina, **I-91**, **EV-AY2043-002 (EOAI3476158)** se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3.6 mediante síntesis de N-[(1R,4R,7R)-2-[7-metoxi-1-metil-2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo (**EV-AY2038-001**) como se describe en el Esquema 3.6.

Esquema 3.6**25 N-[(1R,4R,7R)-2-{2-[6-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo (EV-AY2040-001) - Etapa 1**

Se disolvió N-[(1R,4R,7R)-2-[7-metoxi-1-metil-2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo (137 mg, 0,25 mmol) en DMF seca (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se trató con CS₂CO₃ (98 mg, 0,30 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 minutos, se añadió (bromometil)ciclopropano (**CAS 7051-34-5**, 27 µl, 0,27 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (10 ml), cloruro de amonio saturado (6 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0-15 % de metanol/DCM) para obtener 184 mg de N-[(1R,4R,7R)-2-{2-[6-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo (**EV-AY2040-001**) como un vidrio de color amarillo claro. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,32 min, m/z = 548 (M + 1).

40 N-[(1R,4R,7R)-2-[7-metoxi-1-metil-2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo (EV-AY2043-002) - Etapa 2

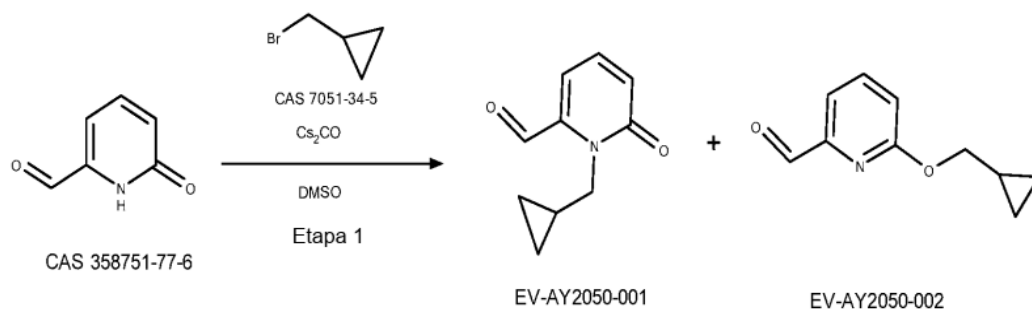
N-[(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato (**EV-AY2040-001**, 76 %, 184 mg, 0,26 mmol) se disolvió en DCM (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y se trató con ácido trifluoroacético (0,6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa (método ácido) para obtener 27 mg (23 %) de (1R,4R,7R)-2-{2-[6-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina (**EV-AY2043-002**) como una espuma/vidrio de color blanco. LCMS (procedimiento A): Tiempo de retención = 2,03 min, m/z = 448 (M + 1).

50 1-102

6-[5-[(1R,4R,7R)-7-Amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(ciclopropilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona, **I-102**, **EV-AY2061-002 (EOAI3477377)** se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3 mediante síntesis de 5-formil-1-[(3-hidroxi-3-metilciclobutil)metil]-1H-pirrol-2-carbonitrilo (**EV-AY2050-001**) como se describe en el Esquema 3.7.

5

Esquema 3.7



1-(Ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbaldehído (EV-AY2050-001) - Etapa 1

10 Se disolvió 6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbaldehído (**CAS 358751-77-6**, 294 mg, 2,39 mmol) en DMSO seco (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se trató con Cs_2CO_3 (934 mg, 2,87 mmol) y (bromometil)ciclopropano (**CAS 7051-34-5**, 0,25 ml, 2,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por

15 cromatografía en columna (10-100 % de acetato de etilo/heptano) para obtener 0,16 g (38 %) de 1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbaldehído (**EV-AY2050-001**) como una goma de color verde oscuro, LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 0,92 min, M/z = 178 (M + 1) y 0,21 g de 6-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-carbaldehído (**EV-AY2050-002**) en forma de un aceite incoloro, LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,18 min, m/z = 178 (M + 1).

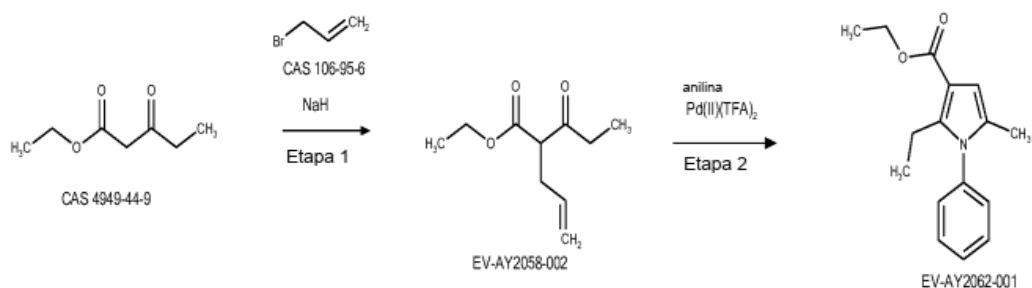
20

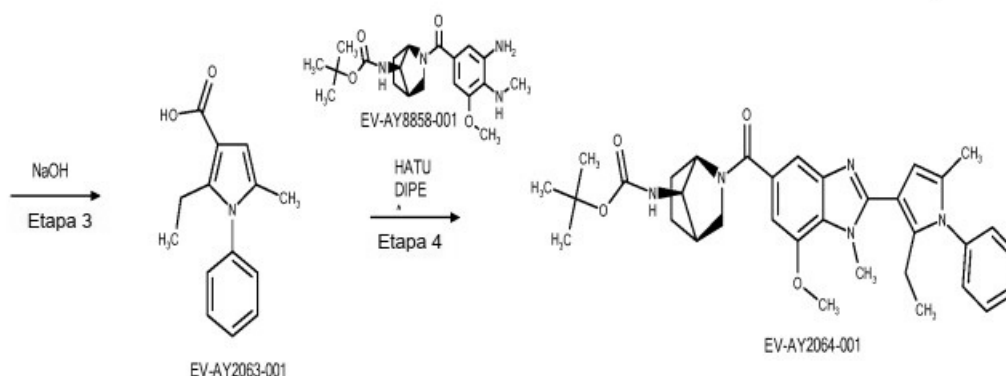
I-106

(1R,4R,7R)-2-[2-(2-etil-5-metil-1-fenil-1H-pirrol-3-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina, **I-106**, **EV-AY4657-002 (EOAI3478191)** se sintetizó a partir de la desprotección Boc desprotección de N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(2-etil-5-metil-1-fenil-1H-pirrol-3-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (**EV-AY2064-001**) como se describe en el Esquema 3.8.

25

Esquema 3.8





2-propanoilpent-4-enoato de etilo (EV-AY2058-002) - Etapa 1

5 Se disolvió 3-oxopentanoato de etilo (**CAS 4949-44-4**, 500 mg, 3,47 mmol) en DMF seca (2,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. La mezcla de reacción se trató con hidruro sódico (60 %, 166 mg, 4,16 mmol) y se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se añadió 3-bromoprop-1-eno (**CAS 106-95-6**, 360 μ l, 4,16 mmol) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas, después se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con TBME (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0-5 % de acetato de etilo/heptano) para obtener 341 mg (49 %) de 2-propanoilpent-4-enoato de etilo (**EV-AY2058-002**) en forma de un aceite incoloro. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,21 min, ion de masa no observado.

15 2-etil-5-metil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (EV-AY2062-001) - Etapa 2

Se disolvió 2-propanoilpent-4-enoato de etilo (**EV-AY2058-002**, 341 mg, 1,68 mmol) en tolueno seco (3 ml) y se añadieron anilina (77 μ l, 0,84 mmol) y bis(trifluoroacetato) de paladio (II) (28 mg, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas, se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se filtró a través de una capa de Kieselguhr, lavando con acetato de etilo (30 ml). El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0-40 % de acetato de etilo/heptano) para obtener 313 mg (38 %) de 2-etil-5-metil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**EV-AY2062-001**) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,34 min, m/z = 258 (M + 1).

25 Ácido 2-etil-5-metil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (EV-AY2063-001) - Etapa 3

Se añadió NaOH 1M acuoso (0,95 ml) a una solución de 2-etil-5-metil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**EV-AY2062-001**, 313 mg, 0,63 mmol) en metanol (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 horas. Se añadió más NaOH 1 M (0,95 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas, después a 80 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se añadió agua (7 ml), después HCl 1 N hasta pH 2. El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua (2 x 3 ml) y se secó para obtener 87 mg (58 %) de ácido 2-etil-5-metil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (**EV-AY2063-001**) como un sólido de color beige claro. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 0,86 min, m/z = 230 (M + 1).

35 N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(2-etil-5-metil-1-fenil-1H-pirrol-3-yl)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl]carbamato de terc-butilo (EV-AY2064-001) - Etapa 4

Se disolvió ácido 2-Etil-5-metil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (**EV-AY2063-001**, 87 mg, 0,36 mmol) en DMF (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se trató con HATU (166 mg, 0,44 mmol) y DIPEA (76 μ l, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se añadió N-[(1R,4R,7R)-2-[3-amino-5-metoxi-4-(metilamino)benzoil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl]carbamato de terc-butilo (**EV-AY8858-001**, sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 5, 142 mg, 0,36 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, después a 50 °C durante 2 horas. La reacción se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas, después se agitó a 40 °C durante 22 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y azeotropismo con tolueno (5 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (50-100 % de acetato de etilo/heptano) para obtener N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(2-etil-5-metil-1-fenil-1H-pirrol-3-yl)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl]carbamato de terc-butilo (**EV-AY2064-001**) como un sólido vítreo de color amarillo. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,19 min, m/z = 584 (M + 1).

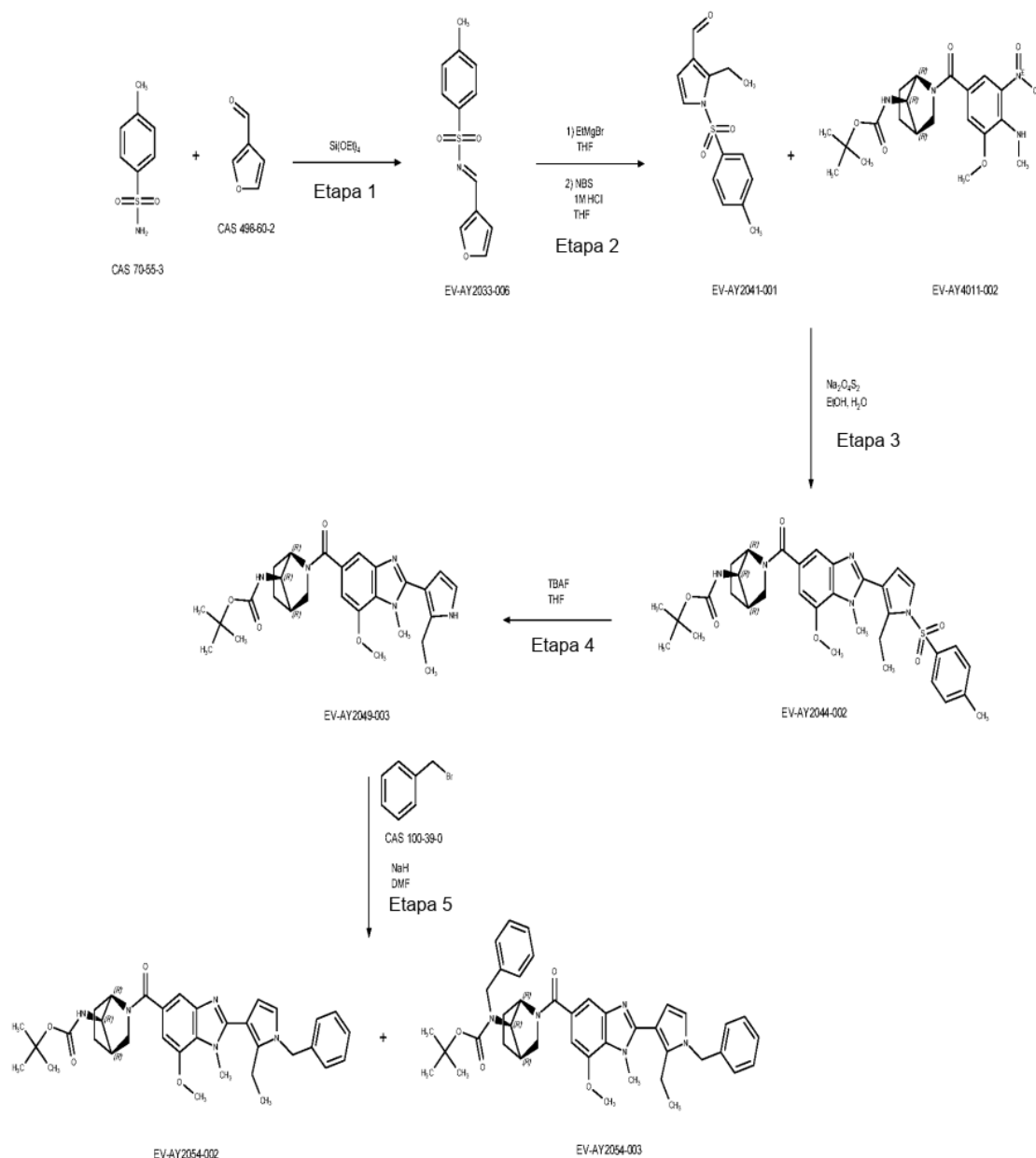
50 I-97 y I-98

(1R,4R,7R)-2-[2-(1-bencil-2-etil-1H-pirrol-3

-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-

- 5 azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina, **I-97**, **EV-AY2056-002 (EOAI3476816)** y (1R,4R,7R)-N-bencil-2-[2-(1-bencil-2-etil-1H-pirrol-3-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina, **I-98**, **EV-AY2057-002 (EOAI3476817)** se obtuvieron mediante desprotección Boc de N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(1-bencil-2-etil-1H-pirrol-3-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol e-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (**EV-AY2054-002**) y N-bencil-N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(1-bencil-2-etil-1H-pirrol-3-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (**EV-AY2054-003**) respectivamente. Estos se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 4.

Esquema 4



10

N-[(1E)-furan-3-ilmetilideno]-4-metilbenceno-1-sulfonamida (EV-AY2033-006) - Etapa 1

- 4-Metilbencenosulfonamida (**CAS 70-55-3**, 1,00 g, 5,84 mmol) y furan-3-carbaldehído (**CAS 498-60-2**, 0,49 ml, 5,84 mmol) se suspendieron en ortosilicato de tetraetilo (1,43 ml, 6,42 mmol). El recipiente se selló y se calentó a 160 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter dietílico (4 ml), se agitó y se filtró para obtener 0,81 g (52 %) de N-[(1E)-furan-3-ilmetilideno]-4-metilbenceno-1-sulfonamida (**EV-AY2033-006**) en forma de un sólido de color marrón. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,12 min, m/z = 250 (M + 1).
- 15

2-Etil-1-(4-metilbencenosulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (EV-AY2041-001) - Etapa 2

Se añadió Bromo(etil)magnesio 3M (1,90 ml) gota a gota durante 5 minutos a una solución agitada de N-[(1E)-furan-3-ilmetilideno]-4-metilbenceno-1-sulfonamida (**EV-AY2033-006**, 604 mg, 2,28 mmol) en THF seco (10 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 3 horas, después se enfrió a 0 °C y se trató con HCl 1 M en agua (5,7 ml). La reacción se diluyó con THF (15 ml) y se añadió 1-bromopirrolidina-2,5-diona (405 mg, 2,28 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó con cloruro de amonio saturado (12 ml) y agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (10-20 % de acetato de etilo/heptano) para obtener 348 mg (47 %) de 2-etil-1-(4-metilbencenosulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (**EV-AY2041-001**) en forma de un aceite incoloro. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,32 min, m/z = 278 (M + 1).

2-Etil-1-(4-metilbencenosulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (EV-AY2044-002) - Etapa 3

N-[(1R,4R,7R)-2-[3-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrobenzoil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato (**EV-AY4011-002**) sintetizado de acuerdo con el Esquema 5, etapas 1-3, 0,78 g, 1,57 mmol) y 2-etil-1-(4-metilbencenosulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (**EV-AY2041-001**, 0,43 g, 1,56 mmol) se disolvieron en etanol (15 ml) y agua (7,5 ml). Se añadió ditionita disódica (2,45 g, 14,1 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0-5 % de metanol/DCM) para obtener 0,71 g de N-[(1R,4R,7R)-2-[2-etil-1-(4-metilbencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (**EV-AY2044-002**) en forma de una espuma de color blanco. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,32 min, m/z = 648,3 (M + 1).

N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(2-etil-1H-pirrol-3-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (EV-AY2049-003) - Etapa 4

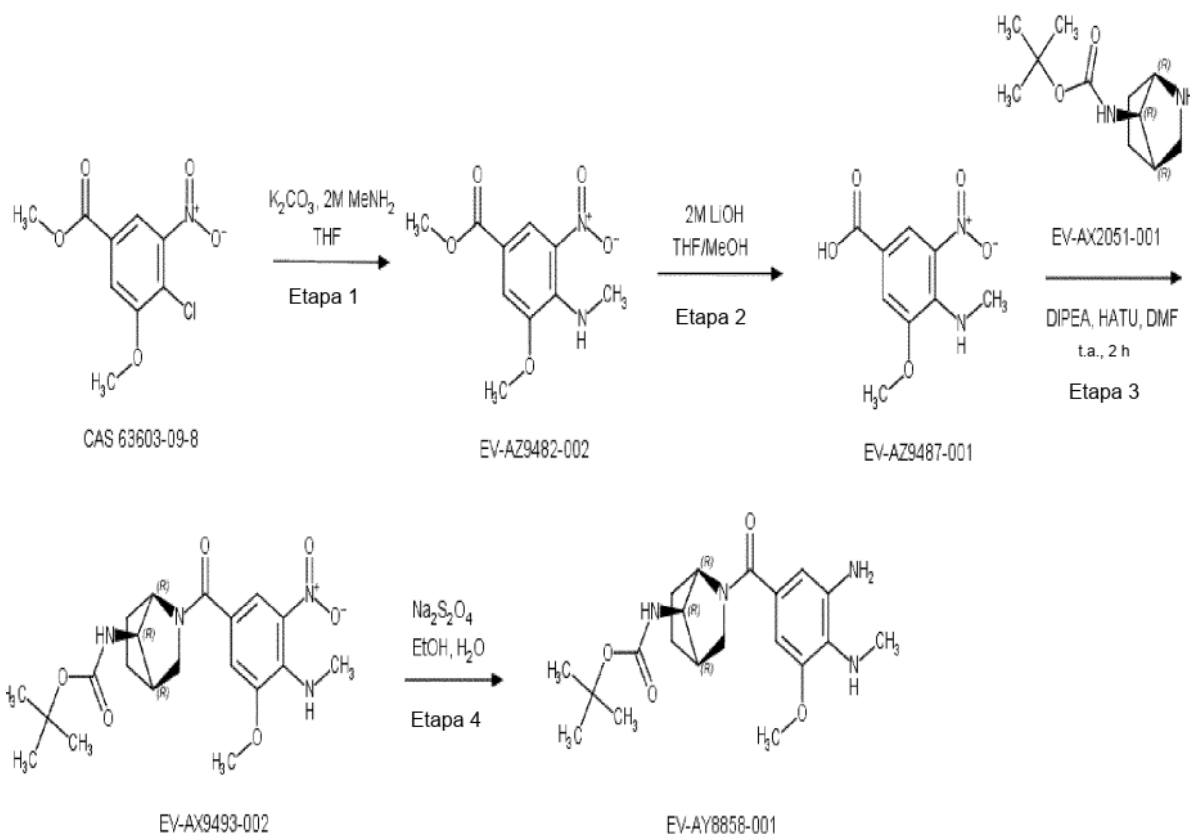
Se disolvió N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(2-etil-1-(4-metilbencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (**EV-AY2044-002**, 573 mg, 0,8 mmol) en THF seco (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se trató con fluoruro de 1M N,N,N-tributilbutan-1-aminio en THF (2,39 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después a 40 °C durante 5 horas. Se añadió fluoruro de N,N,N-tributilbutan-1-aminio 1M en THF (1,1 ml) y se continuó agitando a 50 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con cloruro de amonio saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0-10 % de metanol/DCM) seguido de purificación en un cartucho SCX-2 para obtener 313 mg de (77 %) de N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(2-etil-1H-pirrol-3-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (**EV-AY2049-003**) como un sólido de color beige rosado. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,03 min, m/z = 494 (M + 1).

N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(1-bencil-2-etil-1H-pirrol-3-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato (EV-AY2054-002) y tN-bencil-N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(1-bencil-2-etil-1H-pirrol-3-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (EV-AY2054-003) - Etapa 5

Se disolvió N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(2-etil-1H-pirrol-3-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (**EV-AY2049-003**, 100 mg, 0,19 mmol) en DMF seca (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0 °C. La mezcla de reacción se trató con hidruro sódico (60 %, 11 mg, 0,27 mmol) en una porción y se agitó a 0 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se trató con (bromometil)benceno (**CAS 100-39-0**, 23 µl, 0,19 mmol) y se agitó durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con cloruro de amonio saturado (12 ml) y agua (3 ml), se añadió heptano (8 ml), la mezcla se agitó y se filtró, y el sólido se purificó por cromatografía en columna (0-5 % de metanol/acetato de etilo) para obtener 74 mg (57 %) de N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(1-bencil-2-etil-1H-pirrol-3-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (**EV-AY2054-002**) como un vidrio de color amarillo claro, LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,24 min, m/z = 584 (M + 1).

También se aislaron 21 mg (15,1 %) de N-bencil-N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(1-bencil-2-etil-1H-pirrol-3-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (**EV-AY2054-003**) como un vidrio de color amarillo claro. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,37 min, m/z = 674 (M + 1).

Esquema 5

**3-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de metilo (EV-AX9482-002) - Etapa 1**

- 5 Se añadieron carbonato potásico (11,3 g, 81,4 mmol) y MeNH₂ 2 M en THF (61 ml) a temperatura ambiente a una solución agitada de 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (**CAS 63603-09-8**, 10,0 g y 40,71 mmol) en THF (180 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 24 horas y se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en acetato de etilo (500 ml), se lavó con agua (2 x 250 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (200 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar 9,38 g (96 %) de 3-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de metilo (**EV-AX9482-001**) como un polvo de color naranja. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,30 min, m/z = 241 (M + 1).

Ácido 3-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrobenzoico (EV-AX9487-001) - Etapa 2

- 15 Se añadió LiOH acuoso 2M (58,2 ml) a una solución de 3-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de metilo (**EV-AX9482-002**, 9,32 g, 38,8 mmol) en THF:metanol (4:1) (75 ml) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se volvió a disolver en agua (50 ml, y se acidificó a un pH 2 usando HCl 2 M acuoso. El precipitado se filtró al vacío para proporcionar 9,75 g (cuantitativo) de ácido 3-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrobenzoico (**EV-AX9487-001**) como un polvo de color naranja brillante. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,01 min, m/z = 227 (M + 1).

N-[(1R,4R,7R)-2-[3-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrobenzoil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de tercmetilo (EV-AX9493-002) - Etapa 3

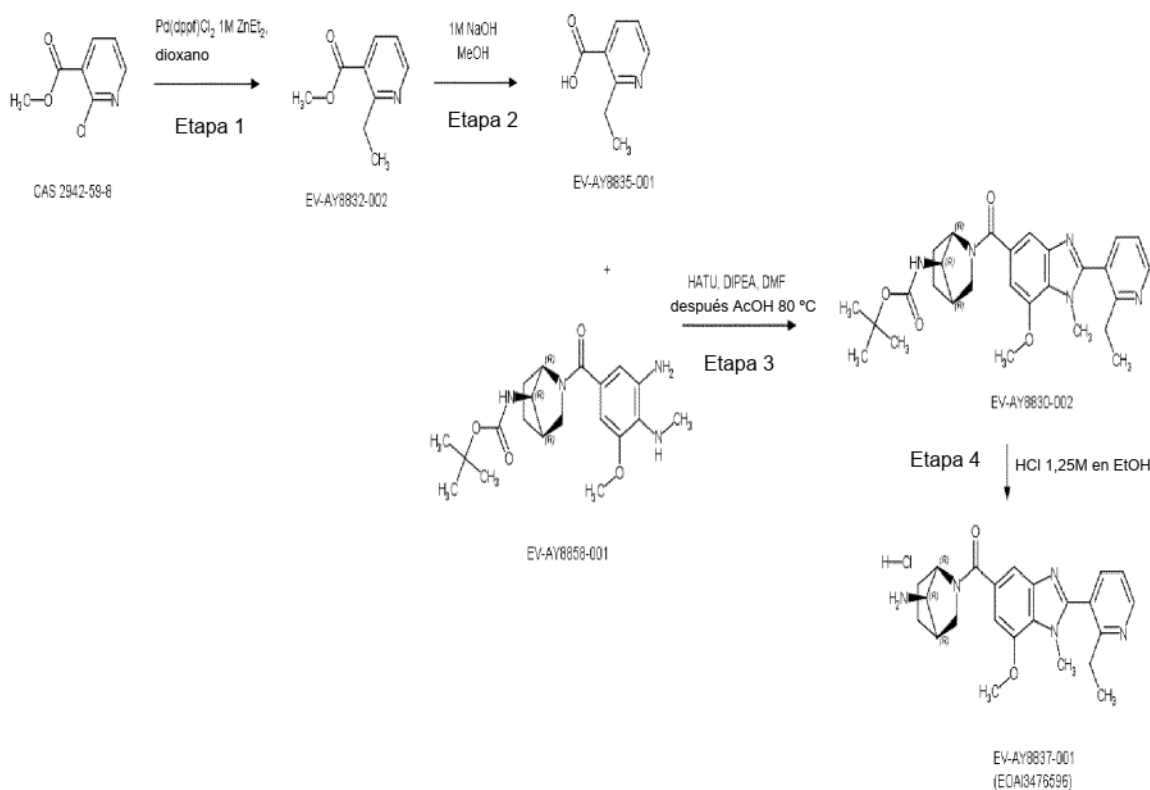
- 25 Se añadieron DIPEA (6,58 ml, 39,79 mmol) y HATU (11,4 g, 29,8 mmol) a una solución de ácido 3-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrobenzoico (**EV-AX9487-001**, 90 %, 5,00 g, 19,9 mmol) en DMF (60 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. N-[(1R,4R,7R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (**EV-AX2051-001**, 4,43 g, 20,89 mmol) (sintetizador como en Adv. Synth. Catal. 2005, 347, 1242-1246) se añadió a la mezcla de reacción y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (250 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (100 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (0-100 % de acetato de etilo/heptano) para obtener 6,39 g (76 %) de N-[(1R,4R,7R)-2-[3-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrobenzoil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (**EV-AX9493-002**) como un polvo de color rojo. LCMS

(Procedimiento D): tiempo de retención 1,19 min, $m/z = 421 (M + 1)$.

N-[(1R,4R,7R)-2-[3-amino-5-metoxi-4-(metilamino)benzoil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (EV-AY8858-001) - Etapa 4

5 Se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (85 %, 14,6 g, 71,4 mmol) a una solución de N-[(1R,4R,7R)-2-[3-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrobenzoil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (**EV-AX9493-002**, 3,00 g, 7.14 mmol) en etanol (20 ml) y agua (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar 2,71 g (97 %) de N-[(1R,4R,7R)-2-[3-amino-5-metoxi-4-(metilamino)benzoil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (**EV-AY8858-001**) en forma de un polvo blanquecino. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 0,82 min, $m/z = 391 (M + 1)$.

Esquema 6



15 **2-etilpiridin-3-carboxilato de metilo (EV-AY8832-002) - Etapa 1**

20 Se añadieron $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (299 mg, 0,41 mmol) y 1M dietilzinc en hexano (4,9 ml) a una solución de 2-cloropiridin-3-carboxilato de metilo (**CAS 2942-59-8**, 532 μl , 4,08 mmol) en dioxano seco (7 ml) y la mezcla resultante se agitó en nitrógeno a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (0-100 % de acetato de etilo/heptano) para proporcionar 647 mg (96 %) de 2-etilpiridin-3-carboxilato de metilo (**EV-AY8832-002**) como un aceite volátil incoloro. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 0,79 min, $m/z = 166 (M + 1)$.

25 **Ácido 2-Etilpiridin-3-carboxílico (EV-AY8835-001) - Etapa 2**

30 Se añadió NaOH 1M acuoso (5,51 ml) a una solución de 2-etilpiridin-3-carboxilato de metilo (**EV-AY8832-002**, 607 mg, 3,67 mmol) en metanol (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en agua (10 ml) y se acidificó a pH 3 usando una solución de HCl 2M acuoso. La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar 354 mg (64 %) de ácido 2-etilpiridin-3-carboxílico (**EV-AY8835-001**) en forma de un polvo blanquecino. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 0,22 min, $m/z = 152 (M + 1)$.

N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(2-etilpiridin-3-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (EV-AY8830-002) - Etapa 3

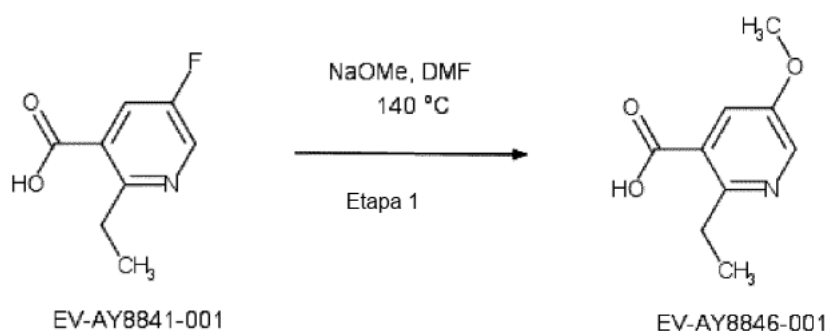
5 Se añadieron HATU (224 mg, 0,59 mmol) y DIPEA (103 μ l, 0,59 mmol) a una solución de ácido 2-etilpiridin-3-carboxílico (EV-AY8835-001, 77 mg, 0,51 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió N-[(1R,4R,7R)-2-[3-amino-5-metoxi-4-(metilamino)benzoil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (EV-AY8858-001 sintetizado de acuerdo con el Esquema 5, 200 mg, 0,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en ácido acético (3 ml) y se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (procedimiento básico) para proporcionar 153 mg (59%) de N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(2-etilpiridin-3-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (EV-AY8830-002) en forma de un polvo blanquecino. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,10 min, m/z = 506 (M + 1).

Clorhidrato de (1R,4R,7R)-2-[2-(2-Etilpiridin-3-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina, I-96 (EV-AY8837-001) - Etapa 4

20 Se añadió HCl 1,25M en etanol (2 ml) a una solución de N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(2-etilpiridin-3-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (EV-AY8830-002, 95 mg, 0,19 mmol) en etanol (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un polvo de color blanco. El compuesto se suspendió en metanol (10 ml) y se trató con secuestrante de metales Smopex-105 (CAS 527751-99-1) (95 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Las fibras se retiraron por filtración al vacío y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 83 mg (cuantitativo) de clorhidrato de (1R,4R,7R)-2-[2-(2-etilpiridin-3-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina, I-96 (EV-AY8837-001) en forma de un polvo de color blanco. LCMS (método H): Tiempo de retención = 2,13 min, m/z = 406 (M + 1).

Casos especiales para el Esquema 6**I-103**

35 (1R,4R,7R)-2-[2-(2-Etil-5-metoxipiridin-3-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina, I-103, EV-AY8854-001 (EOAI3477379) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 6 mediante síntesis de ácido 2-etil-5-metoxipiridin-3-carboxílico (EV-AY8846-001) como se describe en el Esquema 6.1

Esquema 6.1**40 Ácido 2-etil-5-metoxipiridin-3-carboxílico (EV-AY8846-001) - Etapa 1**

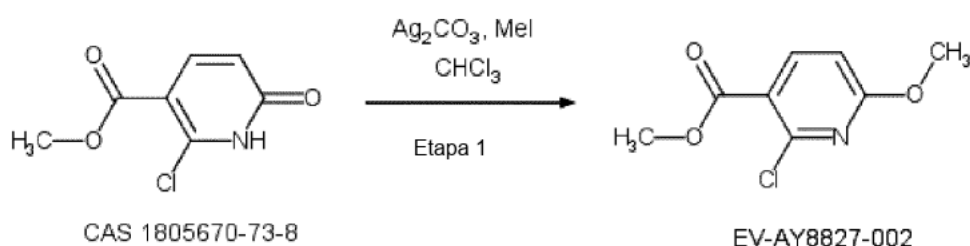
Se añadió NaOMe (199 mg, 3,69 mmol) a una solución de EV-AY8841-001 (sintetizado de acuerdo con el Esquema 6, etapa 1, partiendo de CAS 1214351-19-5, 208 mg, 1,23 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a 140 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se acidificó a un pH 3 usando una solución de HCl 5M acuosa. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar 190 mg (85 %) de ácido 2-etil-5-metoxipiridin-3-carboxílico (EV-AY8846-001) en forma de un polvo blanquecino. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 0,37 min, m/z = 182 (M + 1).

50

I-99 y I-100

(1R,4R,7R)-2-[2-(2-Etil-6-metoxipiridin-3-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina, **I-99**, **EV-AY8850-002** (**EOAI3477015**) y 5-{5-[(1R,4R,7R)-7-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-6-etilpiridin-2-ol, **I-100**, **EV-AY8850-003** (**EOAI3477016**) se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 6 mediante síntesis de 2-cloro-6-metoxipiridin-3-carboxilato de metilo (**EV-AY8827-002**) como se describe en el Esquema 6.2.

Esquema 6.2



10

2-cloro-6-metoxipiridin-3-carboxilato de metilo (**EV-AY8827-002**) - Etapa 1

Se añadieron Ag_2CO_3 (11.0 g, 39,8 mmol) y yoduro de metilo (3,77 ml, 60,5 mmol) a una solución de ácido 2-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (**CAS 1805670-73-8**, 3,00 g, 17,3 mmol) en cloroformo (30 ml) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró al vacío (lavado con cloroformo) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0-100 % de acetato de etilo/heptano) para proporcionar 2,42 g (69 %) de 2-cloro-6-metoxipiridin-3-carboxilato de metilo (**EV-AY8827-002**) en forma de un polvo de color blanco. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,13 min, m/z = 202 (M + 1).

15

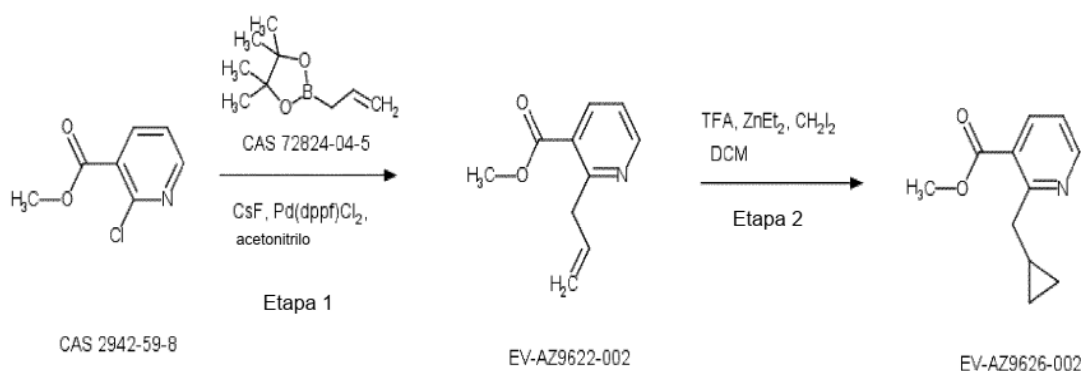
20

I-105

(1R,4R,7R)-2-{2-[2-(Ciclopropilmetil)piridin-3-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina, **I-105**, **EV-AY8871-001** (**EOAI3478068**) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 6 mediante síntesis de 2-(ciclopropilmetil)piridin-3-carboxilato de metilo (**EV-AZ9626-002**) como se describe en el Esquema 6.3.

25

Esquema 6.3

2-(prop-2-en-1-il)piridin-3-carboxilato de metilo (**EV-AZ9622-002**) - Etapa 1

Se añadieron CsF (26,6 g, 174,8 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-2-en-1-il)-1,3,2-dioxaborolano (**CAS 72824-04-5**, 22,01 ml, 116,6 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4,26 g, 5,83 mmol) a una solución de 2-cloropiridin-3-carboxilato de metilo (**CAS 2942-59-8**, 7,61 ml, 58,3 mmol) en acetonitrilo (750 ml) y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 70 °C durante 1 hora. Se formó un precipitado espeso. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300

35

ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (0-80 % de acetato de etilo/heptano) para obtener 10,31 g (cuantitativo) de 2-(prop-2-en-1-il)piridin-3-carboxilato de metilo (**EV-AZ9622-002**) como un aceite volátil de color amarillo. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 0,88 min, m/z = 178 (M + 1).

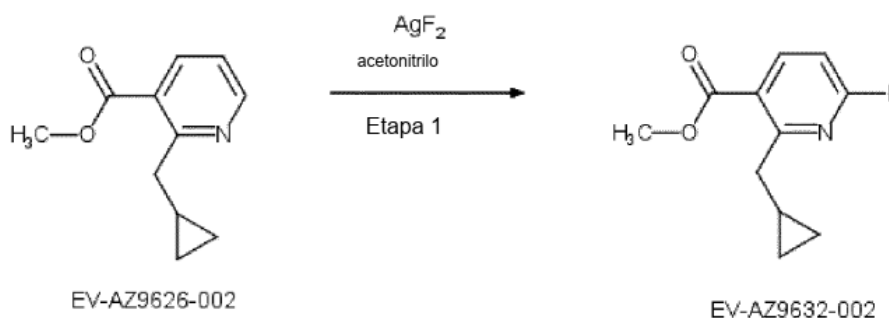
2-(ciclopropilmetil)piridin-3-carboxilato de metilo (**EV-AZ9626-002**) - Etapa 2

Gota a gota se añadió ácido trifluoroacético (8,64 ml, 112,9 mmol) en DCM (50 ml) a una solución de dietilcinc 1M en heptano (112,9 ml) en DCM (150 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió diyodometano (9,08 ml, 112,9 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó agitando a 0 °C durante 10 minutos. Gota a gota se añadió 2-(prop-2-en-1-il)piridin-3-carboxilato de metilo (**EV-AZ9622-002**, 10 g, 56,4 mmol) en DCM (100 ml) y se dejó que la mezcla resultante alcanzara la temperatura ambiente durante un periodo de 3 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) y la capa orgánica se separó. La mezcla acuosa se extrajo de nuevo con DCM (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (0-100 % de acetato de etilo/heptano) para proporcionar 8,26 g (76 %) de 2-(ciclopropilmetil)piridin-3-carboxilato de metilo (**EV-AZ9626-002**) como un aceite volátil amarillo. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 0,88 min, m/z = 192 (M + 1).

I-117

(1R,4R,7R)-2-{2-[2-(Ciclopropilmetil)-6-fluoropiridin-3-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina, **I-117**, **EV-AZ9647-002** (**EOAI3694082**) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 6 mediante síntesis de 2-(ciclopropilmetil)-6-fluoropiridin-3-carboxilato de metilo (**EV-AZ9632-002**) como se describe en el Esquema 6.4.

Esquema 6.4



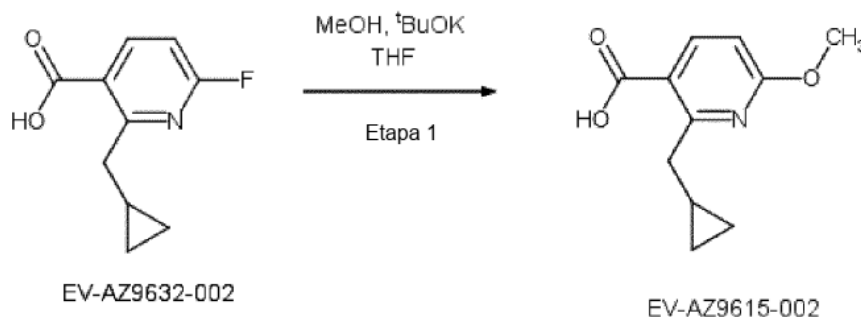
2-(ciclopropilmetil)-6-fluoropiridin-3-carboxilato de metilo (**EV-AZ9632-002**) - Etapa 1

Se añadió AgF_2 (6,87 g, 47,06 mmol) a una solución de 2-(ciclopropilmetil)piridin-3-carboxilato de metilo (**EV-AZ9626-002**, sintetizado de acuerdo con el Esquema 6.3, 3,00 g, 15,7 mmol) en acetonitrilo (25 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró al vacío y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color naranja que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0-80 % de acetato de etilo/heptano) para obtener 1,99 g (61 %) de 2-(ciclopropilmetil)-6-fluoropiridin-3-carboxilato de metilo (**EV-AZ9632-002**) como un aceite volátil incoloro. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,19 min, m/z = 210 (M + 1).

I-116

(1R,4R,7R)-2-{2-[2-(Ciclopropilmetil)-6-metoxipiridin-3-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina, **I-116**, **EV-AZ9628-002** (**EOAI3689043**) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 6 mediante síntesis de ácido 2-(ciclopropilmetil)-6-metoxipiridin-3-carboxílico (**EV-AZ9615-002**) como se describe en el Esquema 6.5.

Esquema 6.5



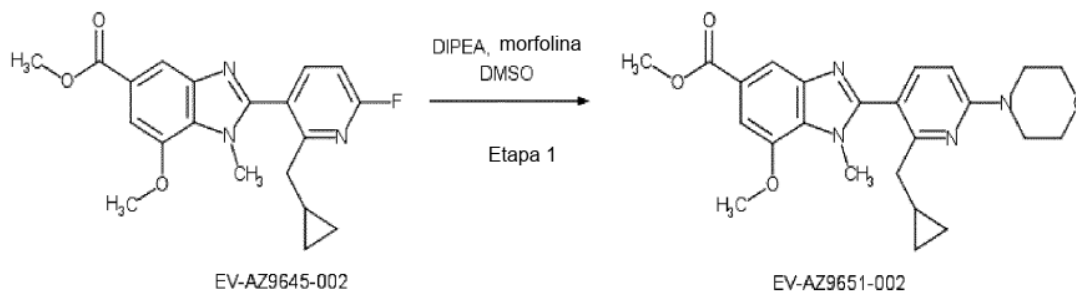
Ácido 2-(ciclopropilmetil)-6-metoxipiridin-3-carboxílico (EV-AZ9615-002) - Etapa 1

- 5 Se añadieron metanol (35 μ l, 0,86 mmol) y t BuOK (97 mg, 0,86 mmol) a una solución de 2-(ciclopropilmetil)-6-fluoropiridin-3-carboxilato de metilo (**EV-AZ9632-00** sintetizado de acuerdo con el Esquema 6.4, 150 mg, 0,72 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se acidificó a pH 4 usando HCl acuoso 2M. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite incoloro. El residuo se disolvió en metanol (5 ml) y se añadió NaOH 1M acuoso (2,15 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas, se diluyó con agua (20 ml) y se acidificó a un pH 3 usando HCl 2M acuoso. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar 129 mg (82 %) de ácido 2-(ciclopropilmetil)-6-metoxipiridin-3-carboxílico (**EV-AZ9615-002**) en forma de un polvo blanquecino. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,10 min, m/z = 208 (M + 1).

I-120

- 20 (1R,4R,7R)-2-{2-[2-(ciclopropilmetil)-6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina, **I-120**, **EV-AZ9655-001** (EOAI3694317) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 6 mediante síntesis de 2-[2-(ciclopropilmetil)-6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (**EV-AZ9651-002**) como se describe en el Esquema 6.6.

Esquema 6.6



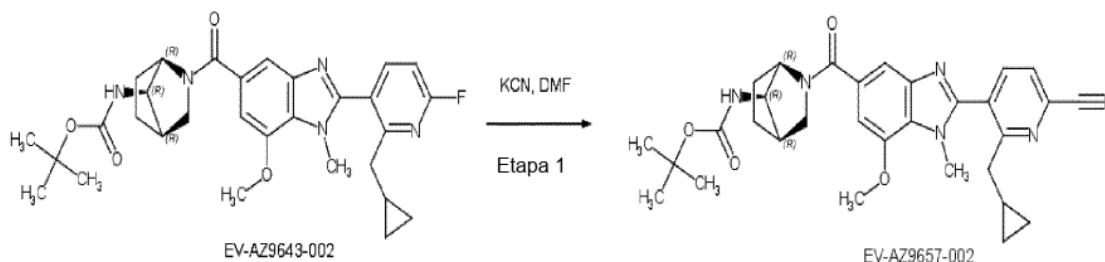
- 25 **2-[2-(ciclopropilmetil)-6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (EV-AZ9651-002) - Etapa 1**

- 30 Se añadieron DIPEA (130 μ l, 0,73 mmol) y morfolina (63 μ l, 0,73 mmol) a una solución agitada de 2-[2-(ciclopropilmetil)-6-fluoropiridin-3-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (**EV-AZ9645-002** sintetizado de acuerdo con el Esquema 6.4 y Esquema 1, 90 %, 200 mg, 0,49 mmol) en DMSO (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 horas. Se añadió acetonitrilo (1 ml) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purificó por HPLC preparativa (procedimiento básico) para proporcionar 161 mg (76 %) de 2-[2-(ciclopropilmetil)-6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (**EV-AZ9651-002**) en forma de un polvo blanquecino. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,15 min, m/z = 437 (M + 1).

1-121

5 5-{5-[(1R,4R,7R)-7-Amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-6-(ciclopropilmetil)piridin-2-carbonitrilo, **I-121**, **EV-AZ9658-002** (**EOAI3702812**) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 6 mediante síntesis de N-[(1R,4R,7R)-2-{2-[6-ciano-2-(ciclopropilmetil)piridin-3-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (**EV-AZ9657-002**) como se describe en el Esquema 6.7.

Esquema 6.7



10

N-[(1R,4R,7R)-2-{2-[6-ciano-2-(ciclopropilmetil)piridin-3-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (EV-AZ9657-002) - Etapa 1

15

Se añadió KCN (38 mg, 0,58 mmol) a una solución de N-[(1R,4R,7R)-2-{2-[2-(ciclopropilmetil)-6-fluoropiridin-3-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (**EV-AZ9643-002**) sintetizado de acuerdo con el Esquema 6.5 y el Esquema 1, 80 mg, 0,15 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento básico) para proporcionar 58 mg (72 %) de N-[(1R,4R,7R)-2-{2-[6-ciano-2-(ciclopropilmetil)piridin-3-il]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo (**EV-AZ9657-002**) en forma de un polvo blanquecino. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,22 min, m/z = 557 (M + 1).

20

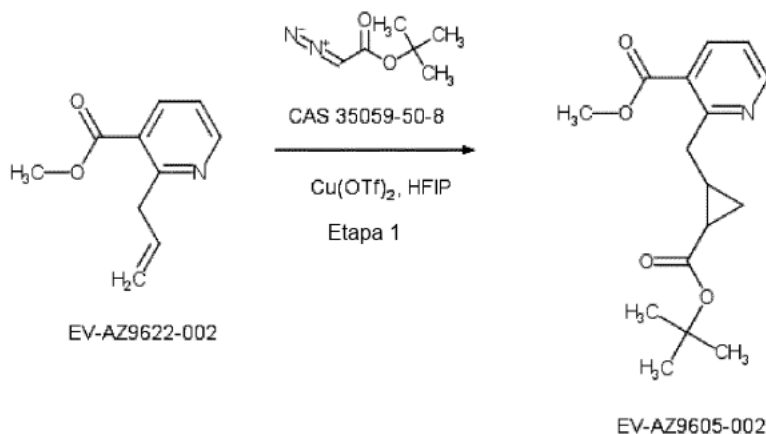
I-114

25

Ácido 2-[(3-{5-[(1R,4R,7R)-7-Amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il}piridin-2-il)metil]ciclopropano-1-carboxílico, **I-114**, **EV-AZ9624-001** (**EOAI3669062**) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 6 mediante síntesis de 2-[(2-{(terc-butoxi)carbonil]ciclopropil}metil)piridin-3-carboxilato de metilo (**EV-AZ9605-002**) descrito en el Esquema 6.8.

30

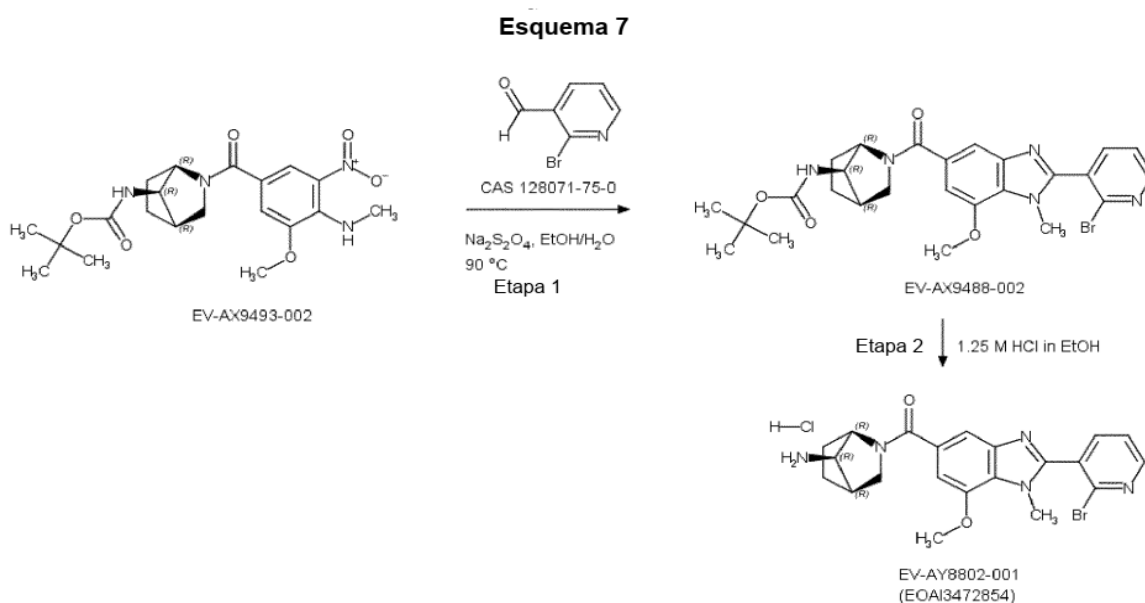
Esquema 6.8



2-[(2-{(terc-butoxi)carbonil]ciclopropil}metil)piridin-3-carboxilato de metilo (EV-AZ9605-002) - Etapa 1

35 Se añadieron Cu(OTf)₂ (0,18 g, 0,51 mmol) y diazoacetato de terc-butilo (**CAS 35059-50-8**, 1,95 ml, 12,7 mmol) a

- una solución de 2-(prop-2-en-1-il)piridin-3-carboxilato de metilo (**EV-AZ9622-002** sintetizado de acuerdo con el Esquema 6.3, etapa 1, 90 %, 1,00 g, 5,08 mmol) en HFIP (10 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (0-80 % de acetato de etilo/heptano) para proporcionar 1,23 g (81 %) de 2-({2-[(*tert*-butoxi)carbonil]ciclopropil}metil)piridin-3-carboxilato de metilo (**EV-AZ9605-002**) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS (Procedimiento D): Tiempo de retención = 1,20 min, m/z = 292 (M + 1).



10

N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(2-bromopiridin-3-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo (EV-AX9488-002**) - Etapa 1**

- 15 2-Bromopiridin-3-carbaldehído (**CAS 128071-75-0**, 310 mg, 1,67 mmol) y Na₂S₂O₄ (85 %, 932 mg, 4,55 mmol) se añadieron a una solución de N-[(1R,4R,7R)-2-[3-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrobenzoiil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo (**EV-AX9493-002** sintetizado como en el Esquema 5, 85%, 750 mg, 1,52 mmol) en etanol (5 ml) y agua (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró al vacío y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento básico)
- 20 para obtener 360 mg (43 %) de N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(2-bromopiridin-3-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato de *tert*-butilo (**EV-AX9488-002**) en forma de un polvo blanquecino. LCMS (Procedimiento D): tiempo de retención 1,13 mm, M/z = 556, 558 (M + 1).

25 **Clorhidrato de (1R,4R,7R)-2-[2-(2-Bromopiridin-3-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina, I-90, (**EV-AY8802-001**) - Etapa 2**

- Se añadió HCl 1,25M en etanol (2 ml) a una solución de N-[(1R,4R,7R)-2-[2-(2-bromopiridin-3-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il]carbamato e *tert*-butilo (**EV-AX9488-002**, 105 mg, 0,19 mmol) en etanol (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a 5 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un polvo blanco. El compuesto se suspendió en metanol (10 ml) y se trató con el secuestrante de metales Smopex-105 (**CAS 527751-99-1**) (105 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Las fibras se retiraron por filtración al vacío y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 93 mg (cuantitativo) de clorhidrato (1R,4R,7R)-2-[2-(2-bromopiridin-3-il)-7-metoxi-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-amina, **I-90**, (**EV-AY8802-001**) en forma de un polvo de color blanco. LCMS (método H):
- 35 Tiempo de retención = 2,14 min, m/z = 457 (M + 1).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente:

Compuesto n.º	P. mol.	LCMS T _{ret}	M/Z(+)	Método LCMS	Sal	Estequiometría de sal
I-1	352,433	1,18 min	353,3	A	N/D	N/D
I-2	428,529	3,84 min	429,3	B	HCl	1

ES 2 770 102 T3

(continuación)

Compuesto n.º	P. mol.	LCMS T _{ret}	M/Z(+)	Método LCMS	Sal	Estequiometría de sal
I-3	454,566	4,07 min	455,4	B	HCl	1
I-4	418,534	1,76 min	419,3	A	HCl	1
I-5	420,550	1,86 min	421,3	A	HCl	1
I-6	418,534	1,80 min	419,3	A	HCl	1
I-7	418,534	1,74 min	419,3	A	HCl	1
I-8	457,367	1,78 min	459,1	A	N/D	N/D
I-9	453,578	2,17 min	454,2	A	HCl	1
I-10	479,615	2,20 min	480,2	A	N/D	N/D
I-11	479,615	2,21 min	480,2	A	N/D	N/D
I-12	454,566	1,68 min	455,2	A	HCl	1
I-13	454,566	2,06 min	455,1	A	HCl	1
I-14	471,569	2,20 min	472,2	A	HCl	1
I-15	471,569	2,22 min	472,2	A	HCl	1
I-16	481,512	2,36 min	482,1	A	HCl	1
I-17	454,566	1,39 min	455,2	A	HCl	1
I-18	454,556	1,16 min	455,2	A	HCl	1
I-19	511,538	2,53 min	512,1	A	HCl	1
I-20	456,379	2,02 min	456,1	A	HCl	1
I-21	377,482	1,46 min	378,2	A	HCl	1
I-22	454,566	1,60 min	455,2	A	HCl	1
I-23	454,566	1,33 min	455,2	A	HCl	1
I-24	429,517	1,31 min	430,2	A	HCl	1
I-25	443,544	1,48 min	444,3	A	HCl	1
I-26	440,540	1,40 min	441,2	A	HCl	1
I-27	454,566	1,54 min	455,2	A	HCl	1
I-28	484,592	1,90 min	485,2	A	HCl	1
I-29	467,605	2,23 min	468,2	A	HCl	1
I-30	479,615	2,47 min	480,2	A	HCl	1
I-31	392,497	3,17 min	393,3	B	HCl	1
I-32	481,631	2,48 min	482,3	A	HCl	1
I-33	454,566	2,37 min	455,2	A	HCl	1
I-34	442,556	1,68 min	443,3	A	Ácido fórmico	1
I-35	378,470	3,19 min	379,3	B	HCl	1
I-36	468,593	1,23 min	469,2	A	HCl	1
I-37	497,631	2,43 min	498,2	A	HCl	1
I-38	485,595	2,29 min	486,2	A	HCl	1
I-39	468,593	2,43 min	469,2	A	HCl	1
I-40	489,012	1,71 min	489,2	A	HCl	1
I-41	468,593	1,34 min	469,3	A	HCl	1
I-42	482,619	1,40 min	483,3	A	HCl	1
I-43	616,751	2,79 min	617,3	A	HCl	1
I-44	480,604	1,42 min	481,2	A	HCl	1
I-45	468,593	1,45 min	469,3	A	HCl	1
I-46	484,592	1,49 min	485,3	A	HCl	1
I-47	383,51	1,32 min	384,2	A	HCl	1
I-48	526,629	2,30 min	527,2	A	HCl	1
I-49	393,482	1,17 min	394,3	A	HCl	1
I-50	446,544	2,21 min	447,3	A	HCl	1
I-51	491,608	3,46 min	492,3	H	HCl	1
I-52	498,619	2,04 min	499,3	A	N/D	N/D
I-53	478,586	1,70 min	479,4	A	HCl	1
I-54	514,618	1,90 min	515,3	A	HCl	1
I-55	468,550	2,19 min	469,2	A	HCl	1
I-56	486,565	1,62 min	487,2	A	HCl	1
I-57	429,514	1,74 min	430,2	A	HCl	1
I-58	458,555	1,44 min	459,2	A	HCl	1
I-59	400,476	2,04 min	401,2	A	HCl	1
I-60	496,603	1,78 min	497,3	A	HCl	2
I-61	510,630	1,99 min	511,3	A	HCl	2
I-62	432,518	2,96 min	433,3	H	HCl	1

ES 2 770 102 T3

(continuación)

Compuesto n.º	P. mol.	LCMS T _{ret}	M/Z(+)	Método LCMS	Sal	Estequiometría de sal
I-63	476,571	1,85min	477,3	A	HCl	1
I-64	485,581	1,68 min	486,2	A	HCl	1
I-65	496,603	1,47 min	497,3	A	HCl	1
I-66	497,591	1,64 min	198,3	A	HCl	1
I-67	498,619	1,60 min	499,2	A	HCl	1
I-68	498,619	1,60 min	499,3	A	HCl	1
I-69	446,545	2,09 min	447,2	A	HCl	1
I-70	444,529	2,01 min	445,3	A	HCl	1
I-71	500,595	1,17 min	501,3	A	HCl	1
I-72	488,585	1,20 min	489,3	A	HCl	1
I-73	542,672	2,27 min	543,2	A	HCl	1
I-74	480,561	3,01 min	481,3	H	HCl	1
I-75	494,588	2,27 min	495,2	A	HCl	1
I-76	502,608	2,00 min	503,2	A	HCl	1
I-77	495,576	2,44 min	496,2	C	HCl	2
I-78	530,636	2,28 min	531,3	A	HCl	1
I-79	484,553	1,71 min	485,4	A	N/D	N/D
I-80	481,549	1,49 min	482,2	A	HCl	1
I-81	430,502	1,73 min	431,3	A	HCl	1
I-82	472,463	1,99 min	473,2	A	HCl	1
I-83	486,490	2,15 min	487,2	A	HCl	1
I-84	508,614	2,39 min	509,3	A	HCl	1
I-85	508,614	2,37 min	509,3	A	HCl	1
I-86	510,630	1,63 min	511,3	A	HCl	1
I-87	484,568	1,51 min	485,3	A	HCl	1
I-88	407,466	1,71 min	408,3	A	N/D	N/D
I-89	502,608	2,08 min	503,3	A	HCl	1
I-90	456,336	2,14 min	457,2	H	HCl	1
I-91	447,530	2,03 min	448,3	A	N/D	N/D
I-92	547,668	2,17 min	548,3	A	N/D	N/D
I-93	506,598	2,31 min	507,4	A	N/D	N/D
I-94	535,639	2,14 min	536,4	A	N/D	N/D
I-95	535,639	2,12 min	536,4	A	N/D	N/D
I-96	405,493	2,14 min	406,3	H	HCl	1
I-97	483,605	3,36 min	484,4	H	N/D	N/D
I-98	573,727	4,26 min	574,5	H	N/D	N/D
I-99	435,519	1,63 min	436,3	C	N/D	N/D
I-100	421,492	1,75 min	422,3	H	N/D	N/D
I-101	423,483	2,36 min	424,3	H	HCl	1
I-102	447,530	2,08 min	448,4	H	N/D	N/D
I-103	435,519	1,35 min	436,3	A	HCl	1
I-104	419,519	1,35 min	420,4	A	HCl	1
I-105	431,530	1,31 min	432,2	A	HCl	1
I-106	483,605	1,76 min	484,4	A	N/D	N/D
I-107	422,480	1,99 min	423,3	H	HCl	1
I-108	445,557	2,51 min	446,4	H	HCl	1
I-109	448,561	1,03 min	449,4	A	Ácido trifluoroacético	1
I-110	445,557	1,48 min	446,4	C	HCl	1
I-111	526,426	2,44 min	528,3	H	N/D	N/D
I-112	461,556	2,28 min	462,4	H	N/D	N/D
I-113	478,587	2,12 min	479,2	C	N/D	N/D
I-114	475,540	1,13 min/1,21 min	476,4	H	HCl	1
I-115	445,557	1,21 min	446,3	A	HCl	1
I-116	461,556	1,79 min	462,2	A	N/D	N/D
I-117	449,521	1,71 min	450,3	A	N/D	N/D
I-118	405,493	1,15 min	406,3	A	N/D	N/D
I-119	405,493	1,17 min	406,2	A	HCl	1
I-120	516,635	1,70 min	517,3	A	HCl	1
I-121	456,540	1,82 min	457,3	A	N/D	N/D

(continuación)

Compuesto n.º	P. mol.	LCMS T _{ret}	M/Z(+)	Método LCMS	Sal	Estequiometría de sal
I-122	405,493	1,45 min	406,2	A	N/D	N/D

Ensayos biológicos

5 Los compuestos de la presente invención se analizaron como inhibidores de PAD4 usando el protocolo de ensayo descrito anteriormente.

10 Los compuestos se solubilizaron en 100 % de DMSO para alcanzar una concentración final de 100 mM del compuesto. Las soluciones madre del compuesto se almacenaron a temperatura ambiente. Se preparó una serie de diluciones en DMSO y se mezclaron 8 veces con un volumen de mezcla de 20 µl. Las condiciones finales del ensayo fueron las siguientes:

Volumen de reacción: 20 µl

Tampón de ensayo (como se ha mencionado anteriormente): Tris-Cl 100 mM (pH 7,6), DDT 2 mM, Concentraciones finales CaCl₂ 1 mM:

15

- enzima hPAD4 100 nM
- Péptido sustrato 50 µM (8 veces sub-K_m)
- 0,5 % de DMSO

20

Tiempo total de incubación: 65 minutos a 37 °C

Solución de terminación: 40 µl de 5 % de TCA en ACN

25 Se añadieron 0,25 µl de la solución del compuesto a 10 µl de PAD4 200 nM en tampón de ensayo (Tris-HCl 100 mM pH 7,6, DTT 2 mM). Después de 5 minutos, se añadieron 10 µl de 100 µM de sustrato en tampón (Tris-HCl 100 mM pH 7,6, DTT 2 mM, CaCl₂ 2 mM) y la reacción se incubó durante 60 minutos a 37 °C. La reacción enzimática se inactivó mediante la adición de 40 µl de 5 % de TCA en ACN (1,7 % de TCA de concentración final) de solución de terminación. El sustrato que contiene arginina y el producto que contiene citrulina (cambio de masa +1 Da) se sometieron a extracción en fase sólida en el sistema Agilent RapidFire (RF) 300 y se detectaron en un sistema acoplado, dispositivo de espectrometría de masas (MS) Agilent 6460 QQQ de triple cuadrupolo bajo la aplicación de monitorización de reacción múltiple (MRM) para cuantificación.

30

35 La **Tabla 2**, a continuación, muestra la actividad de compuestos seleccionados de la presente invención en los ensayos de PAD4 descritos anteriormente. El número de compuesto se corresponde con los números de los compuestos en la **Tabla 1**. Los compuestos que tienen una actividad designada como "A" proporcionaron una Cl₅₀ ≤ 1 µM; los compuestos que tienen una actividad designada como "B" proporcionaron una Cl₅₀ de 1,0-5,0 µM; los compuestos que tienen una actividad designada como "C" proporcionaron una Cl₅₀ de 5,0-10,0 µM; y los compuestos que tienen una actividad designada como "D" proporcionaron una Cl₅₀ ≥ 10,0 µM. El término pCl₅₀ = -logCl₅₀. Los compuestos que tienen una actividad designada como "E" proporcionaron un pCl₅₀ < 4; los compuestos que tienen una actividad designada como "F" proporcionaron una pCl₅₀ de 4,0-5,0; los compuestos que tienen una actividad designada como "G" proporcionaron una pCl₅₀ de 5,0-6,0; y los compuestos que tienen una actividad designada como "H" proporcionaron una pCl₅₀ > 6. "NA" representa "no analizado".

40

Tabla 2. Actividad de PAD4

Compuesto n.º	hPAD4 AR Cl ₅₀ µM	hPAD4 AR pCl ₅₀ µM	hPAD4 RFMS CO ₅₀ mM	hPAD4 RFMS pCl ₅₀	mPAD4 RFMS CO ₅₀ mM	mPAD4 RFMS pCl ₅₀
I-1	NA	NA	D	F	NA	NA
I-2	NA	NA	D	F	NA	NA
I-3	NA	NA	D	F	NA	NA
I-4	NA	NA	D	F	NA	NA
I-5	NA	NA	D	F	NA	NA
I-6	NA	NA	D	F	NA	NA
I-7	NA	NA	D	E	NA	NA
I-8	NA	NA	D	F	NA	NA
I-9	NA	NA	A	H	C	G
I-10	NA	NA	D	F	NA	NA
I-11	NA	NA	B	G	D	F
I-12	NA	NA	B	G	D	F
I-13	NA	NA	D	E	NA	NA
I-14	NA	NA	D	F	NA	NA
I-15	NA	NA	D	F	NA	NA

(continuación)

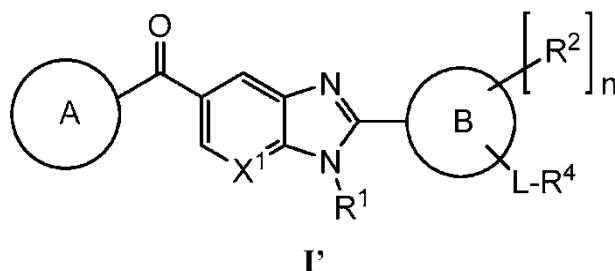
Compuesto n.º	hPAD4 AR Cl ₅₀ µM	hPAD4 AR pCl ₅₀ µM	hPAD4 RFMS CO ₅₀ mM	hPAD4 RFMS pCl ₅₀	mPAD4 RFMS CO ₅₀ mM	mPAD4 RFMS pCl ₅₀
I-16	NA	NA	C	G	NA	NA
I-17	NA	NA	C	G	D	F
I-18	NA	NA	B	G	D	F
I-19	NA	NA	C	G	B	G
I-20	NA	NA	A	H	C	G
I-21	NA	NA	C	G	D	F
I-22	NA	NA	D	E	NA	NA
I-23	NA	NA	C	G	D	F
I-24	NA	NA	D	F	NA	NA
I-25	NA	NA	D	F	NA	NA
I-26	NA	NA	D	F	NA	NA
I-27	NA	NA	D	F	NA	NA
I-28	NA	NA	A	H	B	G
I-29	NA	NA	B	G	D	F
I-30	NA	NA	A	H	B	G
I-31	NA	NA	D	E	NA	NA
I-32	NA	NA	B	G	C	G
I-33	NA	NA	C	G	NA	NA
I-34	NA	NA	D	F	NA	NA
I-35	NA	NA	D	F	D	E
I-36	NA	NA	D	E	D	E
I-37	NA	NA	A	H	B	G
I-38	NA	NA	B	G	B	G
I-39	NA	NA	B	G	B	G
I-40	NA	NA	C	G	D	F
I-41	NA	NA	C	G	D	F
I-42	NA	NA	D	F	D	F
I-43	B	G	A	H	A	H
I-44	NA	NA	D	F	D	E
I-45	NA	NA	B	G	D	F
I-46	A	H	A	H	C	G
I-47	NA	NA	D	F	D	E
I-48	NA	NA	B	G	A	H
I-49	NA	NA	D	F	D	F
I-50	NA	NA	B	G	B	G
I-51	D	E	D	E	D	E
I-52	D	E/F	D	E	D	E
I-53	NA	NA	D	F	D	F
I-54	NA	NA	D	F	D	F
I-55	NA	NA	C	G	B	G
I-56	NA	NA	D	F	D	F
I-57	NA	NA	D	F	D	F
I-58	NA	NA	D	E	D	E
I-59	NA	NA	D	F	NA	NA
I-60	D	E/F	D	F	D	F
I-61	D	F	D	F	D	F
I-62	A	H	B	G	B	G
I-63	B	G	D	F	D	F
I-64	A	H	B	G	NA	NA
I-65	A	H	A	H	NA	NA
I-66	NA	NA	B	G	B	G
I-67	NA	NA	B	G	C	G
I-68	NA	NA	B	G	B	G
I-69	A	H	A	H	B	G
I-70	A	H	A	H	B	G
I-71	A	H	B	G	B	G
I-72	NA	NA	B	G	C	G
I-73	A	H	B	G	B	G
I-74	B	G	B	G	C	G
I-75	B	G	B	G	D	F

(continuación)

Compuesto n.º	hPAD4 AR Cl ₅₀ µM	hPAD4 AR pCl ₅₀ µM	hPAD4 RFMS CO ₅₀ mM	hPAD4 RFMS pCl ₅₀	mPAD4 RFMS CO ₅₀ mM	mPAD4 RFMS pCl ₅₀
I-76	B	G	C	G	D	F
I-77	C	G	D	F	D	F
I-78	A	H	B	G	B	G
I-79	B	G	B	G	D	F
I-80	B	G	C	G	D	F
I-81	A	H	NA	NA	NA	NA
I-82	A	H	NA	NA	NA	NA
I-83	B	G	NA	NA	NA	NA
I-84	A	H	NA	NA	NA	NA
I-85	A	H	NA	NA	NA	NA
I-86	A	H	NA	NA	NA	NA
I-87	A	H	NA	NA	NA	NA
I-88	D	F	NA	NA	NA	NA
I-89	A	H	NA	NA	NA	NA
I-90	C/D	F/G	NA	NA	NA	NA
I-91	C/D	F/G	NA	NA	NA	NA
I-92	A	H	NA	NA	NA	NA
I-93	C	G	NA	NA	NA	NA
I-94	C/D	F/G	NA	NA	NA	NA
I-95	C/D	F/G	NA	NA	NA	NA
I-96	B	G	NA	NA	NA	NA
I-97	B	G	NA	NA	NA	NA
I-98	C/D	F/G	NA	NA	NA	NA
I-99	B	G	NA	NA	NA	NA
I-101	C/D	F/G	NA	NA	NA	NA
I-102	A	H	NA	NA	NA	NA
I-103	C/D	F/G	NA	NA	NA	NA
I-104	C/D	F/G	NA	NA	NA	NA
I-105	A	H	NA	NA	NA	NA
I-106	B	G	NA	NA	NA	NA
I-107	C/D	F/G	NA	NA	NA	NA
I-108	A	H	NA	NA	NA	NA
I-109	B	G	NA	NA	NA	NA
I-111	A	H	NA	NA	NA	NA
I-112	A	H	NA	NA	NA	NA
I-113	B	G	NA	NA	NA	NA
I-114	C/D	F/G	NA	NA	NA	NA
I-115	A	H	NA	NA	NA	NA
I-117	A	H	NA	NA	NA	NA
I-118	B	G	NA	NA	NA	NA

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I':

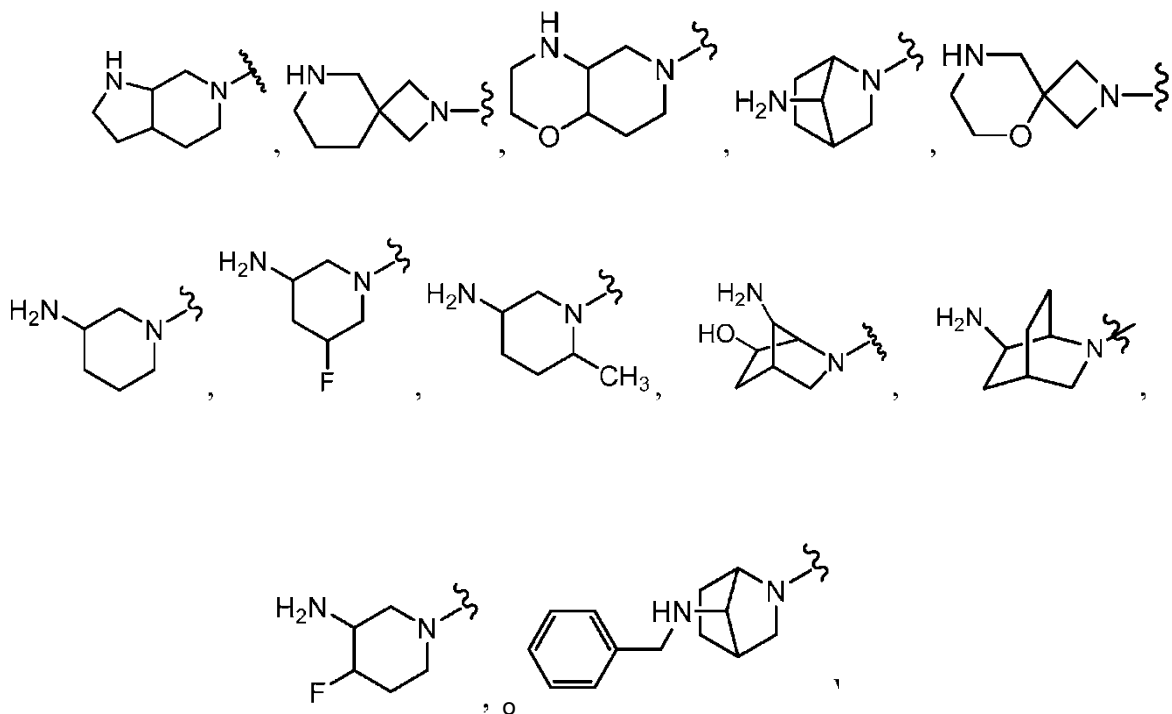


5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

el anillo A es

10



15

en donde el Anillo A está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN, -OR o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor;

20

el anillo B es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

R¹ es hidrógeno, -Cy o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con -Cy y opcionalmente sustituido además con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN o -OR;

25

cada -Cy es independientemente un anillo arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno, o un anillo monocíclico saturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde -Cy está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre flúor, -CN o -OR;

R² es hidrógeno, -CN, -OR, -Cy o C₁₋₁₀ alifático opcionalmente sustituido con -Cy y opcionalmente sustituido además con 1-5 grupos seleccionados entre flúor, -CN o -OR; o:

30

dos grupos R² en el mismo carbono se toman opcionalmente juntos para formar =O;

n es 1, 2 o 3;

X¹ es N o C(R³);

R³ es -R, halógeno o -OR;

cada R es independientemente hidrógeno o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor;

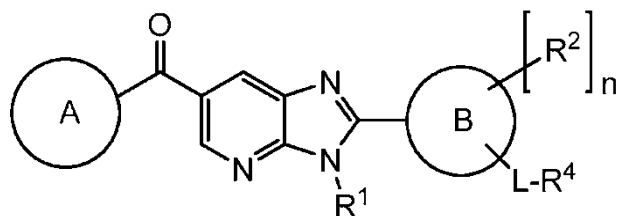
35

L se selecciona entre un enlace covalente o una cadena de hidrocarbano de C₁₋₆ miembros, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en la que una unidad de metileno de L está opcionalmente reemplazada por -S(O)₂- o -C(O)N(R^y)-, en donde R^y es R o -CH₂fenilo; y

R⁴ es halógeno, R, fenilo o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde R⁴ está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, -OR, -C(O)OH o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor.

5

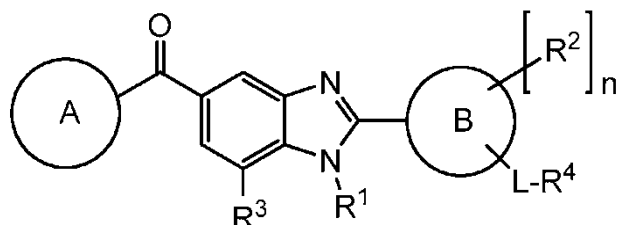
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de fórmula I'-a:



I'-a

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de fórmula I'-b:

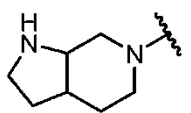


I'-b

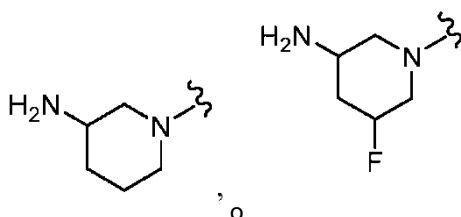
15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el anillo A es

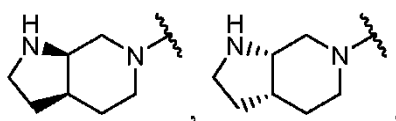


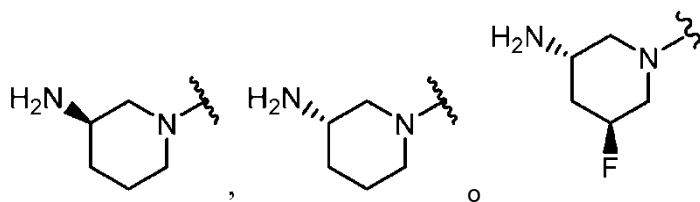
20



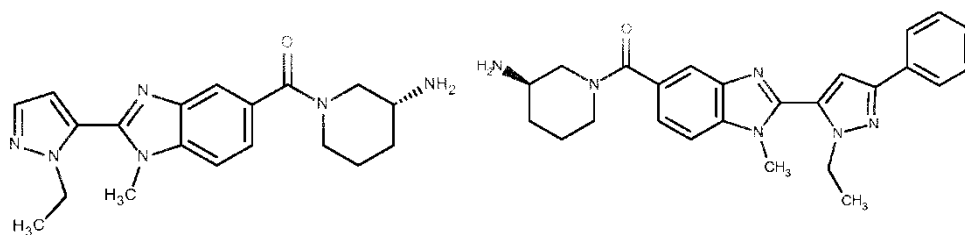
25 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, donde el anillo A es

25



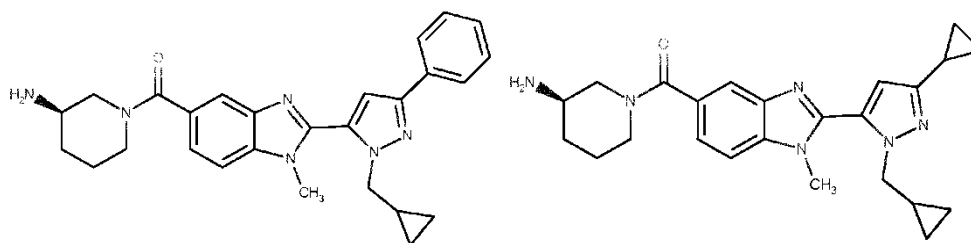


6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el anillo B es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno.
- 5
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el anillo B es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el anillo B es piridilo.
- 10
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el anillo B es imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo o tiazolilo.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el anillo B es pirrolilo.
- 15
11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R⁴ es fenilo o piridilo.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de entre:



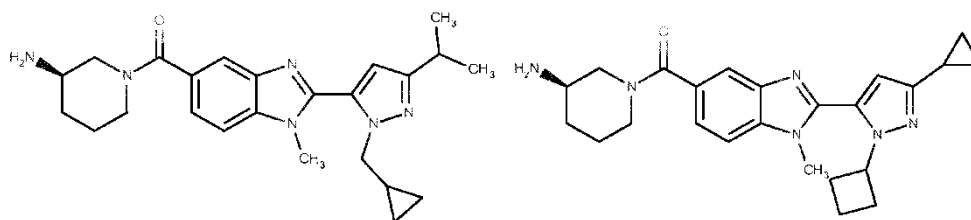
I-1

I-2



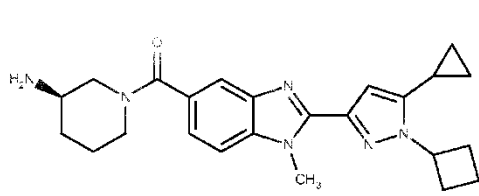
I-3

I-4

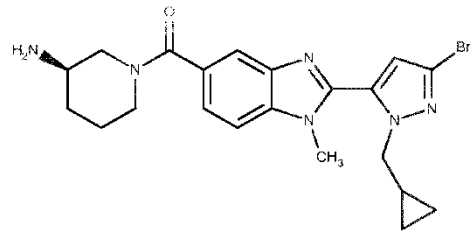


I-5

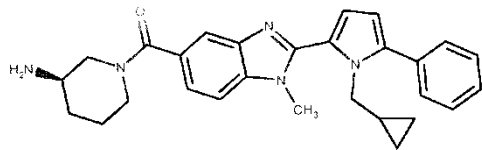
I-6



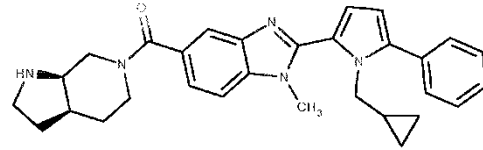
I-7



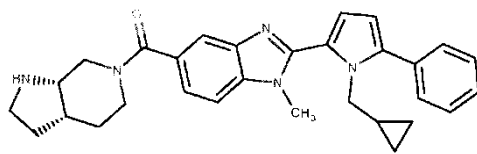
I-8



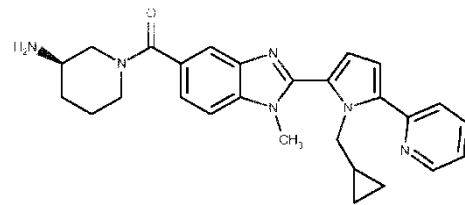
I-9



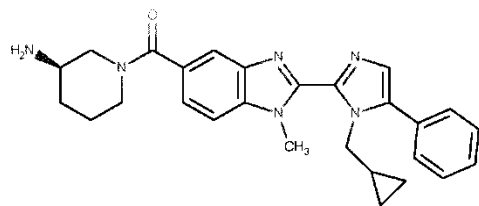
I-10



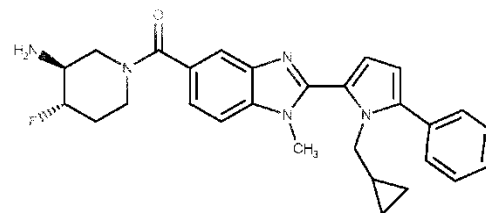
I-11



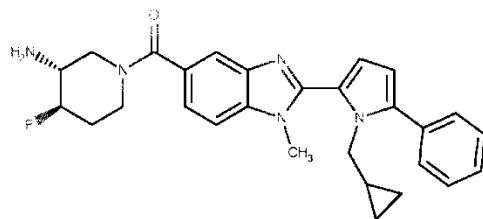
I-12



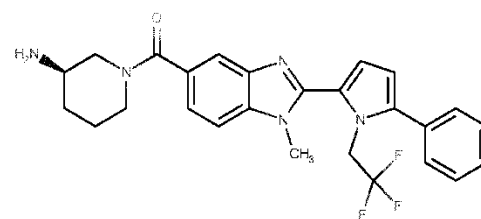
I-13



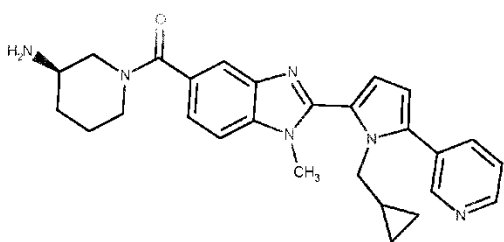
I-14



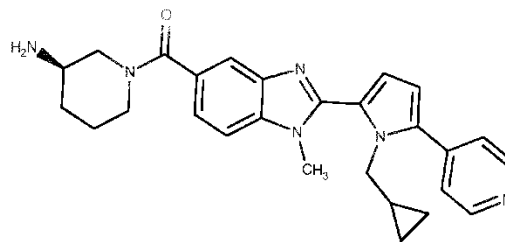
I-15



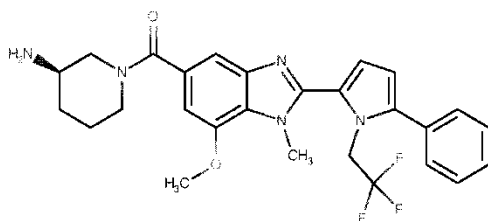
I-16



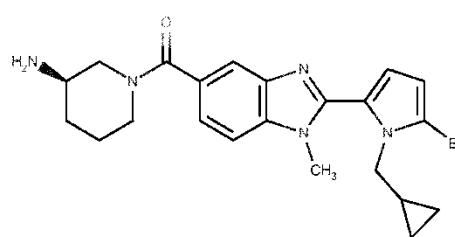
I-17



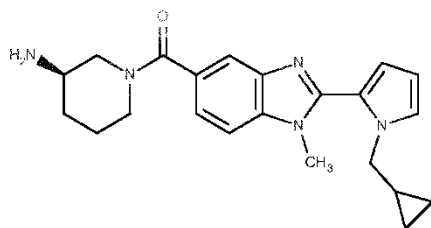
I-18



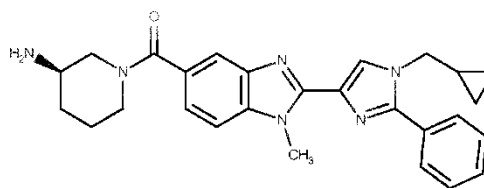
I-19



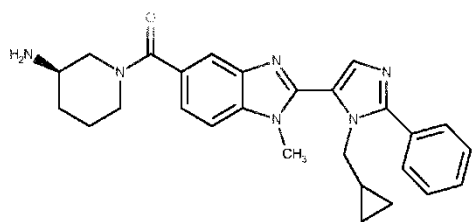
I-20



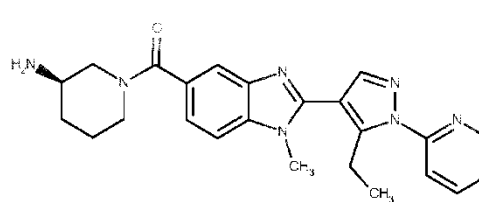
I-21



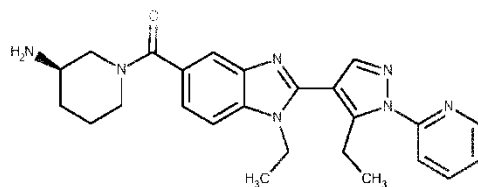
I-22



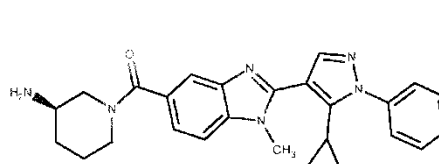
I-23



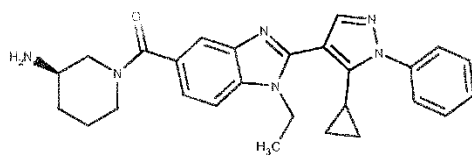
I-24



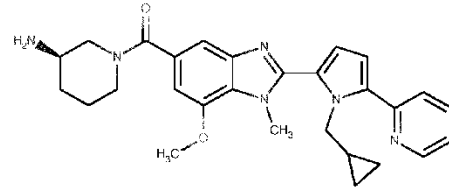
I-25



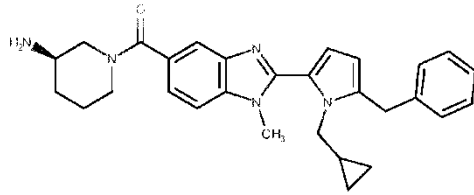
I-26



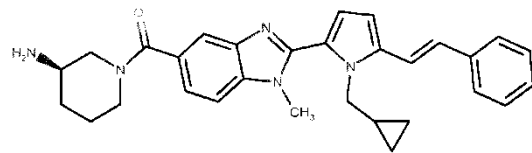
I-27



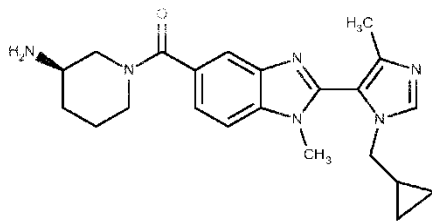
I-28



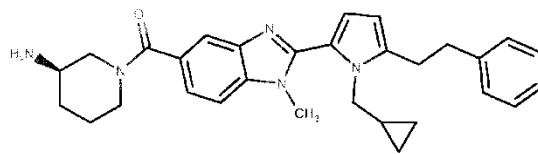
I-29



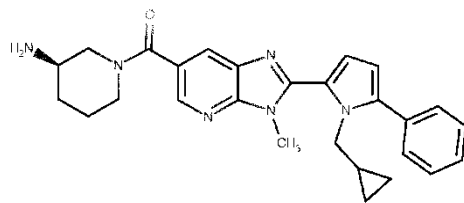
I-30



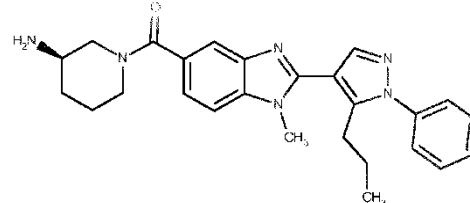
I-31



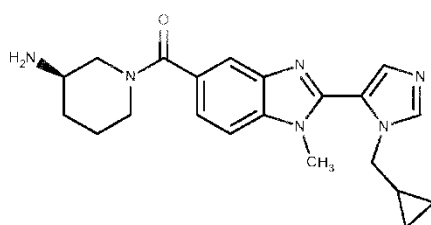
I-32



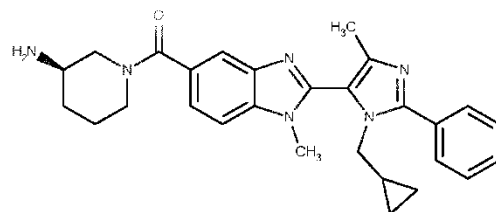
I-33



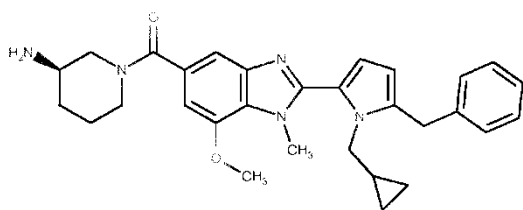
I-34



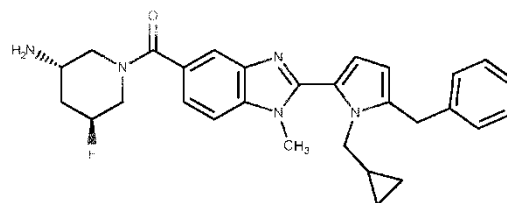
I-35



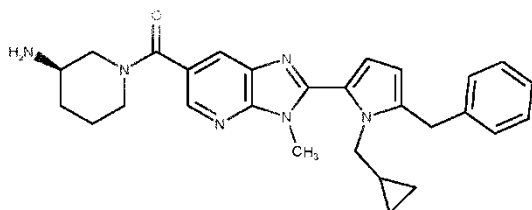
I-36



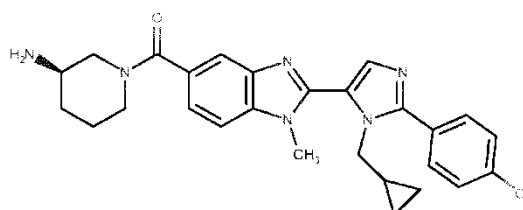
I-37



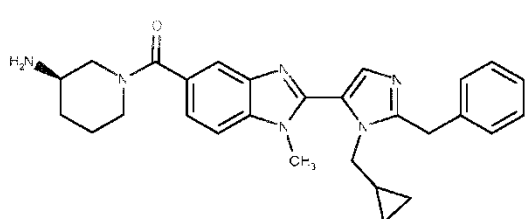
I-38



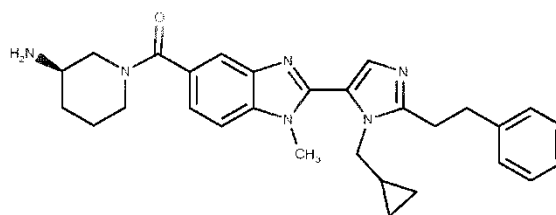
I-39



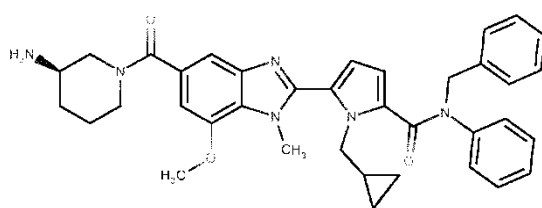
I-40



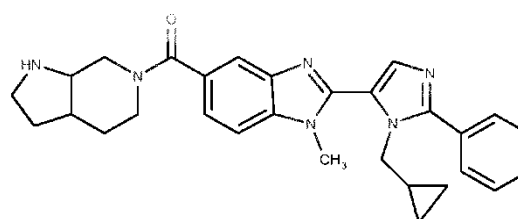
I-41



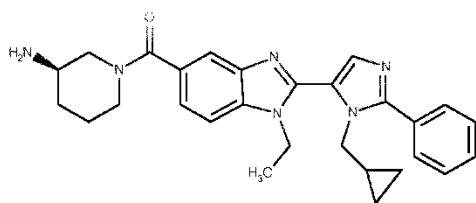
I-42



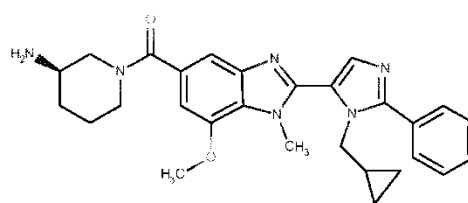
I-43



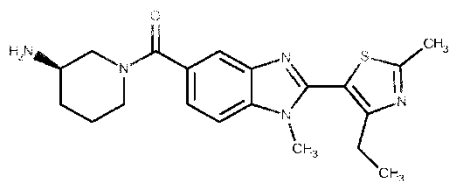
I-44



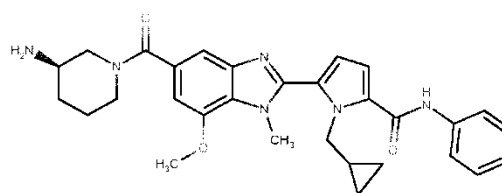
I-45



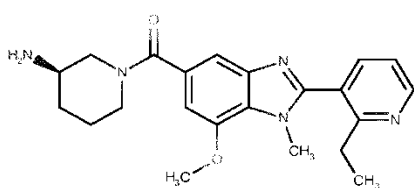
I-46



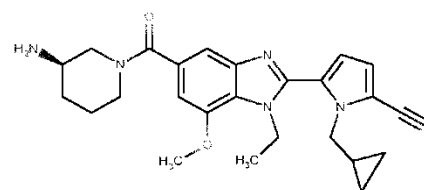
I-47



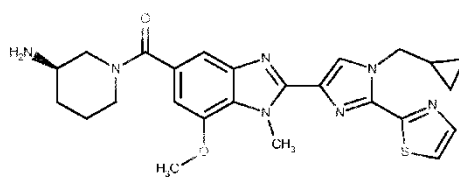
I-48



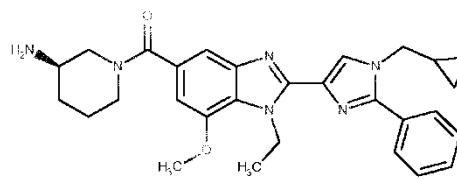
I-49



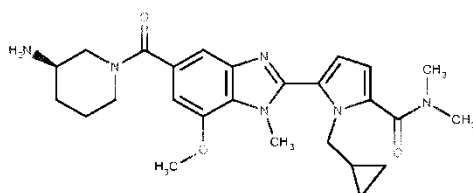
I-50



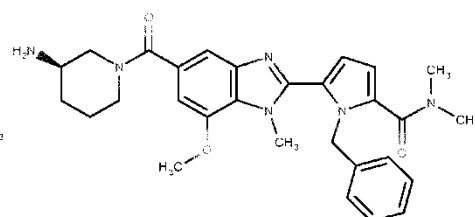
I-51



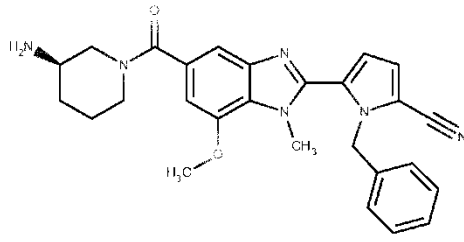
I-52



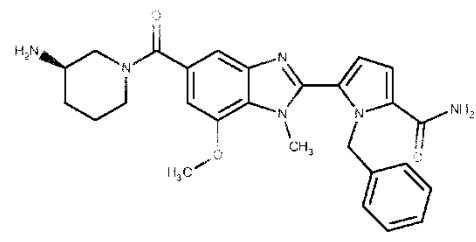
I-53



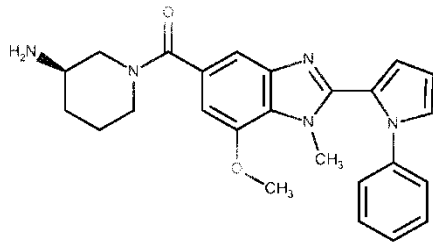
I-54



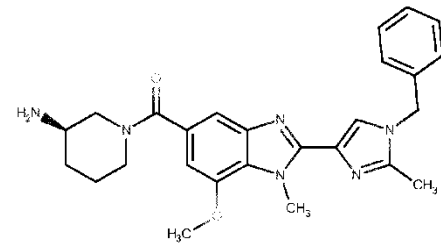
I-55



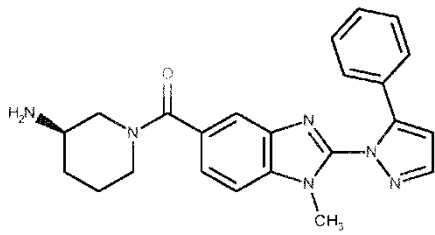
I-56



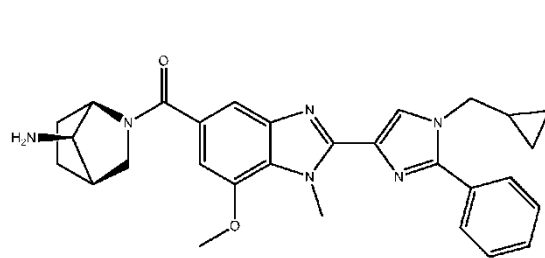
I-57



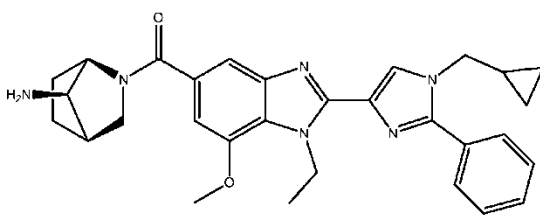
I-58



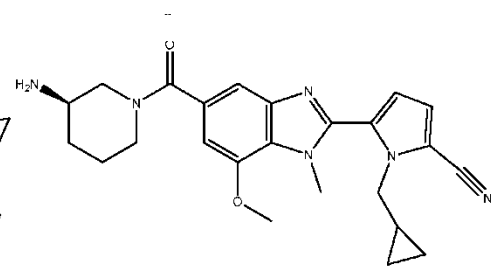
I-59



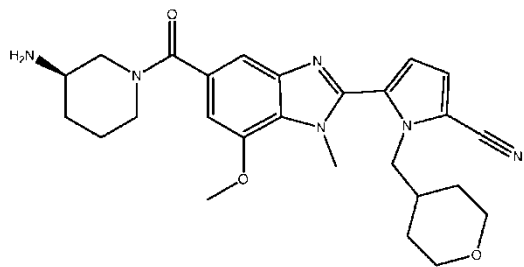
I-60



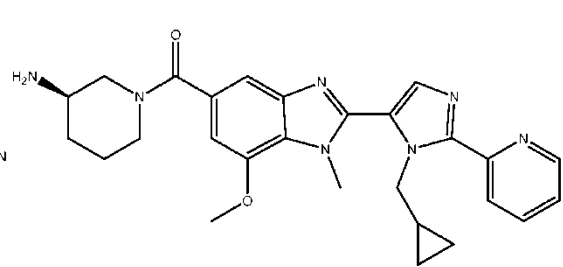
I-61



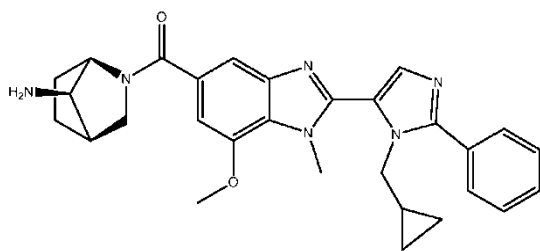
I-62



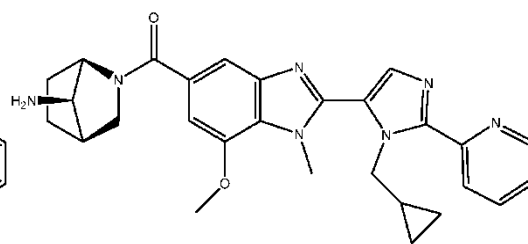
I-63



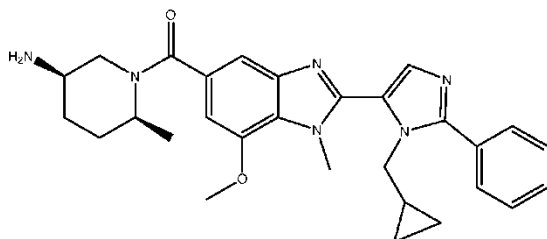
I-64



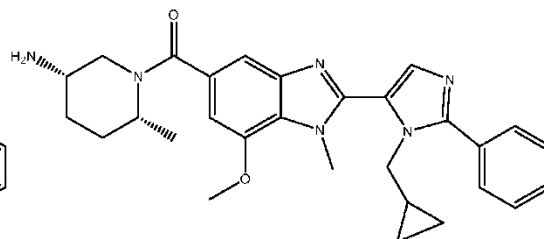
I-65



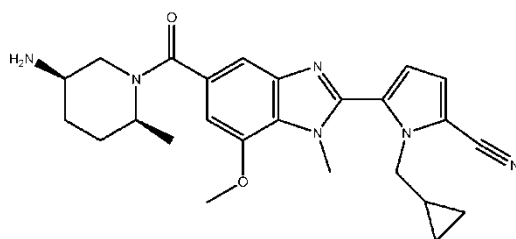
I-66



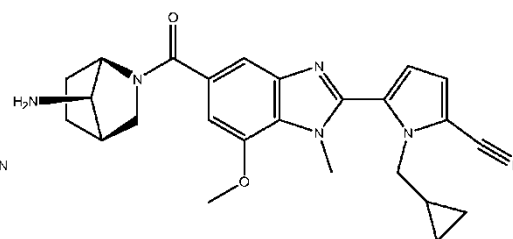
I-67



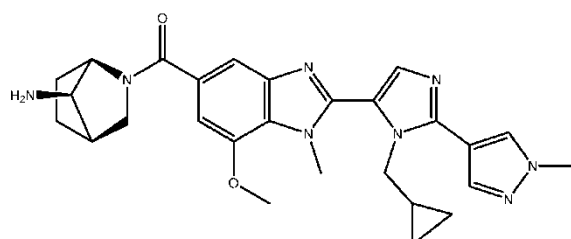
I-68



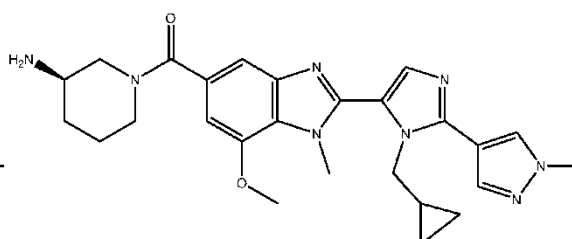
I-69



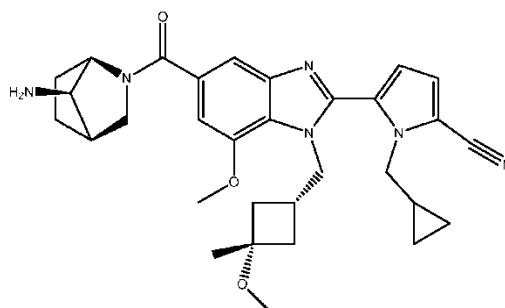
I-70



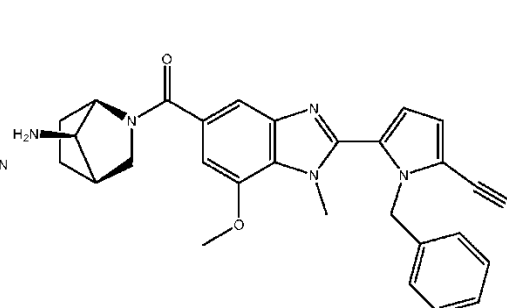
I-71



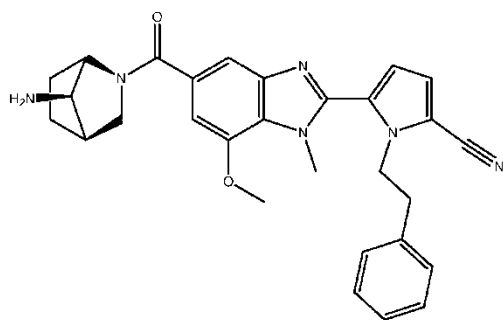
I-72



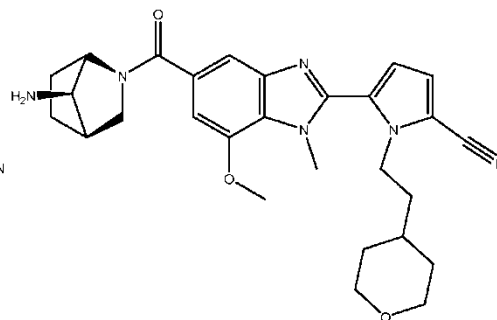
I-73



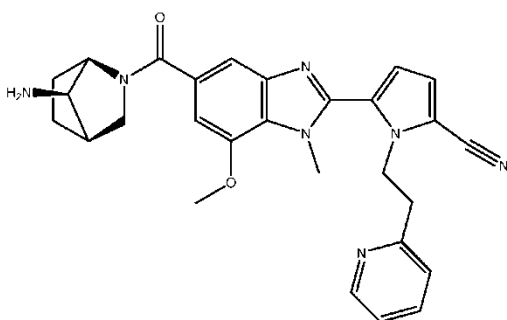
I-74



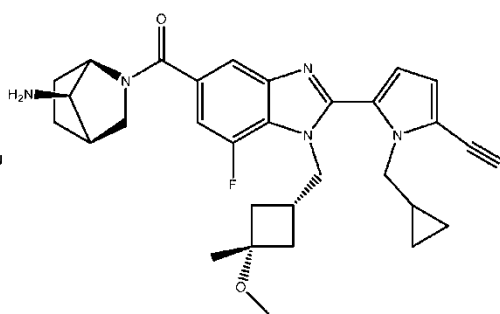
I-75



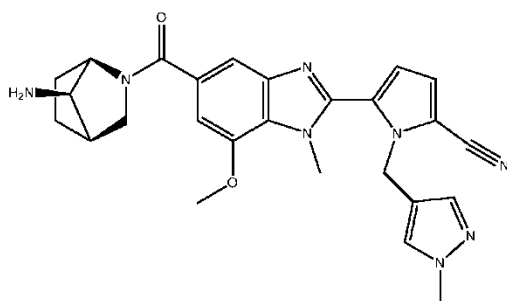
I-76



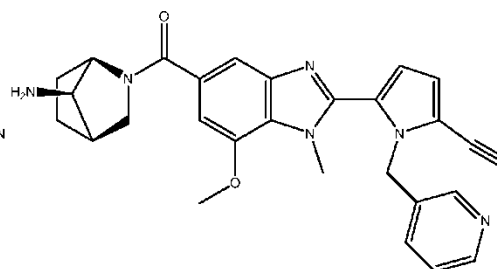
I-77



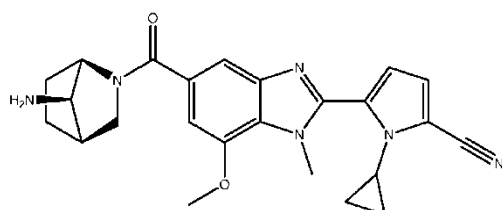
I-78



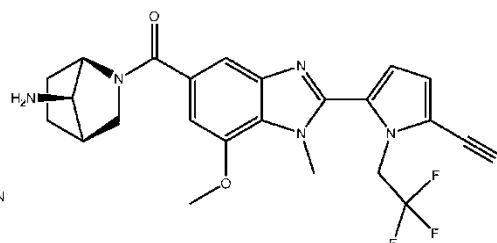
I-79



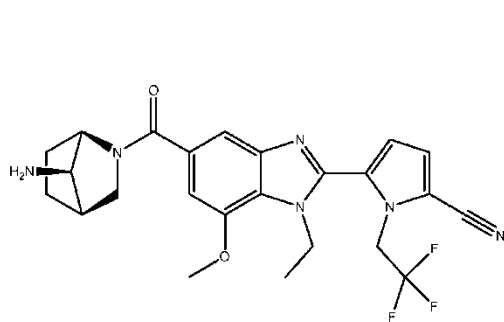
I-80



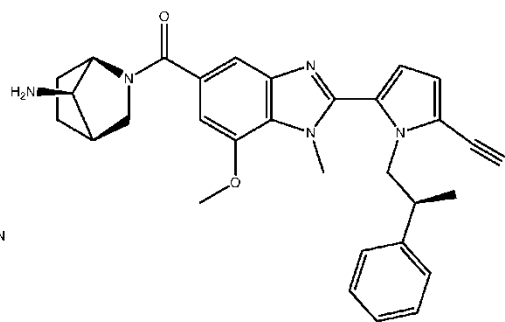
I-81



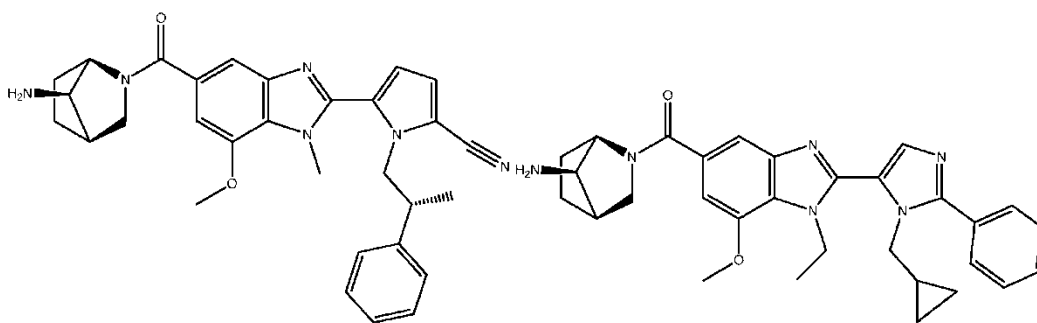
I-82



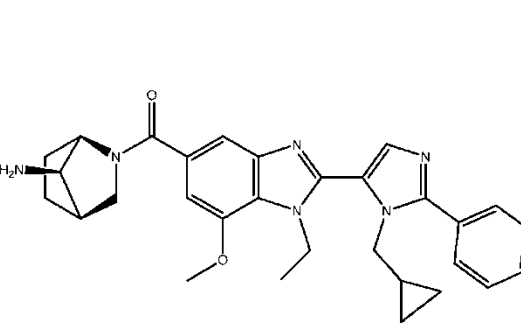
I-83



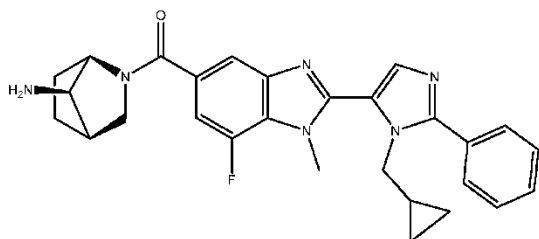
I-84



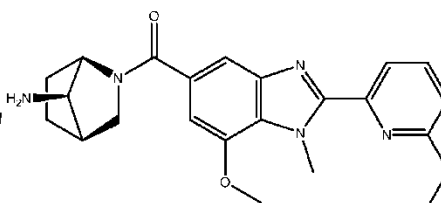
I-85



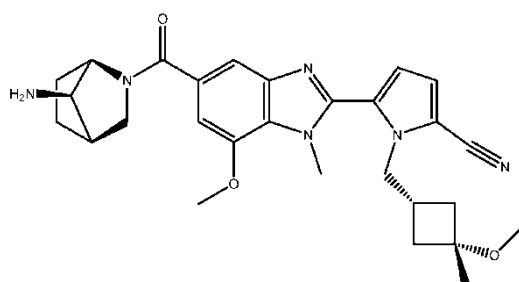
I-86



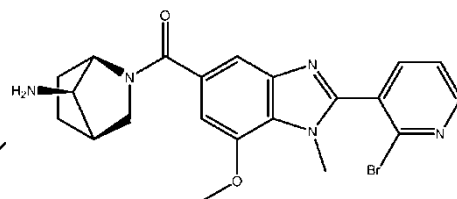
I-87



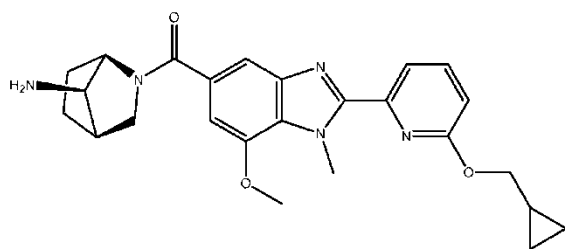
I-88



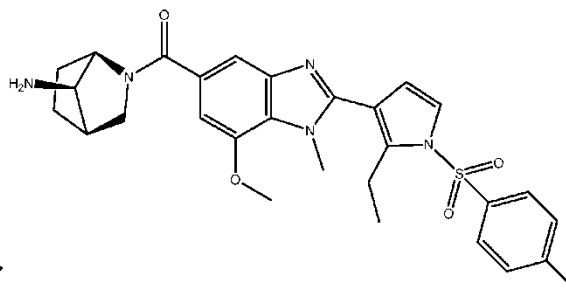
I-89



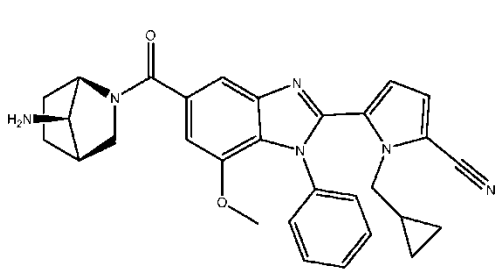
I-90



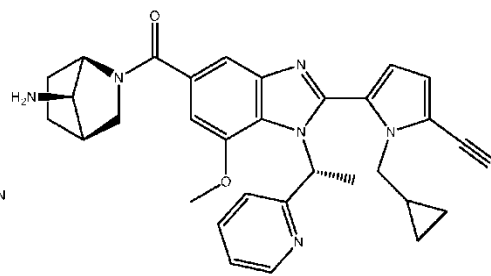
I-91



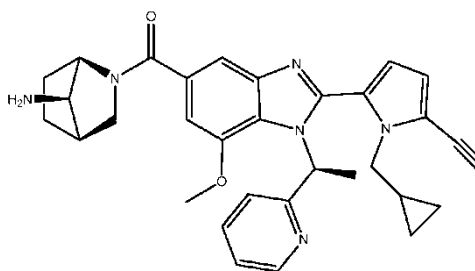
I-92



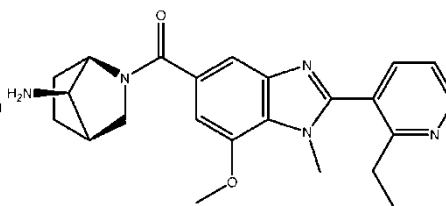
I-93



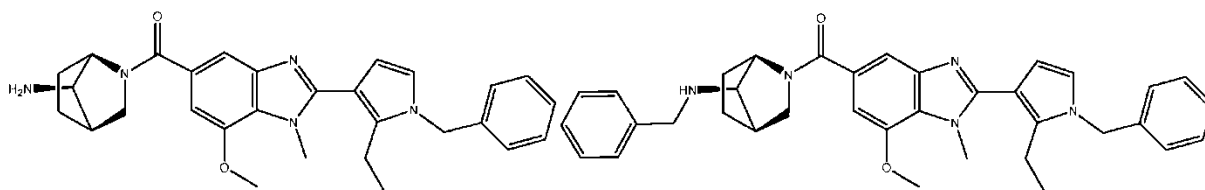
I-94



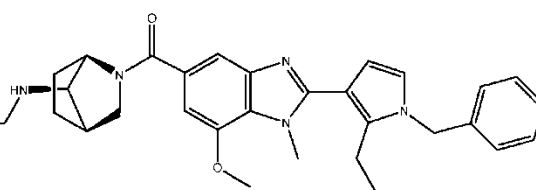
I-95



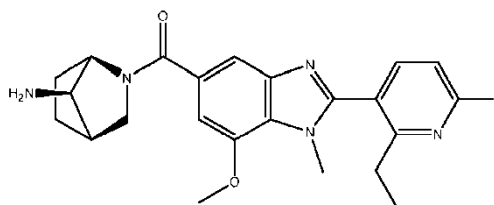
I-96



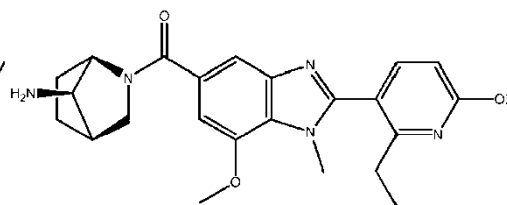
I-97



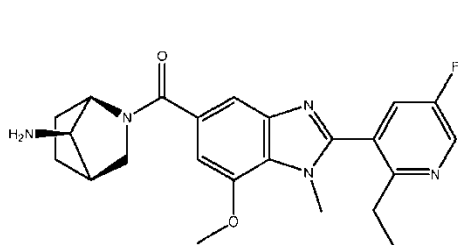
I-98



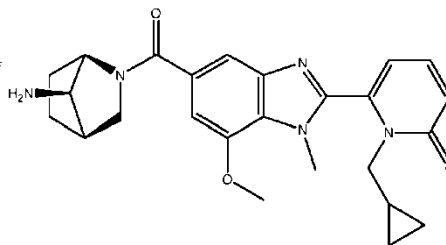
I-99



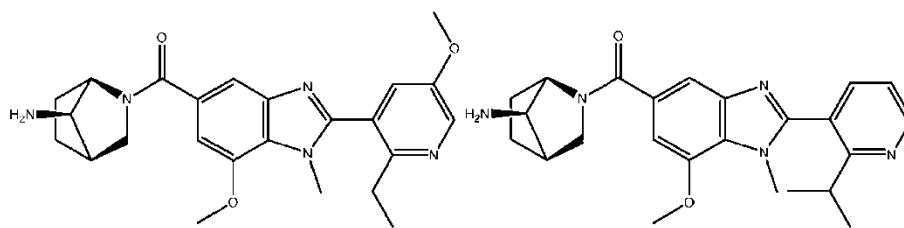
I-100



I-101

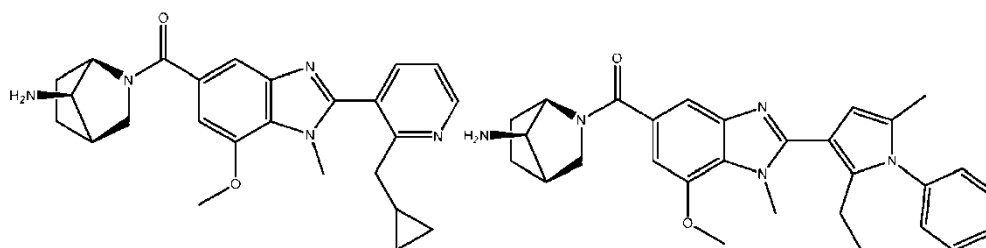


I-102



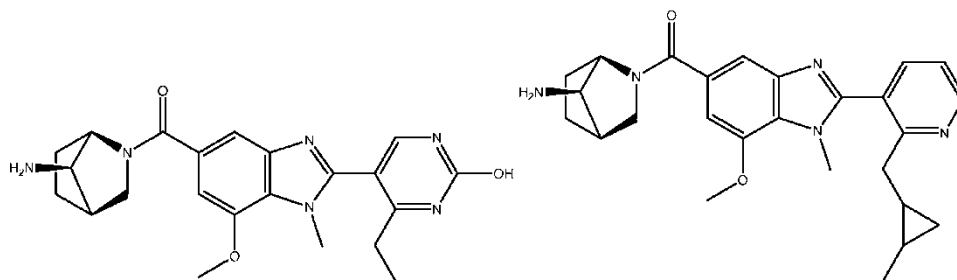
I-103

I-104



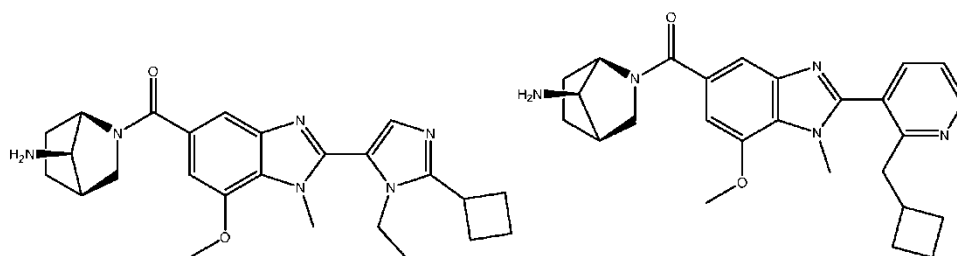
I-105

I-106



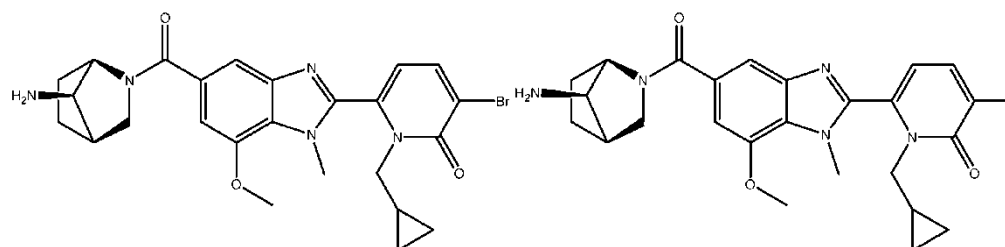
I-107

I-108



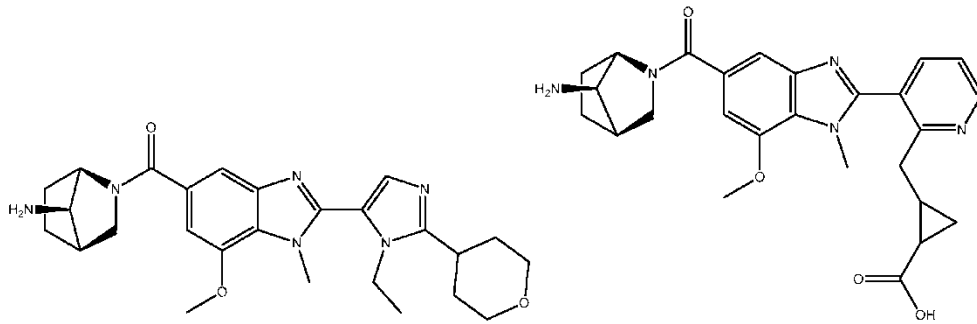
I-109

I-110



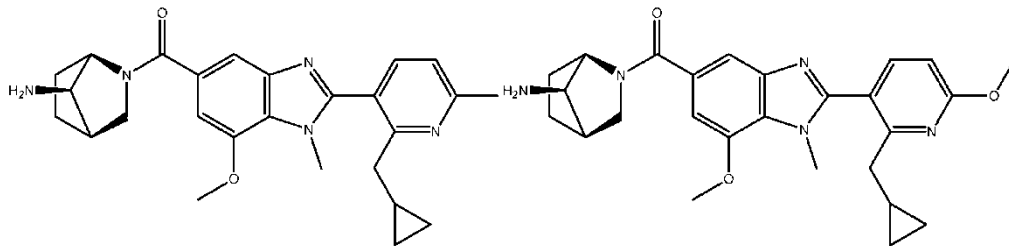
I-111

I-112



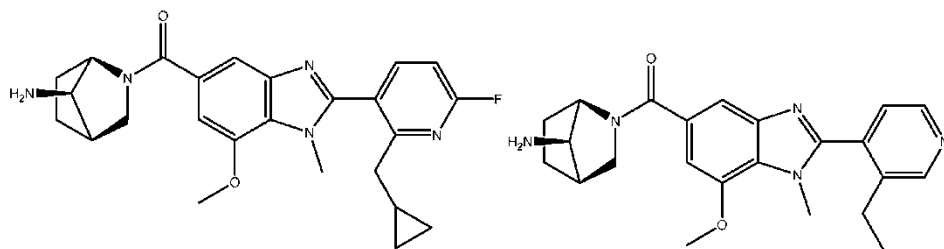
I-113

I-114



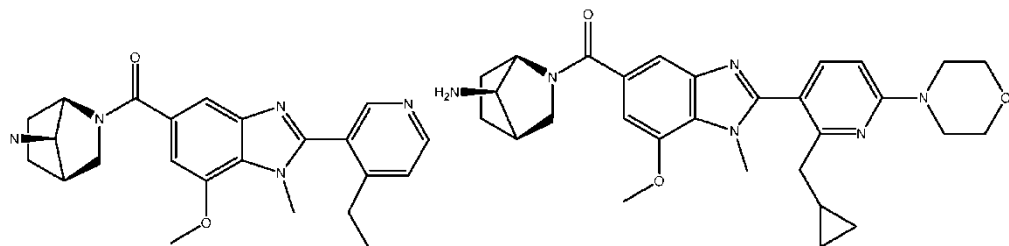
I-115

I-116



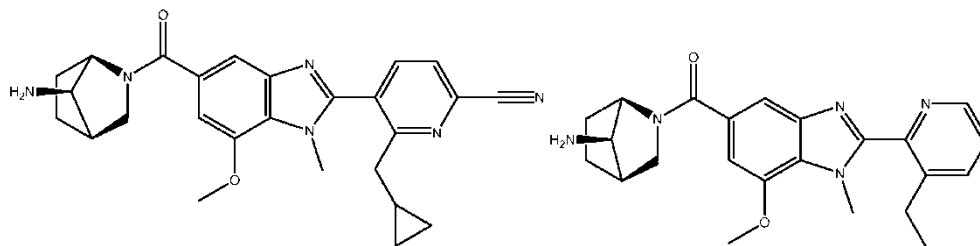
I-117

I-118



I-119

I-120



I-121

I-122.

13. Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables.

14. La composición de acuerdo con la reivindicación 13, en combinación con un agente terapéutico adicional.

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

5 16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición de acuerdo con la reivindicación 15 para su uso en el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección mediados por PAD4, en un sujeto que lo necesite, en donde la enfermedad, el trastorno o la afección mediados por PAD4 se seleccionan entre el grupo que consiste en lesión pulmonar inducida por ácido, acné (PAPA), leucemia linfocítica aguda, aguda, síndrome de dificultad respiratoria, enfermedad de Addison, hiperplasia suprarrenal, insuficiencia adrenocortical, envejecimiento, SIDA, hepatitis alcohólica, enfermedad del hígado alcohólico, asma inducida por alérgenos, broncopulmonar alérgica, aspergilosis, conjuntivitis alérgica, alopecia, enfermedad de Alzheimer, amiloidosis, esclerosis lateral amiotrófica y pérdida de peso, angina de pecho, angioedema, displasia ectodérmica anhidrótica-ID, espondilitis anquilosante, segmento anterior, inflamación, síndrome antifosfolípido, estomatitis aftosa, apendicitis, artritis, asma, aterosclerosis, dermatitis atópica, enfermedades autoinmunitarias, hepatitis autoinmunitaria, inflamación inducida por picadura de abeja, síndrome de Behcet, parálisis de Bell, beriliosis, Síndrome de Blau, dolor de huesos, bronquiolitis, quemaduras, bursitis, cáncer, hipertrofia cardíaca, síndrome del túnel carpiano, trastornos catabólicos, cataratas, aneurisma cerebral, inflamación inducida por irritantes químicos, corioretinitis, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad pulmonar crónica de prematuridad, leucemia linfocítica crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, colitis, síndrome de dolor regional complejo, enfermedad del tejido conjuntivo, úlcera corneal, enfermedad de Crohn, síndromes periódicos asociados a criopirina, criptococosis, fibrosis quística, deficiencia del antagonista del receptor de interleucina-1 (DIRA), dermatitis, dermatitis endotoxemia, dermatomiositis, glioma pontino intrínseco difuso, endometriosis, endotoxemia, epicondilitis, eritroblastopenia, polineuropatía amiloidótica familiar, urticaria familiar por frío, fiebre mediterránea familiar, retraso del crecimiento fetal, glaucoma, enfermedad glomerular, nefritis glomerular, gota, artritis gotosa, enfermedad del injerto contra el huésped, enfermedades intestinales, lesiones craneoencefálicas, cefalea, pérdida de audición, cardiopatía, anemia hemolítica, púrpura de Henoch-Schonlein, hepatitis, síndrome de fiebre periódica hereditaria, herpes zóster y herpes simple, HIV-1, enfermedad de Hodgkin, enfermedad de Huntington, enfermedad de la membrana hialina, hiperamonemia, hipercalcemia, hipercolesterolemia, hiperinmunoglobulinemia D con fiebre recurrente (HIFR), anemia hipoplásica y otras anemias, púrpura trombocitopénica idiopática, incontinencia pigmentaria, mononucleosis infecciosa, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad inflamatoria pulmonar, neuropatía inflamatoria, dolor inflamatorio, inflamación inducida por picadura de insecto, iritis, inflamación inducida por agentes irritantes, isquemia/reperfusión, artritis reumatoide juvenil, queratitis, enfermedad renal, lesión renal causada por infecciones parasitarias, profilaxis de rechazo de trasplante de riñón, leptospirosis, leucemia, síndrome de Loeffler, lesión pulmonar, lesión pulmonar, lupus, nefritis por lupus, linfoma, meningitis, mesotelioma, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, síndrome de Muckle- Wells (urticaria, sordera, amiloidosis), esclerosis múltiple, emaciación, distrofia muscular, miastenia grave, miocarditis, micosis fungoides, síndrome mielodisplásico, miositis, sinusitis nasal, enterocolitis necrotizante, enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID), síndrome nefrótico, neuritis, enfermedades neuropatológicas, asma no inducida por alérgenos, obesidad, alergia ocular, neuritis óptica, trasplante de órgano, artrosis, otitis media, enfermedad de Paget, dolor, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, pérfigo, pericarditis, fiebre periódica, periodontitis, endometriosis peritoneal, pertussis, faringitis y adenitis (síndrome PFAPA), inflamación inducida por irritantes vegetales, neumonía, neumonitis, infección por neumocistos, inflamación inducida por hiedra venenosa/ aceite de urushiol, poliarteritis nodosa, policondritis, nefropatía poliquística, polimiositis, psoriasis, enfermedades de estrés psicosocial, enfermedad pulmonar, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, pioderma gangrenoso, artritis estéril piógena, enfermedad renal, enfermedad retiniana, carditis reumática, enfermedad reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, seborrea, septicemia, dolor intenso, células falciformes, anemia falciforme, enfermedad inducida por sílice, síndrome de Sjögren, dermatopatías, apnea del sueño, tumores sólidos, lesión de la médula espinal, síndrome de Stevens-Johnson, apoplejía, hemorragia subaracnoidea, quemadura solar, arteritis temporal, tenosinovitis, trombocitopenia, tiroiditis, trasplante de tejido, síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS), toxoplasmosis, trasplante, lesión cerebral traumática, tuberculosis, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, colitis ulcerosa, urticaria, uveítis y granulomatosis de Wegener.

17. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la enfermedad, el trastorno o la afección mediados por PAD4 se seleccionan entre artritis reumatoide, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, cáncer, fibrosis quística, asma, eritematosis lúpica cutánea y psoriasis.

18. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso o composición para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 16 o 17, en donde dicho sujeto es un sujeto humano.