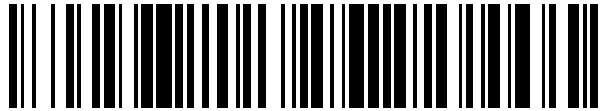


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 215**

51 Int. Cl.:

C07D 233/76 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2010 E 10788314 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 2509961**

54 Título: **Derivados de imidazolidindiona**

30 Prioridad:

11.12.2009 GB 0921760

30.07.2010 GB 201012924

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

27.06.2016

73 Titular/es:

AUTIFONY THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
90 High Holborn
London WC1V 6XX, GB

72 Inventor/es:

ALVARO, GIUSEPPE;
DECOR, ANNE;
FONTANA, STEFANO;
HAMPRECHT, DIETER;
LARGE, CHARLES y
MARASCO, AGOSTINO

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 575 215 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazolidindiona

Esta invención se refiere a nuevos compuestos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia, en particular como agentes antipsicóticos.

5 **Antecedentes de la invención**

La familia de canales de potasio regulados por voltaje Kv3 incluye cuatro miembros, Kv3.1, Kv3.2, Kv3.3, y Kv3.4. Los genes para cada uno de estos subtipos pueden generar múltiples isoformas por corte y empalme alternativo, produciendo versiones con diferentes dominios C-terminales. Se han identificado trece isoformas en mamíferos hasta la fecha, pero las corrientes expresadas por estas variantes parecen idénticas (Rudy y McBain, 2001, Trends in Neurosciences 24, 517-526). Los canales Kv3 son activados por despolarización de la membrana plasmática a voltajes más positivos que -20 mV; además, los canales se desactivan rápidamente tras la repolarización de la membrana. Estas propiedades biofísicas aseguran que los canales se abren hacia el pico de la fase de despolarización del potencial de acción neuronal para iniciar la repolarización. La terminación rápida del potencial de acción mediada por los canales Kv3 permite que la neurona se recupere más rápidamente para alcanzar los potenciales de membrana por debajo del umbral, a partir de los cuales se pueden desencadenar más potenciales de acción. Como resultado, la presencia de canales Kv3 en determinadas neuronas contribuye a su capacidad para disparar a altas frecuencias (Rudy y McBain, 2001, Trends in Neurosci. 24, 517-526). Los subtipos Kv3.1-3 son predominantes en el SNC, mientras que los canales Kv3.4 se encuentran predominantemente en el músculo esquelético y neuronas simpáticas (Weiser et al., 1994, J. Neurosci. 14, 949-972). Los subtipos de canales Kv3.1-3 son expresados de forma diferencial por subclases de interneuronas en las zonas cerebrales cortical y del hipocampo (por ejemplo, Chow et al., 1999, J. Neurosci. 19, 9332-9345; Martina et al., 1998, J. Neurosci. 18, 8111-8125; McDonald y Mascagni, 2006, Neurosci. 138, 537-547; Chang et al., 2007, J. Comp. Neurol. 502, 953-972), en el tálamo (por ejemplo, Kasten et al., 2007, J. Physiol. 584, 565-582), cerebelo (por ejemplo, Sacco et al., 2006, Mol. Cell. Neurosci. 33, 170-179), y núcleos auditivos del tronco cerebral (Li et al., 2001, J. Comp. Neurol. 437, 196-218).

La caracterización de ratones en los que se ha delecionado uno o más subtipos de Kv3 muestra que la ausencia de Kv3.1 da lugar a actividad locomotora aumentada, actividad electroencefalográfica alterada, y un patrón de sueño fragmentado (Joho et al., 1999, J. Neurophysiol. 82, 1855-1864). La deleción de Kv3.2 conduce a una reducción en el umbral convulsivo y actividad electroencefalográfica cortical alterada (Lau et al., 2000, J. Neurosci. 20, 9071-9085). La deleción de Kv3.3 está asociada con ataxia leve y deficiencias motoras (McMahon et al., 2004, Eur. J. Neurosci. 19, 3317-3327). La deleción doble de Kv3.1 y Kv3.3 da lugar a un fenotipo grave caracterizado por convulsiones espontáneas, ataxia, y una mayor sensibilidad a los efectos del etanol (Espinosa et al., 2001, J. Neurosci. 21, 6657-6665; Espinosa et al., 2008, J. Neurosci. 28, 5570-5581).

La farmacología conocida de los canales Kv3 es limitada. Se ha mostrado que el tetraetilamonio (TEA) inhibe los canales en concentraciones milimolares bajas (Rudy y McBain, 2001, Trends in Neurosci. 24, 517-526), y se ha mostrado que las toxinas sustancias depresoras de la sangre (BDS) de la anémona de mar, *Anemonia sulcata* (Diochot et al., 1998, J. Biol. Chem. 273, 6744-6749) inhiben selectivamente los canales Kv3 con una alta afinidad (Yeung et al., 2005, J. Neurosci. 25, 8735-8745). Además de los compuestos que actúan directamente en los canales Kv3, se ha mostrado que los agonistas de receptores que activan la proteína quinasa A (PKA) y proteína quinasa C (PKC) modulan las corrientes mediadas por Kv3 en zonas del cerebro específicas, conduciendo a una reducción en la capacidad de las neuronas para disparar a alta frecuencia (Atzori et al., 2000, Nat. Neurosci. 3, 791-798; Song et al., 2005, Nat. Neurosci. 8, 1335-1342); estos estudios sugieren que la PKA y PKC pueden fosforilar específicamente canales Kv3 de una forma específica de neurona, produciendo una reducción en las corrientes mediadas por Kv3. No hay descripciones en la bibliografía de compuestos o mecanismos bioquímicos que modulen positivamente o activen los canales Kv3.

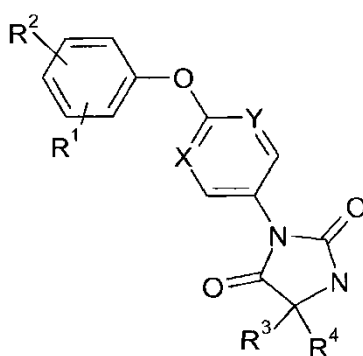
El trastorno bipolar, esquizofrenia, ansiedad y epilepsia son trastornos graves del sistema nervioso central que se han asociado con la función reducida de interneuronas inhibitoras y transmisión del ácido gamma-aminobutírico (GABA) (Reynolds et al., 2004, Neurotox. Res. 6, 57-61; Benes et al., 2008, PNAS, 105, 20935-20940; Brambilla et al., 2003, Mol. Psychiatry. 8, 721-37, 715; Aroniadou-Anderjaska et al., 2007, Amino Acids 32, 305-315; Ben-Ari, 2006, Crit. Rev. Neurobiol. 18, 135-144). Las células en cesta positivas para parvalbúmina que expresan canales Kv3 en la corteza y el hipocampo tienen una función clave en la generación de retroinhibición en circuitos locales (Markram et al., 2004, Nat. Rev. Neurosci. 5, 793-807). Dada la dominancia relativa de entrada sináptica excitadora frente a entrada inhibitora a las neuronas piramidales glutamatérgicas en estos circuitos, el disparo rápido de interneuronas que suministran entrada inhibitora es esencial para asegurar la inhibición equilibrada. Además, es necesaria la sincronización exacta de la entrada inhibitora para mantener la sincronización de la red, por ejemplo, en la generación de oscilaciones de los potenciales de campo de frecuencia gamma que se han asociado con la función cognitiva (Fisahn et al., 2005, J. Physiol 562, 65-72; Engel et al., 2001, Nat. Rev. Neurosci. 2, 704-716). De forma notable, se ha observado una reducción de las oscilaciones gamma en pacientes con esquizofrenia (Spencer et al., 2004, PNAS 101, 17288-17293). Por consiguiente, se puede esperar que los moduladores positivos de los canales Kv3 potencien las capacidades de disparo de grupos específicos de neuronas de disparo rápido en el cerebro. Estos efectos pueden ser beneficiosos en trastornos asociados con la actividad anómala de estos grupos

neuronales. US 4.675.403 describe compuestos, incluyendo aquellos con funcionalidad imidazolidindiona, como agentes antipsicóticos.

Además, se ha mostrado que los canales Kv3.2 son expresados por neuronas del núcleo supraquiasmático (NSQ) el principal marcapasos circadiano en el SNC (Schulz y Steimer, 2009, CNS Drugs 23 Supl 2, 3-13). Hemos mostrado que la expresión de los canales Kv3.2 varía sobre un periodo de 24 horas; así, la expresión de los canales Kv3.2 puede contribuir a cambios en las propiedades de disparo de neuronas en el NSQ y así influir en el ritmo circadiano. Consecuentemente, los fármacos que modulan la actividad de los canales Kv3.2 podrían influir en el ritmo circadiano y así ser útiles en el tratamiento de trastornos relacionados.

La hipoacusia representa una epidemia que afecta a aproximadamente 16% de la población en Europa y Estados Unidos (Goldman y Holme, 2010, Drug Discovery Today 15, 253-255), con una prevalencia estimada de 250 millones de personas en todo el mundo (B.Shield, 2006, Evaluation of the social and economic costs of hearing impairment. Un artículo para Hear-It AISBL: www.hear-it.org/multimedia/Hear_It_Report_October_2006.pdf). A medida que la esperanza de vida continúa aumentando, también lo hará el número de personas que padecen trastornos auditivos. Además, se cree que el estilo de vida moderno puede exacerbar esta carga a medida que envejece la generación más joven. Las afecciones auditivas, incluyendo acúfenos, tienen un efecto profundo en la calidad de vida, produciendo aislamiento social, depresión, dificultades en el trabajo y las relaciones, baja autoestima y discriminación. Los canales iónicos regulados por voltaje de la familia de Kv3 son expresados en niveles altos en los núcleos auditivos del tronco cerebral (Li et al., 2001, J. Comp. Neurol. 437, 196-218) donde permiten el disparo rápido de neuronas que transmiten la información auditiva de las regiones coclear a la cerebral superior. Se observa la pérdida de la expresión del canal Kv3.1 en neuronas auditivas centrales en ratones con deterioro auditivo (von Hehn et al., 2004, J. Neurosci. 24, 1936-1940), y se puede asociar una disminución de la expresión de Kv3.1 con la hipoacusia en ratones envejecidos (Jung et al. 2005 Neurol. Res. 27, 436-440). Además, es probable que la plasticidad patológica de las redes del tronco cerebral auditivo contribuya a los síntomas de acúfenos que experimentan muchas personas que padecen hipoacusia de distintos tipos. Estudios recientes han mostrado que la regulación de la función y expresión de los canales Kv3.1 tiene una función principal en el control de la excitabilidad neuronal auditiva (Kaczmarek et al., 2005, Hearing Res. 206,133-145), sugiriendo que este mecanismo podría dar cuenta de algunos de los cambios plásticos que dan lugar a los acúfenos. Finalmente, el síndrome del cromosoma X frágil y el autismo, a menudo están asociados con hipersensibilidad a la entrada sensorial, incluyendo estímulos auditivos. Descubrimientos recientes sugieren que la proteína codificada por el gen FMR-1, cuya mutación o ausencia da lugar al síndrome del cromosoma X frágil, puede regular directamente la expresión de los canales Kv3.1 en los núcleos auditivos del tronco cerebral (Strumbos et al., 2010, J. Neuroscience, en imprenta), sugiriendo que la mala regulación de los canales Kv3.1 podría dar lugar a hiperacusia en pacientes que padecen el síndrome del cromosoma X frágil o autismo. Por consiguiente, proponemos que moléculas pequeñas moduladoras de canales Kv3 en núcleos auditivos del tronco cerebral podrían tener un beneficio en el tratamiento de trastornos auditivos, incluyendo acúfenos e hiperagudeza auditiva asociados con el síndrome del cromosoma X frágil y el autismo.

En un primer aspecto, por lo tanto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (Ia)



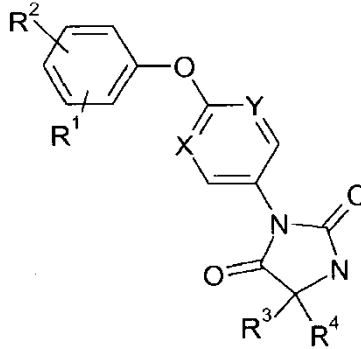
(Ia)

en la que:

- 40 R¹ es halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, halo-alquiloC₁₋₄, halo-alcoxiC₁₋₄, o ciano;
 R² es H, halo, ciano, alquiloC₁₋₄ o alcoxiC₁₋₄; con la condición de que cuando R₂ es H, R₁ no está en la posición para;
 X es C o N;
 Y es C o N;
 R³ es alquiloC₁₋₄;

R⁴ es H, deuterio, o alquiloC₁₋₄; o R₃ y R₄ pueden fusionarse para formar un grupo espiro carbociclilo C₃₋₄; o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

En un segundo aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (Ib)



(Ib)

5 en la que:

R¹ es halo, alquiloC₁₋₄ o alcoxiC₁₋₄, halo-alcoxiC₁₋₄, ciano;

R² es H, halo, alquiloC₁₋₄ y alcoxiC₁₋₄; con la condición de que cuando R₂ es H, R₁ no está en la posición para;

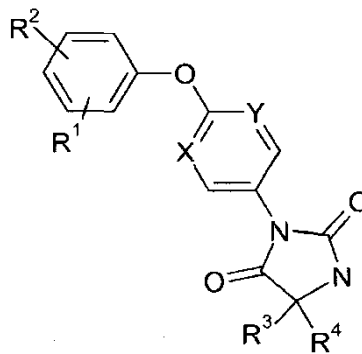
X es C o N;

Y es C o N;

10 R³ es alquiloC₁₋₄;

R⁴ es H, deuterio, alquiloC₁₋₄; o R₃ y R₄ pueden fusionarse para formar un grupo espiro carbociclilo C₃₋₄; o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

En un tercer aspecto, por lo tanto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (Ic)



(Ic)

15 en la que:

R¹ es halo, alquiloC₁₋₄ o alcoxiC₁₋₄;

R² es H, halo, alquiloC₁₋₄ y alcoxiC₁₋₄; con la condición de que cuando R₂ es H, R₁ no está en la posición para;

X es C o N;

Y es C o N;

20 R³ es alquiloC₁₋₄;

R⁴ es H, deuterio, alquiloC₁₋₄; o R₃ y R₄ pueden fusionarse para formar un grupo espiro carbociclilo C₃₋₄; o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Tal y como se usa en la presente memoria más adelante, "Fórmula (I)" significa una cualquiera de las Fórmulas (Ia), (Ib), o (Ic).

En una realización de la invención R^1 es alcoxi C_{1-4} . En otra realización de la invención R^1 es metoxi.

5 En una realización de la invención R^1 es alquilo C_{1-4} . En otra realización de la invención R^1 es metilo. En una realización adicional de la invención R^1 es etilo. En una realización más de la invención R^1 es propilo. En una realización más de la invención R^1 es butilo.

En una realización de la invención R^1 es halo. En otra realización de la invención R^1 es cloro. En una realización adicional de la invención R^1 es flúor.

En una realización de la invención R^1 es halo-alcoxi C_{1-4} . En otra realización de la invención R^1 es trifluorometoxi.

10 En una realización de la invención R^1 es halo-alquilo C_{1-4} . En otra realización de la invención R^1 es trifluorometilo.

En una realización de la invención R^1 es ciano.

En una realización de la invención, R^2 es H.

En una realización de la invención R^2 es alquilo C_{1-4} . En otra realización de la invención R^2 es metilo.

15 En una realización de la invención R^2 es halo. En otra realización de la invención R^2 es cloro. En una realización adicional de la invención R^2 es flúor.

En una realización de la invención R^2 es alquilo C_{1-4} .

En una realización de la invención R^2 es ciano.

En una realización de la invención X es C e Y es C.

En una realización de la invención X es N e Y es C.

20 En una realización de la invención X es N e Y es N.

En una realización de la invención R^3 es metilo. En otra realización de la invención R^3 es etilo. En una realización adicional de la invención R^3 es propilo. En una realización más de la invención R^3 es butilo.

En una realización de la invención R^4 es H.

En una realización de la invención R^4 es deuterio.

25 En una realización de la invención R^4 es alquilo C_{1-4} . En otra realización de la invención R^4 es metilo.

En una realización de la invención R^3 y R^4 forman conjuntamente un espiro carbociclilo C_{3-4} . En otra realización de la invención R^3 y R^4 forman conjuntamente un espiro carbociclilo C_3 . En una realización más de la invención R^3 y R^4 forman conjuntamente un espiro carbociclilo C_4 .

30 En una realización de la invención R^3 es alquilo C_{1-4} , R^4 es H y la configuración absoluta del centro estereogénico es *R*.

En una realización de la invención R^1 es alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , o halo-alcoxi C_{1-4} ; R^2 es H, ciano o alquilo; X es N, Y es N o C, R_3 es alquilo C_{1-4} , y R^4 es alquilo C_{1-4} o H; o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

En una realización de la invención R_1 es propilo, butilo, metoxi, propoxi, o trifluorometoxi; R^2 es H, ciano o metilo; X es N, Y es N o C, R^3 es etilo, y R^4 es metilo o H; o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

35 En una realización de la invención R^1 es metoxi y R^2 es metilo. En otra realización de la invención R^1 es metoxi en la posición meta y R^2 es metilo en la posición para. En una realización más de la invención R^1 es metoxi en la posición meta, R^2 es metilo en la posición para, R^3 es alquilo C_{1-4} , R^4 es H, R^3 está en la configuración *R*. En una realización adicional de la invención R^1 es metoxi en la posición meta, R^2 es metilo en la posición para, X es N, Y es C, R^3 es alquilo C_{1-4} , R^4 es H y la configuración absoluta del centro estereogénico es *R*. En una realización adicional más de la
40 invención R^1 es metoxi en la posición meta, R^2 es metilo en la posición para, X es N, Y es C, R^3 es etilo, R^4 es H y la configuración absoluta del centro estereogénico es *R*.

En una realización de la invención el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(5*R*)-5-metil-3-{4-[(3-metilfenil)oxi]fenil}-2,4-imidazolidindiona;

(5*R*)-5-metil-3-(4-[[3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-2,4-imidazolidindiona;

- (5R)-3-(4-[[3-(etiloxi)fenil]oxi]fenil)-5-metil-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-3-{4-[[3-cloro-5-fluorofenil]oxi]fenil}-5-metil-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-3-{4-[[3-cloro-4-fluorofenil]oxi]fenil}-5-metil-2,4-imidazolidindiona;
- (5S)-3-{4-[[3-cloro-4-fluorofenil]oxi]fenil}-5-metil-2,4-imidazolidindiona;
- 5 (5R)-5-metil-3-(4-[[2-metil-5-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-5-metil-3-(4-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-5-metil-3-(6-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-5-metil-3-[6-({3-[(1-metiletil)oxi]fenil}oxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-3-{6-[[2,5-dimetilfenil]oxi]-3-piridinil}-5-metil-2,4-imidazolidindiona;
- 10 (5R)-3-{6-[[2,3-dimetilfenil]oxi]-3-piridinil}-5-metil-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-3-{6-[[2,6-dimetilfenil]oxi]-3-piridinil}-5-metil-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-3-{6-[[2-etilfenil]oxi]-3-piridinil}-5-metil-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-5-metil-3-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-5-metil-3-(6-[[2-metil-5-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona;
- 15 (5R)-5-metil-3-(6-[[2-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-5-etil-3-(4-[[3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-5-etil-3-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona;
- (5S)-5-etil-3-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-5-etil-3-(6-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona;
- 20 5,5-dimetil-3-(4-[[3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-2,4-imidazolidindiona;
- 3-{4-[[2,3-dimetilfenil]oxi]fenil}-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona;
- 3-{6-[[2-etilfenil]oxi]-3-piridinil}-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona;
- 3-{6-[[2,6-dimetilfenil]oxi]-3-piridinil}-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-5-(1-metiletil)-3-(4-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-2,4-imidazolidindiona;
- 25 (5R)-5-metil-3-(2-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-5-pirimidinil)-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-5-etil-3-(2-[[3-(etiloxi)-4-metilfenil]oxi]-5-pirimidinil)-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-5-(1,1-dimetiletil)-3-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-5-etil-5-metil-3-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona;
- 7-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-5,7-diazaespiro[3.4]octano-6,8-diona;
- 30 6-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona;
- 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-2-(1-metiletil)benzoniitrilo;
- 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-2-[[trifluorometil]oxi]benzoniitrilo;
- 3-{6-[[4-fluoro-3-metilfenil]oxi]-3-piridinil}-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona;
- 3-{6-[[4-fluoro-2-metilfenil]oxi]-3-piridinil}-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona;
- 35 5,5-dimetil-3-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-5-(1-metiletil)-3-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona;
- 3-(6-[[2-(1,1-dimetiletil)fenil]oxi]-3-piridinil)-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona;

- 3-(2-[[2-(1,1-dimetiletil)fenil]oxi]-5-pirimidinil)-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona;
 (5*R*)-5-etil-5-metil-3-(2-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-5-pirimidinil)-2,4-imidazolidindiona;
 (5*R*)-5-etil-3-(2-[[3-(etiloxi)-4-metilfenil]oxi]-5-pirimidinil)-5-metil-2,4-imidazolidindiona;
 5,5-dimetil-3-[6-({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidindiona;
- 5 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-3-etilbenzotrilo;
 2-cloro-4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]benzotrilo;
 5,5-dimetil-3-[6-({4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidindiona;
 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-2-(metiloxi)benzotrilo;
 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-3-metilbenzotrilo;
- 10 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-3-(trifluorometil)benzotrilo;
 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-2-etilbenzotrilo;
 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-2-etilbenzotrilo;
 3-ciclopropil-4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]benzotrilo;
 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-3-(1,1-dimetiletil)benzotrilo;
- 15 2-[(ciclopropilmetil)oxi]-4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]benzotrilo;
 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-2-(etiloxi)benzotrilo;
 2-ciclopropil-4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]benzotrilo;
 5,5-dimetil-3-[2-({4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidindiona;
 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-3-(1,1-dimetiletil)benzotrilo;
- 20 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-2-[(1-metiletil)oxi]benzotrilo;
 4-({5-[(4*R*)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)-2-[(1-metiletil)oxi]benzotrilo;
 3-ciclopropil-4-({5-[(4*R*)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)benzotrilo;
 4-({5-[(4*R*)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)-2-[(trifluorometil)oxi]benzotrilo;
 2-ciclopropil-4-({5-[(4*R*)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)benzotrilo;
- 25 (5*R*)-5-etil-5-metil-3-[2-({4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidindiona;
 3-(1,1-dimetiletil)-4-({5-[(4*R*)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)benzotrilo;
 3-(1,1-dimetiletil)-4-({5-[(4*R*)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)benzotrilo;
 4-[[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)fenil]oxi]-2-(metiloxi)benzotrilo;
 4-[[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)fenil]oxi]-2-(etiloxi)benzotrilo;
- 30 4-({4-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]fenil}oxi)-2-(etiloxi)benzotrilo;
 3-ciclopropil-4-({5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)benzotrilo;
 3-(1,1-dimetiletil)-4-({5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)benzotrilo;
 4-({5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)-2-(metiloxi)benzotrilo;
 4-({4-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]fenil}oxi)-2-(metiloxi)benzotrilo;
- 35 2-[(ciclopropilmetil)oxi]-4-({5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)benzotrilo;
 (5*R*)-5-etil-3-[6-({4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidindiona;
 2-ciclopropil-4-({5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)benzotrilo;

- 4-({5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)-2-(1-metiletil)benzonitrilo;
 4-({5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)-2-(1-metiletil)benzonitrilo;
 (5*R*)-5-etil-3-[2-({4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidindiona;
 4-({5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)-2-[(1-metiletil)oxi]benzonitrilo;
 5 4-({5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)-3-metilbenzonitrilo;
 4-({5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)-2-[(trifluorometil)oxi]benzonitrilo;
 3-etil-4-({5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-pirimidinil}oxi)benzonitrilo;
 4-({5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-pirimidinil}oxi)-3-metilbenzonitrilo;
 3-(1,1-dimetiletil)-4-({5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-pirimidinil}oxi)benzonitrilo y
 10 4-({5-[(4*R*)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)-2-(1-metiletil)benzonitrilo o
 una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

En una realización de la invención, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- (5*R*)-5-etil-3-(6-{{4-metil-3-(metiloxi)fenil}oxi})-3-piridinilo;
 (5*R*)-5-etil-5-metil-3-(6-{{4-metil-3-(metiloxi)fenil}oxi})-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona;
 15 4-({5-[(4*R*)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)-2-[(trifluorometil)oxi]benzonitrilo;
 (5*R*)-5-etil-5-metil-3-[2-({4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidindiona;
 3-(1,1-dimetiletil)-4-({5-[(4*R*)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)benzonitrilo;
 (5*R*)-5-etil-3-[6-({4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidindiona;
 4-({5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)-2-(1-metiletil)benzonitrilo;
 20 4-({5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)-2-(1-metiletil)benzonitrilo;
 (5*R*)-5-etil-3-[2-({4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidindiona;
 4-({5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)-2-[(1-metiletil)oxi]benzonitrilo;
 4-({5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)-2-[(trifluorometil)oxi]benzonitrilo;
 3-(1,1-dimetiletil)-4-({5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-pirimidinil}oxi)benzonitrilo;
 25 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Para evitar dudas, las realizaciones de una cualquiera de las características de los compuestos de la invención se puede combinar con cualquier realización de otra característica de los compuestos de la invención para crear una realización adicional.

- 30 El término "halo" o "halógeno" tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

- 35 Cuando el compuesto contiene un grupo alquilo(C₁₋₄), sea solo o formando parte de un grupo mayor, por ejemplo, alcoxi(C₁₋₄), el grupo alquilo puede ser de cadena lineal, ramificada, cíclica o una combinación de los mismos. Los ejemplos de alquilo(C₁₋₄) son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo y ciclobutilo. Un ejemplo de alcoxi(C₁₋₄) es metoxi. Un ejemplo de halo-alquiloC₁₋₄ es trifluorometilo. Un ejemplo de halo-alcoxiC₁₋₄ es trifluorometoxi.

- 40 Se apreciará que para usar en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para los expertos en la técnica. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse J.Pharm.Sci. (1977) 66, p 1-19. Dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. Otras sales, por ejemplo, oxalatos o formatos, se pueden usar, por ejemplo, para aislar los compuestos de fórmula (I) y están incluidas dentro del alcance de esta invención.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido con uno o más equivalentes del ácido. La presente invención incluye en su alcance todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas.

5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en forma cristalina o no cristalina y, si es cristalina, pueden estar opcionalmente solvatados, por ejemplo, como el hidrato. Esta invención incluye en su alcance solvatos estequiométricos (por ejemplo, hidratos) así como compuestos que contienen cantidades variables del disolvente (por ejemplo, agua).

Se entenderá que la invención incluye derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) y que estos están incluidos en el alcance de la invención.

10 Tal y como se usa en la presente memoria "derivado farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier éster o sal farmacéuticamente aceptable de dicho éster de un compuesto de fórmula (I) que, tras la administración al receptor, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula (I) o un metabolito activo o resto del mismo.

15 Debe entenderse que la presente invención abarca todos los isómeros de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables, incluyendo todas las formas geométricas, tautómeras y ópticas, y mezclas de las mismas (por ejemplo, mezclas racémicas). Cuanto están presentes centros quirales adicionales en los compuestos de fórmula (I), la presente invención incluye en su alcance todos los posibles diastereoisómeros, incluyendo mezclas de los mismos. Las diferentes formas isómeras se pueden separar o resolver unas de otras por métodos convencionales, o cualquier isómero dado se puede obtener por métodos sintéticos convencionales o por síntesis estereoespecífica o asimétrica.

20 La presente invención también incluye compuestos isotópicamente marcados que son idénticos a los citados en la fórmula (I) salvo por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado más habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, yodo y cloro tales como ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I o ^{125}I .

25 Los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados antes y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se han incorporado isótopos radiactivos tales como ^3H o ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Los isótopos tritados, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones).

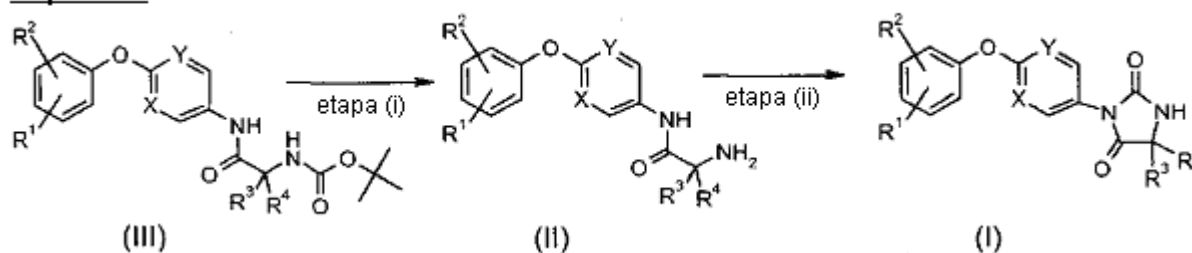
30 Puesto que los compuestos de fórmula (I) están destinados a uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno se proporciona preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos 60% puros, más adecuadamente al menos 75% puros y preferiblemente al menos 85%, en especial al menos 98% puros (los % están en peso por peso). Las preparaciones impuras de los compuestos se pueden usar para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas.

35 También se describe un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) y derivados de éstos. Los siguientes esquemas detallan algunas rutas sintéticas para los compuestos de la invención. En los siguientes esquemas, los grupos reactivos se pueden proteger con grupos protectores y desproteger de acuerdo con técnicas bien establecidas.

En general, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según técnicas de síntesis orgánica conocidas por los expertos en este campo, así como por métodos representativos expuestos en los Ejemplos.

45 Los compuestos de fórmula (I), y sales y solvatos de los mismos, se pueden preparar por los métodos generales señalados en lo sucesivo en la presente memoria. En la siguiente descripción, los grupos R_1 , R_2 , X, Y, R_3 , R_4 tienen los significados previamente definidos para los compuestos de fórmula (I) salvo que se indique otra cosa.

Esquema 1

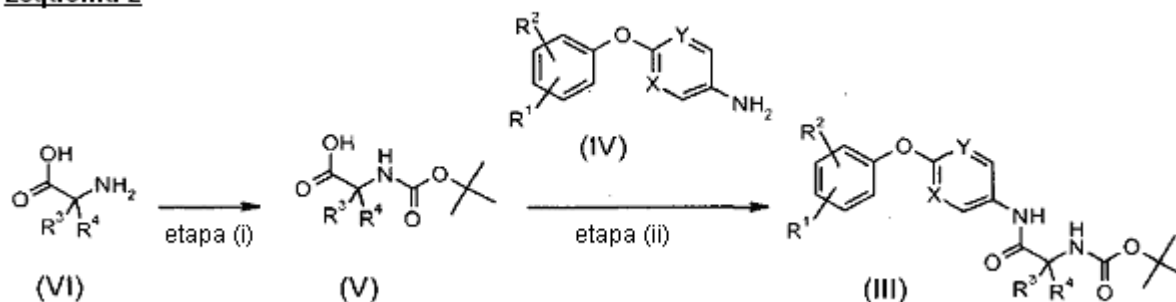


etapa (ii): Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por ciclación de los compuestos de fórmula (II) en un disolvente, por ejemplo, diclorometano con un agente de carbonilación, por ejemplo, trifosgeno, preferiblemente prediluido en el mismo disolvente y añadido en un segundo tiempo a 0°C en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina. En algunos casos, se podría usar acetato de etilo como disolvente. Opcionalmente, se puede añadir una cantidad catalítica de DMAP.

5

etapa (i): Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (III) por eliminación del grupo protector BOC en condiciones ácidas, por ejemplo, TFA en un disolvente, por ejemplo, diclorometano por ejemplo a 0°C, RT.

Esquema 2

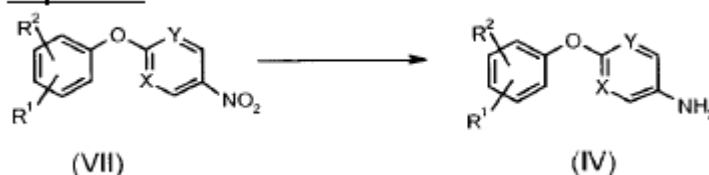


etapa (ii): Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar a partir de anilinas de fórmula (IV) y aminoácidos N-protectados de fórmula (V) por acoplamiento amídico en presencia de una base, por ejemplo, DIPEA y un agente de acoplamiento, por ejemplo, HATU, TBTU, HBTU en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida.

etapa (i): Algunos aminoácidos protegidos con Boc en N de fórmula (V) están disponibles comercialmente, por ejemplo, *N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-metilalanina, por ejemplo, en Aldrich, *N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-D-alanina, por ejemplo, en Aldrich, ácido (2*R*)-2-([(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino)butanoico, por ejemplo, en Bachem UK Ltd, *N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-D-isovalina, por ejemplo, en Nagase & Co Ltd. Los aminoácidos protegidos en N de fórmula (V) también pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VI) por ejemplo con Boc-anhídrido en presencia de una base, por ejemplo, NaHCO₃ acuoso, hidróxido de sodio acuoso en un disolvente tal como THF, metanol, dioxano. Están disponibles muchas descripciones en la bibliografía (por ejemplo, Tetrahedron, 2006, 62(42), 9966 - 9972)

20

Esquema 3



Algunas anilinas (IV) están disponibles comercialmente, por ejemplo, 4-[[3-(metiloxi)fenil]oxi]anilina, por ejemplo, en ChemBridge Corporation.

Otras anilinas pueden prepararse a partir de los compuestos nitro (VII). Las condiciones de reacción adecuadas para transformar (VII) en (IV) son, por ejemplo:

25

- reducción en presencia de Fe en polvo y cloruro de amonio en un disolvente tal como etanol o una mezcla de THF/agua con calentamiento o no

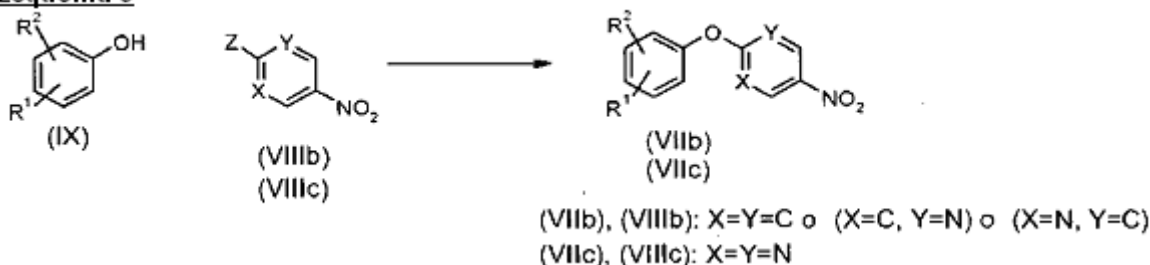
- reducción en presencia de Zn en polvo y cloruro de amonio en un disolvente tal como etanol o una mezcla de THF/agua con calentamiento o no

30 - reducción con cloruro de estaño hidrato en un disolvente tal como acetato de etilo, etanol con calentamiento, por ejemplo, a reflujo.

Esquema 4

Las anilinas de fórmula (IVa), en la que R^1 es (alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4}), R^2 es (H, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4}) y (X,Y) \neq (N,N) pueden prepararse a partir de los compuestos nitro (VIIa) con las condiciones descritas en el esquema 3 o con las condiciones siguientes:

- 5 - hidrogenación con H_2 con un catalizador tal como Pd/C en un disolvente tal como metanol, etanol, THF, una mezcla metanol/acetato de etilo con calentamiento o no
- reducción con hidrazina hidrato y una cantidad catalítica de Pd/C en un disolvente tal como etanol con calentamiento

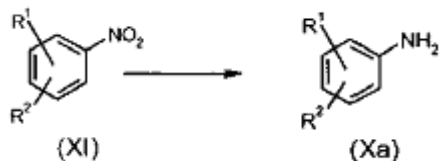
Esquema 5

- 10 Los compuestos de fórmula (VIIb) en la que X=Y=C o (X=C, Y=N) o (X=N, Y=C) pueden prepararse por sustitución aromática nucleofílica. En esta reacción se usan un derivado nitro de fórmula (VIIIb) en el que Z=F (habitualmente cuando [X=C, Y=C]) o Z=Cl (habitualmente cuando [X=N, Y=C] o [X=C, Y=N]) y un fenol de fórmula (IX) en presencia de una base en un disolvente tal como
- 15 - carbonato de potasio, por ejemplo, en N,N-dimetilformamida o en acetonitrilo con calentamiento regular o con microondas
- butóxido terciario de potasio, por ejemplo, en DMSO,
- hidruro de sodio, por ejemplo, en N,N-dimetilformamida con calentamiento regular, por ejemplo, a reflujo, o con irradiación microondas. Opcionalmente, antes de la adición del derivado nitro (VIII), el fenol (IX) puede pre-agitarse en presencia del disolvente y la base.
- 20 Los compuestos de fórmula (VIIc) en la que X=Y=N pueden prepararse por sustitución aromática nucleofílica a partir de fenol (IX) y compuesto nitro (VIIIc) en el que habitualmente Z=Cl. La base usada es, por ejemplo
- carbonato de potasio, por ejemplo, en N,N-dimetilformamida o acetonitrilo a temperatura ambiente
- trietilamina, por ejemplo, en acetonitrilo a reflujo

Esquema 6

- 25 Los fenoles de fórmula (IXa), en la que R^1 y R^2 son grupos compatibles con condiciones de nitrosación típicas, pueden prepararse usando las anilinas (X) correspondientes con nitrito de sodio en presencia de un exceso de ácido tal como ácido sulfúrico en un disolvente tal como agua, a $0^\circ C$ ó $0^\circ C - 5^\circ C$ en un primer momento y con calentamiento en un segundo momento, por ejemplo, a $40^\circ C - 90^\circ C$.

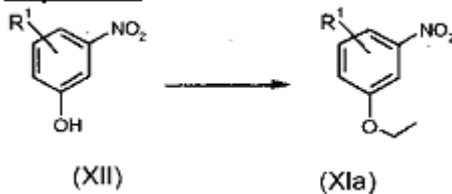
Esquema 7



Las anilinas de fórmula (Xa) (en la que R^1 y R^2 son grupos no sensibles a condiciones de nitrosación típicas) pueden prepararse a partir de los derivados nitro de fórmula (XI) (en la que R^1 y R^2 son grupos no sensibles a condiciones de nitrosación típicas) usando, por ejemplo, las condiciones de reducción habituales

- 5 - hidrogenación con H_2 en un disolvente, tal como metanol en presencia de un catalizador metálico tal como Níquel de Raney o Pd/C típicamente a temperatura ambiente.
- reducción en presencia de Fe en polvo y cloruro de amonio en un disolvente tal como una mezcla de THF agua o etanol, por ejemplo a temperatura ambiente.

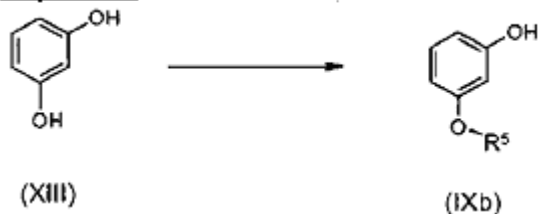
Esquema 8



- 10 Algunos derivados nitro de fórmula (XI) están disponibles comercialmente.

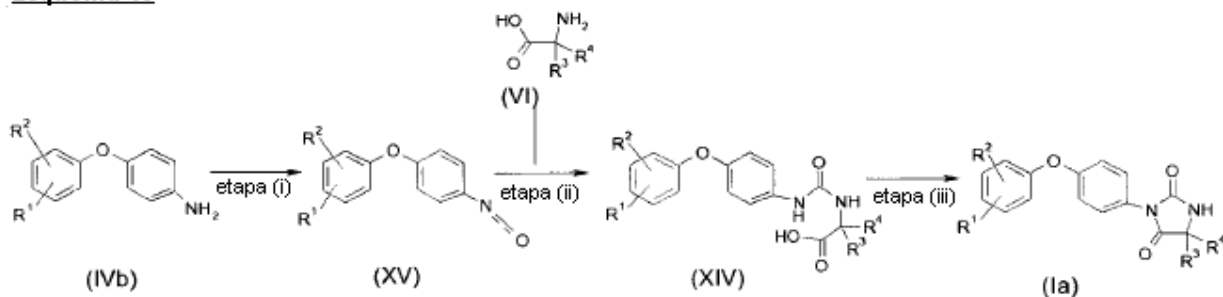
Algunos otros derivados nitro tales como el compuesto de fórmula (XIa) en la que R^2 es un grupo etoxi pueden prepararse a partir del derivado nitro-fenol correspondiente de fórmula (XII) por alquilación, por ejemplo, con yoduro de etilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio en acetona con calentamiento, por ejemplo, a reflujo.

Esquema 9



- 15 Los fenoles de fórmula (IXb), en la que R^1 es H y R^2 es un grupo alcoxi C_{1-4} (R^5 es un grupo alquilo C_{1-4}) pueden prepararse por monoalquilación a partir de los compuestos de fórmula (XIII) usando, por ejemplo, el yodo-alquilo adecuado en presencia de una base tal como hidróxido de potasio en un disolvente tal como etanol.

Esquema 10

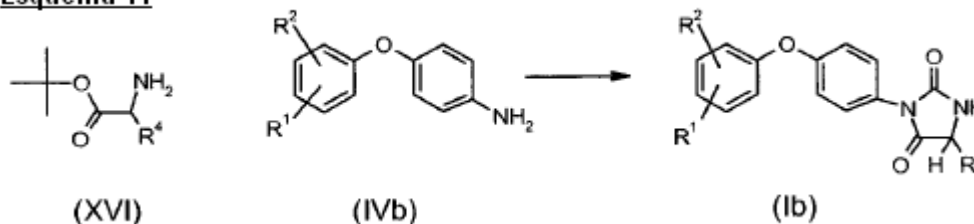


- 20 **etapa (iii):** Los compuestos de fórmula (Ia), correspondientes a los compuestos de fórmula (I) en la que $X=C$, $Y=C$ pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XIV) por calentamiento, por ejemplo, a $100^\circ C$ en HCl acuoso.

etapa (ii): Los compuestos de fórmula (XIV) pueden prepararse a partir de los isocianatos de fórmula (XV) en la que $X=C$, $Y=C$ por adición de aminoácidos de fórmula (VI) en presencia de una base, por ejemplo, DIPEA en un disolvente, por ejemplo, THF, por ejemplo, a temperatura ambiente.

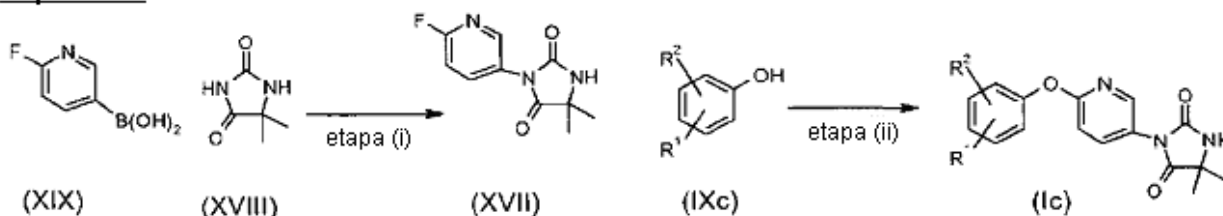
- 5 **etapa (i):** Algunos isocianatos de fórmula (XV) están disponibles comercialmente, otros pueden prepararse a partir de las anilinas de fórmula (IVb) usando trifosgeno y opcionalmente trietilamina en un disolvente tal como diclorometano a temperatura ambiente. Las anilinas (IVb) correspondientes a las anilinas de fórmula (IV) con $X=C$, $Y=C$ pueden prepararse con condiciones similares a las descritas previamente.

- 10 Opcionalmente las dos etapas (ii) y (iii) pueden llevarse a cabo en un solo recipiente; en un primer momento, una adición de isocianatos (XV) sobre aminoácidos de fórmula (VI) en presencia de una base, por ejemplo, piridina o trietilamina en un disolvente, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o una mezcla diclorometano/DMF (por ejemplo, a 35°C), después en un segundo momento adición de HCl con calentamiento (por ejemplo, a 100°C). Los isocianatos pueden prediluirse en un disolvente o no, por ejemplo, en THF.

Esquema 11

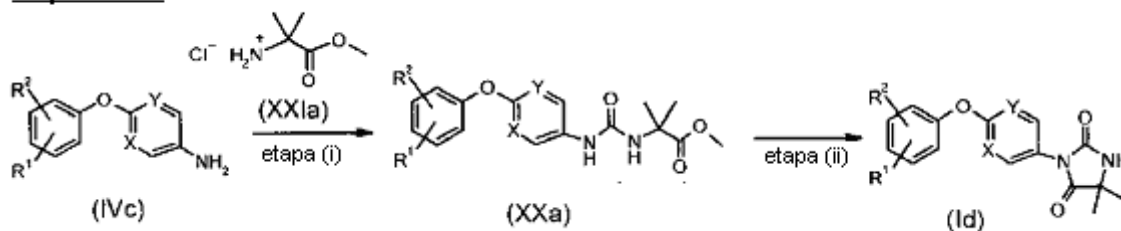
- 15 Los compuestos de fórmula (Ib) correspondientes a los compuestos de fórmula (I) en la que $X=C$, $Y=C$ y $R^3=H$ pueden prepararse a partir de anilinas (IVb) [correspondientes a las anilinas de fórmula (IV) en la que $X=C$, $Y=C$] en un protocolo con un solo recipiente.

- 20 En un primer momento, el amino éster de fórmula (XVI) puede protegerse en N por un grupo Boc por reacción con Boc-anhídrido en presencia de una base, por ejemplo, DMAP en un disolvente, por ejemplo, diclorometano. En un segundo momento, esta disolución puede hacerse reaccionar con anilinas (IVb) con calentamiento, por ejemplo, a 35°C y en un tercer momento la ciclación puede estimularse por la adición de HCl y calentamiento, por ejemplo, a 100°C.

Esquema 12

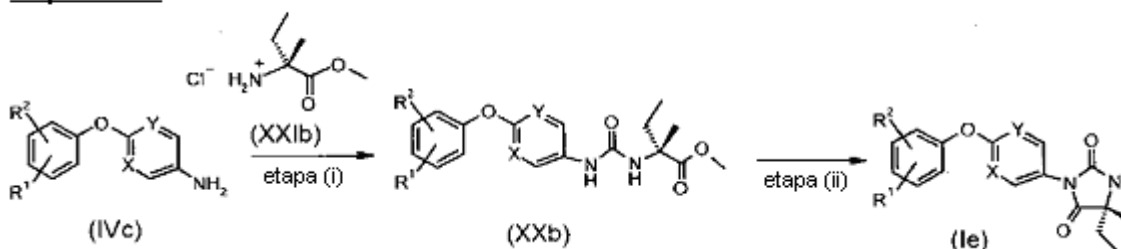
- 25 **etapa (ii):** Puede usarse una sustitución nucleofílica para preparar compuestos de fórmula (Ic) correspondientes a compuestos de fórmula (I) en la que $X=N$, $Y=C$ $R^3=R^4=Me$ y (R^1 , R^2) son combinaciones de grupos tales como, por ejemplo, (p-CN, m-iPr), (H, m-OCF₃), (p-F, m-CH₃), (p-F, o-CH₃), (p-CN, m-Cl), (p-CN, o-Et), (p-Me, m-OCF₃), (p-CN, m-OMe). Esta reacción usa el fenol correspondiente de fórmula (IXc), un compuesto fluoro de fórmula (XVII) en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio calentando, por ejemplo, a 120°C en un disolvente con alto punto de ebullición, por ejemplo, DMF.

- 30 **etapa (i):** El compuesto fluoro de fórmula (XVII) puede prepararse por N-arilación de 5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (XVIII) con el ácido arilborónico (XIX), estimulado, por ejemplo, por acetato de cobre (II) usando una base, por ejemplo, piridina y un disolvente tal como diclorometano, por ejemplo, a temperatura ambiente, abierto al aire.

Esquema 13

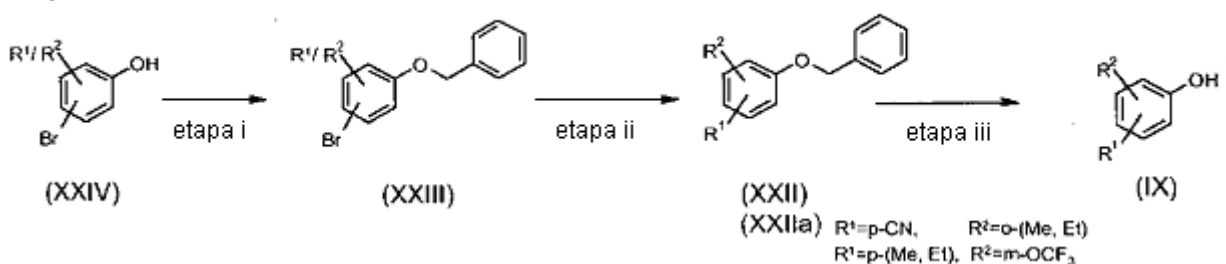
etapa (ii): Los compuestos de fórmula (Id) correspondientes a los compuestos de fórmula (I) en la que X=N, Y=C o X=C, Y=C o X=N, Y=N y R³=R⁴=Me pueden prepararse a partir de ureas de fórmula (XXa) por ciclación en presencia de una base, por ejemplo, metóxido de sodio calentando, por ejemplo, a 65°C en disolvente tal como metanol.

- 5 **etapa (i):** Las ureas de fórmula (XXa) pueden prepararse por adición de una disolución que contiene una anilina de fórmula (IVc) (correspondiente a las anilinas de fórmula IV en la que X=N, Y=C o X=C, Y=C o X=N, Y=N) y una base tal como trietilamina en un disolvente tal como EtOAc a una disolución de un agente de carbonilación tal como trifosgeno en un disolvente tal como EtOAc, por ejemplo, a 0°C, seguido de la adición de trietilamina y éster (XXIa). Opcionalmente, el éster (XXIa) puede pre-disolverse en un disolvente tal como EtOAc, añadiéndose la trietilamina a esta pre-disolución. Opcionalmente, puede añadirse algo de trietilamina adicional y éster (XXIa) o algo de trifosgeno adicional. El éster (XXIa) necesario puede prepararse a partir del aminoácido correspondiente, usando metanol, calentando la mezcla de reacción, por ejemplo, a reflujo, después de la adición de cloruro de tionilo.
- 10

Esquema 14

- 15 **etapa (ii):** Los compuestos de fórmula (Ie) correspondientes a compuestos de fórmula (I) en la que X=N, Y=C o X=C, Y=C o X=N, Y=N y R³=Me, R⁴=Et pueden prepararse a partir de ureas de fórmula (XXb) por ciclación en presencia de una base, por ejemplo, metóxido de sodio calentando, por ejemplo, a 65°C en disolvente tal como metanol.

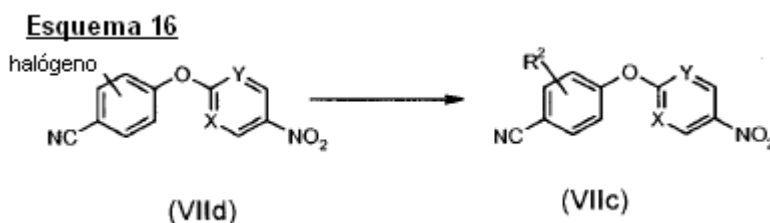
- 20 **etapa (i):** Las ureas de fórmula (XXb) pueden prepararse por adición de una disolución que contiene una anilina de fórmula (IVc) (correspondiente a las anilinas de fórmula IV en la que X=N, Y=C o X=C, Y=C o X=N, Y=N) y una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente tal como EtOAc o diclorometano a una disolución de un agente de carbonilación tal como trifosgeno en un disolvente tal como EtOAc o diclorometano, por ejemplo, a 0°C, seguido de la adición de trietilamina o diisopropiletilamina y éster (XXIb). Opcionalmente, el éster (XXIb) puede pre-disolverse en un disolvente tal como EtOAc o diclorometano, añadiéndose la trietilamina o diisopropiletilamina a esta pre-disolución. Opcionalmente, puede añadirse algo de trietilamina o diisopropiletilamina adicional y éster (XXIb) o algo de trifosgeno adicional. El éster (XXIb) necesario puede prepararse a partir del aminoácido correspondiente, usando metanol, calentando la mezcla de reacción, por ejemplo, a reflujo, después de la adición de cloruro de tionilo.
- 25

Esquema 15

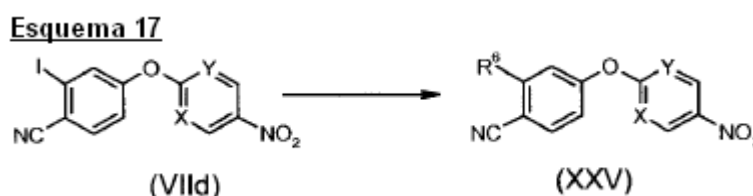
- 30 **etapa (iii):** Los fenoles de fórmula (IX) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXII) por eliminación del grupo bencilo por ejemplo en presencia de hidrógeno (por ejemplo, P= 1 atm) con un catalizador tal como Pd/C en un disolvente tal como metanol, una mezcla de acetato de etilo/etanol etc.

etapa (ii): Los compuestos de fórmula (XXIIa) correspondientes a compuestos de fórmula (XXII) en la que [R¹; R²] son por ejemplo [(p-CN; o-Me o o-Et) o (p-Me o p-Et; m-OCF₃)] pueden prepararse por acoplamiento de Negishi usando el intermedio organocinc pre-formado adecuado en disolución (por ejemplo, en THF), entonces Pd(tBu₃P)₂ y el compuesto bromo correspondiente (XXIII) en un disolvente tal como THF. El intermedio organocinc puede prepararse por adición de una disolución de dicloruro de cinc en la disolución de bromuro de alquil magnesio adecuada o por adición inversa de la disolución de bromuro de alquil magnesio en la disolución de dicloruro de cinc, por ejemplo, a -15°C, 0°C o r.t. en disolventes tales como THF, dietil éter. Una disolución del compuesto bromo (XXIII), por ejemplo, en THF puede añadirse, por ejemplo, a 0°C al intermedio organocinc o inversamente la disolución del intermedio organocinc puede añadirse a una disolución del compuesto bromo (XXIII) pre-calentada, por ejemplo, a 60°C. Opcionalmente, puede añadirse algo de Pd(tBu₃P)₂ adicional o algo de intermedio organocinc pre-formado adicional.

etapa (i): El compuesto bromo de fórmula (XXIII) puede prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXIV) por bencilación con haluro de bencilo, por ejemplo, bromuro de bencilo en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, en un disolvente tal como acetona calentando, por ejemplo, a 50°C.



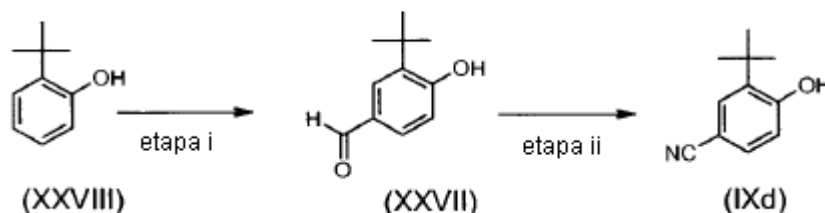
Los compuestos de fórmula (VIIc) [correspondientes a compuestos de fórmula (VII) en la que X=N, Y=C o X=N, Y=N, R¹=CN y R²= *meta*- u *orto*- (Me, Et o ciclopropilo)] pueden prepararse por acoplamiento de Negishi usando el intermedio organocinc pre-formado adecuado en disolución (por ejemplo, en THF), entonces Pd(tBu₃P)₂ y los compuestos halo correspondientes (VIIId) [correspondientes a compuestos de fórmula (VII) en la que R¹=CN y R²= *meta*- u *orto*-halógeno tal como bromo y yodo] en un disolvente tal como THF. El intermedio organocinc puede prepararse por adición de una disolución de dicloruro de cinc en la disolución de bromuro de alquil magnesio adecuada o por adición inversa de la disolución de bromuro de alquil magnesio en la disolución de dicloruro de cinc, por ejemplo, a -15°C, 0°C o temperatura ambiente en disolventes tales como THF, dietil éter. Una disolución del compuesto halo (VIIId), por ejemplo, en THF puede añadirse, por ejemplo, a 0°C al intermedio organocinc o inversamente la disolución del intermedio organocinc puede añadirse a una disolución del compuesto halo (VIIId) pre-calentada, por ejemplo, a 60°C. Opcionalmente, puede añadirse algo de Pd(tBu₃P)₂ adicional o algo de intermedio organocinc pre-formado adicional.



Los compuestos de fórmula (XXV) en la que X=N, Y=C, R¹= *para*-CN y R⁵= *meta*-(ciclopropilo), *meta*-isopropenilo] pueden prepararse por acoplamiento de Suzuki usando el ácido borónico o éster borónico correspondiente, una base tal como trifosfato de potasio, un sistema que contiene un catalizador de paladio y un ligando tal como (Pd(OAc)₂ / PCy₃) o (Pd(tBu₃P)₂, en un disolvente tal como DMF, una mezcla (tolueno/agua) etc calentando, por ejemplo, a 110°C opcionalmente con irradiación microondas.

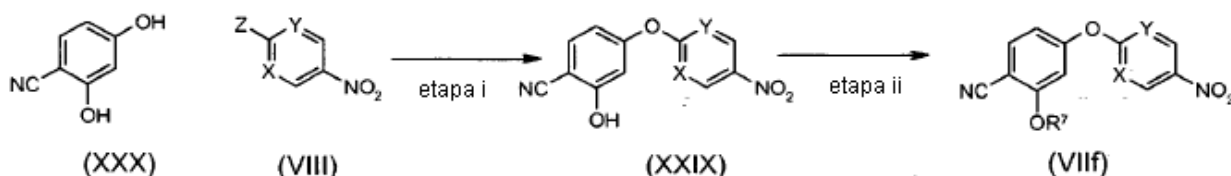


El fenol de fórmula (IXc) [correspondiente a compuesto de fórmula (IX) en la que R¹= *para*-CN y R⁶= *meta*-I u *orto*-Me] puede prepararse a partir de fluoroaromáticos de fórmula (XXVI), usando trimetilsilanolato de potasio calentando, por ejemplo, a una temperatura que varía de r.t. a 70°C en un disolvente tal como acetonitrilo.

Esquema 19

etapa ii: El fenol de fórmula (IXd) [correspondiente a compuesto de fórmula (IX) en la que $R^1 = \text{para-CN}$ y $R^2 = \text{orto-tBu}$] puede prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXVII) usando hidrocloreto de hidroxilamina en ácido acético, calentando, por ejemplo, a reflujo.

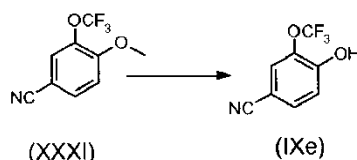
- 5 **etapa i:** El compuesto de fórmula (XXVII) puede prepararse por una formilación de Reimer-Tiemann empezando a partir del compuesto de fórmula (XXVIII) en un disolvente tal como una mezcla MeOH/agua, usando una base hidróxido tal como hidróxido de sodio en agua, calentando, por ejemplo, a 60°C y añadiendo cloroformo.

Esquema 20

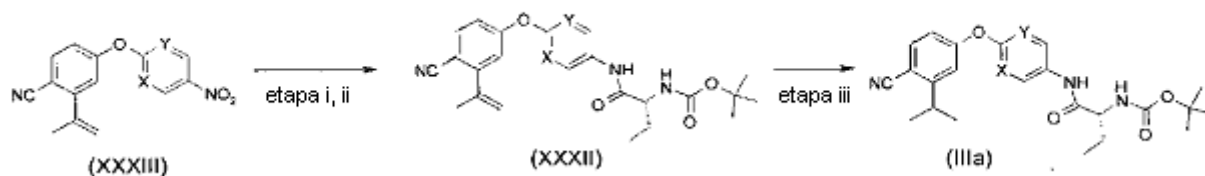
- 10 **etapa ii:** Los compuestos de fórmula (VIIf) [correspondientes a compuestos de fórmula (VII) en la que $X=C$, $Y=N$ o $X=C$, $Y=C$ y $R^1 = \text{para-CN}$ y $R^2 = \text{OR}^7$ con $R^7 = \text{alquiloC}_{1-4}$] pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXIX) usando como agente alquilante un derivado halo adecuado, una base tal como carbonato de potasio en un disolvente tal como DMF, por ejemplo, a temperatura que varía de r.t. a 60°

etapa i: Los compuestos de fórmula (XXIX) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXX) y electrófilos (VIII), en la que $Z = F$ o Cl de una manera similar a la descrita en el esquema 5.

- 15 **Esquema 21**

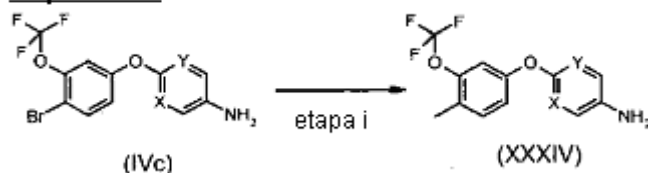


El fenol de fórmula (IXe) puede prepararse a partir del compuesto de fórmula (XXXI), usando un agente desmetilante tal como BBr_3 , en un disolvente tal como diclorometano o dicloroetano a una temperatura adecuada que varía de r.t. a 100°C opcionalmente con irradiación microondas.

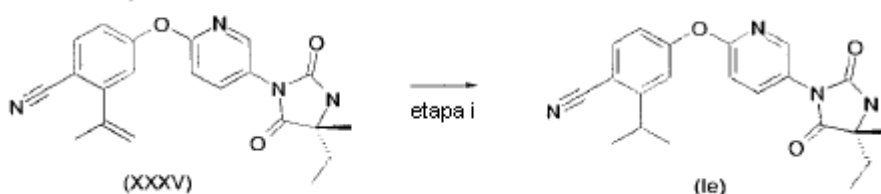
Esquema 22

- 20 **etapa iii:** Los compuestos de fórmula (IIIa) [correspondiente a compuestos de fórmula (III) en la que $X=C$, $Y=N$ y $R^1 = \text{para-CN}$ y $R^2 = \text{iPr}$] pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXXII) por reducción con hidrógeno ($P = 1$ atm) en presencia de un catalizador tal como Pd/C, en un disolvente tal como metanol.

- 25 **etapa ii, i:** Los compuestos de fórmula (XXXII) pueden prepararse en 2 etapas a partir de compuestos nitró de fórmula (XXXIII) usando una manera similar a la descrita en los esquemas 3, 2 (por ejemplo, reducción con Fe/cloruro de amonio y acoplamiento).

Esquema 23

etapa i: Los compuestos de fórmula (XXXIV) en la que X=N, Y=N pueden prepararse por acoplamiento de Suzuki usando el ácido metil borónico, una base tal como trifosfato de potasio, un sistema que contiene un catalizador de paladio y un ligando tal como $(\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{PCy}_3)$ o $(\text{Pd}(\text{tBu}_3)_2)$ en un disolvente tal como DMF calentando, por ejemplo a 110°C opcionalmente con irradiación microondas.

Esquema 24

etapa i: Los compuestos de fórmula (Ie) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXXV) por reducción con hidrógeno ($P = 1 \text{ atm}$) en presencia de un catalizador tal como Pd/C, en un disolvente tal como metanol.

10 La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos para usar en terapia.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno donde se requiere un modulador de los canales Kv3.1 o Kv3.2 o Kv3.1 y Kv3.2. Tal y como se usa en la presente memoria, un modulador de Kv3.1 o Kv3.2 o Kv 3.1 y Kv3.2 es un compuesto que altera las propiedades de estos canales, sea de forma positiva o negativa.

15 Las enfermedades o afecciones que se pueden mediar por modulación de los canales Kv3.1 y/o Kv3.1 se pueden seleccionar de la siguiente lista. Los números entre paréntesis después de las enfermedades citadas a continuación, se refieren al código de clasificación en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales ("Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders"), 4ª edición, publicado por la Asociación de psiquiatría americana (American Psychiatric Association) (DSM-IV) y/o la Clasificación internacional de enfermedades, 10ª edición (ICD-10).

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de trastornos de depresión y del estado de ánimo, que incluyen episodio de depresión mayor, episodio maniaco, episodio mixto y episodio hipomaniaco; trastornos depresivos que incluyen trastorno depresivo mayor, trastorno distímico (300.4), trastorno depresivo no especificado de otra manera (311); trastornos bipolares que incluyen trastorno bipolar I, trastorno bipolar II (episodios depresivos mayores recurrentes con episodios hipomaniacos) (296.89), trastorno ciclotímico (301.13) y trastorno bipolar no especificado de otra manera (296.80); otros trastornos del estado de ánimo incluyendo trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general (293.83) (que incluye los subtipos con síntomas depresivos, con episodio similar al depresivo mayor, con síntomas maníacos y con síntomas mixtos), trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias (que incluye los subtipos con síntomas depresivos, con síntomas maníacos y con síntomas mixtos) y trastorno del estado de ánimo no especificado de otra manera (296.90); trastorno afectivo estacional.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de la esquizofrenia que incluye los subtipos de tipo paranoide (295.30), de tipo desorganizado (295.10), de tipo catatónico (295.20), de tipo no diferenciado (295.90) y de tipo residual (295.60); trastorno esquizofreniforme (295.40); trastorno esquizoafectivo (295.70) que incluye los subtipos de tipo bipolar y de tipo depresivo; trastorno delirante (297.1) que incluye los subtipos de tipo erotomaniaco, de tipo delirio de grandeza, celotipia, de tipo persecutorio, de tipo somático, de tipo mixto y de tipo no especificado; trastorno psicótico breve (298.8); trastorno psicótico compartido (297.3); trastorno psicótico debido a una afección médica generalizada que incluye los subtipos con delirios y con alucinaciones; trastorno psicótico inducido por sustancias, que incluye los subtipos con delirios (293.81) y con alucinaciones (293.82); y trastorno psicótico no especificado de otra manera (298.9).

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de trastornos de ansiedad que incluyen crisis de angustia; trastorno de angustia que incluye trastorno de angustia sin agorafobia (300.01) y trastorno de angustia con agorafobia (300.21); agorafobia; agorafobia sin antecedentes de trastorno de angustia (300.22), fobia específica (300.29, anteriormente fobia simple) que incluye los subtipos de tipo animal, de tipo ambiental, de tipo sangre-inyecciones-daño, de tipo situacional y otros tipos), fobia social (trastorno de ansiedad social (300.23), trastorno obsesivo-compulsivo (300.3), trastorno por estrés postraumático (309.81), trastorno por estrés agudo (308.3), trastorno de ansiedad generalizada (300.02), trastorno de ansiedad debido a afección médica general (293.84), trastorno de ansiedad inducido por sustancias, trastorno de ansiedad por separación (309.21), trastorno de adaptación con ansiedad (309.24) y trastorno de ansiedad no especificado de otra manera (300.00).

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de trastornos relacionados con sustancias que incluye trastornos por uso de sustancias tales como dependencia de sustancias, deseo de consumo de sustancias y abuso de sustancias; trastornos inducidos por sustancias tales como intoxicación por sustancias, abstinencia de sustancias, delirio inducido por sustancias, demencia persistente inducida por sustancias, trastorno amnésico persistente inducido por sustancias, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, disfunción sexual inducida por sustancias, trastorno del sueño inducido por sustancias y trastorno con percepción alucinógena persistente (escenas retrospectivas); trastornos relacionados con el alcohol tales como dependencia del alcohol (303.90), abuso de alcohol (305.00), intoxicación por alcohol (303.00), abstinencia del alcohol (291.81), delirio por intoxicación por alcohol, delirio por abstinencia de alcohol, demencia persistente inducida por el alcohol, trastorno amnésico persistente inducido por alcohol, trastorno psicótico inducido por el alcohol, trastorno del estado de ánimo inducido por el alcohol, trastorno del estado de ansiedad inducido por el alcohol, disfunción sexual inducida por el alcohol, trastorno de sueño inducido por el alcohol y trastorno relacionado con el alcohol no especificado de otra manera (291.9); trastornos relacionados con las anfetaminas (o sustancias similares a anfetaminas) tales como la dependencia de anfetaminas (304.40), adicción a las anfetaminas (305.70), intoxicación por anfetaminas (292.89), abstinencia de anfetaminas (292.0), delirio por intoxicación de anfetaminas, trastorno psicótico inducido por anfetaminas, trastorno del estado de ánimo inducido por anfetaminas, trastorno de ansiedad inducido por anfetaminas, disfunción sexual inducida por anfetaminas, trastorno del sueño inducido por anfetaminas y trastorno no especificado relacionado con las anfetaminas (292.9); trastornos relacionados con la cafeína tales como la intoxicación por cafeína (305.90), trastorno de ansiedad inducido por cafeína, trastorno del sueño inducido por cafeína y trastorno no especificado relacionado con la cafeína (292.9); trastornos relacionados con cannabis, tales como la dependencia de cannabis (304.30), abuso de cannabis (305.20), intoxicación por cannabis (292.89), delirio por intoxicación por cannabis, trastorno psicótico inducido por cannabis, trastorno de ansiedad inducido por cannabis y trastorno relacionado con cannabis no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con cocaína, tales como la dependencia de cocaína (304.20), abuso de cocaína (305.60), intoxicación por cocaína (292.89), abstinencia de cocaína (292.0), delirio por intoxicación por cocaína, trastorno psicótico inducido por cocaína, trastorno del estado emocional inducido por cocaína, trastorno de ansiedad inducido por cocaína, disfunción sexual inducida por cocaína, trastorno del sueño inducido por cocaína y trastorno relacionado con la cocaína no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con alucinógenos, tales como la dependencia de alucinógenos (304.50), abuso de alucinógenos (305.30), intoxicación por alucinógenos (292.89), trastorno alucinógeno con percepción persistente (escenas retrospectivas) (292.89), delirio por intoxicación con alucinógenos, trastorno psicótico inducido por alucinógenos, trastorno del estado de ánimo inducido por alucinógenos, trastorno de ansiedad inducido por consumo de alucinógenos y trastorno relacionado con alucinógenos no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con inhalantes tales como la dependencia de inhalantes (304.60), abuso de inhalantes (305.90), intoxicación por inhalantes (292.89), delirio por intoxicación por inhalantes, demencia persistente inducida por inhalantes, trastorno psicótico inducido por inhalantes, trastorno del estado de ánimo inducido por inhalantes, trastorno de ansiedad inducido por inhalantes y trastorno relacionado con inhalantes no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la nicotina tales como la dependencia de nicotina (305.1), abstinencia de nicotina (292.0) y trastorno relacionado con la nicotina no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con opiáceos, tales como la dependencia de opiáceos (304.00), abuso de opiáceos (305.50), intoxicación por opiáceos (292.89), abstinencia de opiáceos (292.0), delirio por intoxicación por opiáceos, trastorno psicótico inducido por opiáceos, trastorno del estado de ánimo inducido por opiáceos, disfunción sexual inducida por opiáceos, trastorno del sueño inducido por opiáceos y trastorno relacionado con opiáceos no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la fenciclidina (o análogos de fenciclidina) tales como dependencia de fenciclidina (304.60), abuso de fenciclidina (305.90), intoxicación por fenciclidina (292.89), delirio por intoxicación por fenciclidina, trastorno psicótico inducido por fenciclidina, trastorno del estado de ánimo inducido por fenciclidina, trastorno de ansiedad inducido por fenciclidina y trastorno relacionado con fenciclidina no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, tales como la dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (304.10), abuso de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (305.40), intoxicación por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.0), delirio por intoxicación por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, delirio por abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, demencia persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno amnésico persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno psicótico inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del estado de ánimo inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno de ansiedad inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, disfunción sexual inducida por sedantes, hipnóticos o

ansiolíticos, trastorno del sueño inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, y trastorno relacionado con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos no especificado de otra manera (292.9); trastorno relacionado con varias sustancias tal como la dependencia de varias sustancias (304.80); y trastornos relacionados con otras sustancias (o desconocidas) tales como esteroides anabolizantes, inhalantes de nitrato y óxido nitroso.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de la potenciación de la cognición que incluye el tratamiento del deterioro cognitivo en otras enfermedades tales como la esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, otros trastornos psiquiátricos y afecciones psicóticas, asociadas con el deterioro cognitivo, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de trastornos del sueño que incluyen trastornos primarios del sueño tales como disomnias tales como insomnio primario (307.42), hipersomnia primaria (307.44), narcolepsia (347), trastornos del sueño relacionado con la respiración (780.59), trastorno del ritmo circadiano (307.45) y disomnia no especificada de otra manera (307.47); trastornos primarios del sueño tales como parasomnias tales como trastorno de pesadillas (307.47), trastorno de terrores nocturnos (307.46), trastorno de sonambulismo (307.46) y parasomnia no especificada de otra manera (307.47); trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental tal como insomnio relacionado con otro trastorno mental (307.42) e hipersomnia relacionada con otro trastorno mental (307.44); trastornos del sueño debidos a una afección médica general, en particular alteraciones del sueño asociadas con trastornos neurológicos, dolor neuropático, síndrome de piernas inquietas, enfermedades cardíacas y pulmonares; y trastorno del sueño inducido por sustancias que incluye los subtipos de tipo insomnio, tipo hipersomnia, tipo parasomnia y tipo mixto; apnea del sueño y síndrome de jet-lag:

- 20 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de trastornos de la conducta alimentaria tales como la anorexia nerviosa (307.1) que incluye los subtipos de tipo restrictivo y de tipo compulsivo/purgativo; bulimia nerviosa (307.51) que incluye los subtipos de tipo purgativo y de tipo no purgativo; obesidad; trastorno de alimentación compulsiva; trastorno por atracón; y trastorno de alimentación no especificado de otra manera (307.50):

- 25 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de trastornos del espectro del autismo que incluyen el trastorno autista (299.00), trastorno de Asperger (299.80), trastorno de Rett (299.80), trastorno desintegrativo infantil (299.10) y trastorno generalizado del desarrollo no especificado de otra manera (299.80, que incluye autismo atípico).

- 30 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis del trastorno por déficit de atención con hiperactividad que incluye los subtipos de trastorno por déficit de atención con hiperactividad de tipo combinado (314.01), trastorno por déficit de atención con hiperactividad de tipo con predominio del déficit de atención (314.00), trastorno por déficit de atención con hiperactividad de tipo con predominio hiperactivo-impulsivo (314.01) y trastorno por déficit de atención con hiperactividad no especificado de otra manera (314.9); trastorno hiperkinético; trastornos de comportamiento perturbador tales como trastorno de comportamiento que incluye los subtipos de tipo de inicio en la infancia (321.81), de tipo de inicio en la adolescencia (312.82) y de inicio no especificado (312.89), trastorno negativista desafiante (313.81) y trastorno de comportamiento perturbador no especificado de otra manera; y trastornos de tics y trastorno de la Tourette (307.23):

- 40 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de trastornos de la personalidad que incluyen los subtipos de trastorno paranoide de la personalidad (301.0), trastorno esquizoide de la personalidad (301.20), trastorno esquizotípico de la personalidad (301.22), trastorno antisocial de la personalidad (301.7), trastorno límite de la personalidad (301.83), trastorno histriónico de la personalidad (301.50), trastorno narcisista de la personalidad (301.81), trastorno de la personalidad por evitación (301.82), trastorno de la personalidad por dependencia (301.6), trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad (301.4) y trastorno de la personalidad no especificado de otra manera (301.9).

- 50 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de disfunciones sexuales que incluyen trastornos del deseo sexual tales como trastorno del deseo sexual hipoactivo (302.71), y trastorno por aversión al sexo (302.79); trastornos de la excitación sexual tales como trastorno de excitación sexual en la mujer (302.72) y trastorno de la erección en el varón (302.72); trastornos orgásmicos tales como trastorno orgásmico femenino (302.73), trastorno orgásmico masculino (302.74) y eyaculación precoz (302.75); trastorno sexual por dolor tales como dispareunia (302.76) y vaginismo (306.51); disfunción sexual no especificada de otra manera (302.70); parafilias tales como exhibicionismo (302.4), fetichismo (302.81), frotteurismo (302.89), pedofilia (302.2), masoquismo sexual (302.83), sadismo sexual (302.84), fetichismo transvestista (302.3), voyeurismo (302.82) y parafilia no especificada de otra forma (302.9); trastornos de la identidad sexual tales como trastorno de la identidad sexual en niños (302.6) y trastorno de la identidad sexual en adolescentes o adultos (302.85); y trastorno sexual no especificado de otra forma (302.9).

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de trastorno del control de los impulsos incluyendo: trastorno explosivo intermitente (312.34), cleptomanía (312.32), juego patológico (312.31), piromanía (312.33), tricotilomanía (312.39), trastornos del control de los

impulsos no especificados de otra manera (312.3), atracón, compras compulsivas, comportamiento sexual compulsivo y acumulación compulsiva.

5 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de trastornos del oído que incluyen neuropatía auditiva, trastorno del procesamiento auditivo, hipoacusia que incluye hipoacusia súbita, hipoacusia inducida por ruido, hipoacusia inducida por sustancias, e hipoacusia en adultos mayores de 60 (presbiacusia), y acúfenos.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de la enfermedad de Ménière, trastornos del equilibrio, y trastornos del oído interno.

10 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de la hiperacusia y alteraciones de la percepción de intensidad sonora, que incluye el síndrome del cromosoma X frágil y autismo.

15 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de la epilepsia, (que incluye, pero no se limita a epilepsias relacionadas con la localización, epilepsias generalizadas, epilepsias con crisis tanto generalizadas como locales), crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut, crisis como complicación de una enfermedad o afección (tales como crisis asociadas con encefalopatía, fenilcetonuria, enfermedad de Gaucher juvenil, epilepsia mioclónica progresiva de Lundborg, accidente cerebrovascular, traumatismo craneal, estrés, cambios hormonales, consumo de drogas o abstinencia, consumo de alcohol o abstinencia, falta de sueño, fiebre, infección, y similares), temblor esencial, síndrome de piernas inquietas, crisis parciales y generalizadas (que incluyen crisis tónicas, clónicas, tónico-clónicas, atónicas, mioclónicas, de ausencia), crisis generalizadas secundarias, epilepsia del lóbulo temporal, epilepsias de ausencia (que incluyen de la infancia, juvenil, mioclónica, fotoinducida e inducida con patrón), encefalopatías epilépticas graves (que incluyen relacionadas con hipoxia y síndrome de Rasmussen), convulsiones febriles, epilepsia parcial continua, epilepsia mioclónica progresiva (que incluye la enfermedad Unverricht-Lundborg y la enfermedad de Lafora), crisis/epilepsia posttraumáticas incluidos los relacionados con lesiones en la cabeza, epilepsias reflejas simples (que incluyen fotosensible, somatosensorial y propioceptiva, audiogénico y vestibular), trastornos metabólicos comúnmente asociados con la epilepsia como la epilepsia dependiente de piridoxina, enfermedad de Menkes del rizado el pelo, enfermedad de Krabbe, epilepsia debida al abuso de alcohol y drogas (por ejemplo, la cocaína), malformaciones corticales asociadas con la epilepsia (por ejemplo, síndrome de doble corteza o heterotopía subcortical en banda), anomalías cromosómicas asociadas con crisis o epilepsia tales como monosomía parcial (15Q) /síndrome de Angelman) y similares.

30

En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para el tratamiento o profilaxis de depresión y trastornos del estado de ánimo, trastornos auditivos, esquizofrenia, trastornos de abuso de sustancias, trastornos del sueño o epilepsia.

35 En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para el tratamiento o profilaxis de trastorno bipolar o manía.

El término "tratamiento" o "tratar" tal y como se usa en la presente memoria incluye el control, mitigación, reducción o modulación del estado patológico o sus síntomas.

40 El término "profilaxis" se usa en la presente memoria para indicar la prevención de síntomas de una enfermedad o trastorno en un sujeto o la prevención de la reaparición de síntomas de una enfermedad o trastorno en un sujeto aquejado, y no se limita a la prevención completa de una afección.

También se describe un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno donde se requiere un modulador de Kv3, por ejemplo, aquellas enfermedades y trastornos mencionados en lo que antecede, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

45 La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, para usar en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno donde se requiere un modulador de Kv3, por ejemplo, las enfermedades y trastornos mencionados en lo que antecede.

50 La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno donde se requiere un modulador de Kv3, por ejemplo, las enfermedades y trastornos mencionados en lo que antecede.

También se describe un método para tratar la depresión y trastornos del estado de ánimo, esquizofrenia, trastornos de abuso de sustancias, trastornos del sueño o epilepsia, por ejemplo, para las indicaciones mencionadas en lo que antecede, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de un modulador de KV3 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Para usar en terapia, los compuestos de la invención normalmente se administran como una composición farmacéutica. La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar por cualquier método conveniente, por ejemplo, por administración oral, parenteral, bucal, sublingual, nasal, rectal o transdérmica, y las composiciones farmacéuticas adaptadas en consecuencia.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables que son activos cuando se administran por vía oral, se pueden formular como líquidos o sólidos, por ejemplo, como jarabes, suspensiones, emulsiones, comprimidos, cápsulas o pastillas.

10 Una formulación líquida en general consistirá en una suspensión o disolución del ingrediente activo en un vehículo o vehículos líquidos adecuados, por ejemplo, un disolvente acuoso tal como agua, etanol o glicerina, o un disolvente no acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación también puede contener un agente de suspensión, conservante, saporífero y/o agente colorante.

15 Una composición en forma de un comprimido se puede preparar usando cualquier o cualesquiera vehículos farmacéuticos adecuados usados para preparar formulaciones sólidas, tales como estearato magnésico, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

20 Una composición en forma de una cápsula se puede preparar usando procedimientos de encapsulación rutinarios, por ejemplo, se pueden preparar gránulos que contienen el ingrediente activo usando vehículos convencionales y después llenar la cápsula de gelatina dura; alternativamente, se puede preparar una dispersión o suspensión usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticos adecuados, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y después llenar con la dispersión o suspensión una cápsula de gelatina blanda.

25 Las composiciones parenterales típicas consisten en una disolución o suspensión del ingrediente activo en un vehículo acuoso estéril o aceite aceptable por vía parenteral, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuate o aceite de sésamo. Alternativamente, la disolución se puede liofilizar y después reconstituir con un disolvente adecuado, justo antes de la administración.

30 Las composiciones para administración nasal se pueden formular convenientemente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones en aerosol comprenden típicamente una disolución o suspensión fina del ingrediente activo en un disolvente acuoso o no acuoso, farmacéuticamente aceptable, y normalmente se presentan en cantidades individuales o múltiples dosis, en forma estéril en un envase herméticamente cerrado que puede tener forma de un cartucho o recarga para usar con un dispositivo de atomización. Alternativamente, el envase herméticamente cerrado puede ser un dispositivo de dispensación desechable tal como un inhalador nasal de una sola dosis, o un dispensador de aerosol provisto de una válvula dosificadora. Cuando la forma farmacéutica comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propulsor que puede ser un gas comprimido, por ejemplo, aire, o un propulsor orgánico tal como fluoroclorohidrocarbano o hidrofluorcarbano. Las formas farmacéuticas de aerosol también pueden tener forma de atomizadores de bomba.

35 Las composiciones adecuadas para la administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, pastillas para chupar y pastillas donde el principio activo está formulado con un vehículo tal como azúcar o goma arábiga, tragacanto o gelatina y glicerina.

40 Las composiciones para la administración rectal están convenientemente en forma de supositorios que contienen una base de supositorio convencional tal como manteca de cacao.

Las composiciones adecuadas para la administración transdérmica incluyen pomadas, geles y parches.

En una realización, la composición está en forma de dosis unitaria tal como un comprimido, cápsula o ampolla.

45 La composición puede contener de 0,1% a 100% en peso, por ejemplo de 10 a 60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. La composición puede contener de 0% a 99% en peso, por ejemplo de 40% a 90% en peso, del vehículo, dependiendo del método de administración. La composición puede contener de 0,05 mg a 1.000 mg, por ejemplo de 1,0 mg a 500 mg, del material activo, dependiendo del método de administración. La composición puede contener de 50 mg a 1.000 mg, por ejemplo de 100 mg a 400 mg, del vehículo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto usada en el tratamiento de los trastornos mencionados antes, variará de la forma habitual con la gravedad de los trastornos, el peso del que lo padece y otros factores similares. Sin embargo, como guía general, las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 50 0,05 a 1.000 mg, más adecuadamente de 1,0 a 500 mg, y dichas dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo dos o tres veces al día. Dicha terapia se puede prolongar durante una serie de semanas o meses.

55 La invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable de éste junto con un agente o agentes terapéuticos adicionales.

Quando los compuestos se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos se pueden administrar de forma secuencial o simultánea por cualquier ruta conveniente.

5 Las combinaciones mencionadas antes se pueden presentar de forma conveniente para usar en la forma de una formulación farmacéutica y por lo tanto las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido antes junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de dichas combinaciones se pueden administrar de forma secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

10 Cuando un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable de éste, se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de aquella cuando el compuesto se usa solo. Las dosis adecuadas serán fácilmente apreciadas por los expertos en la técnica.

15 Una composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar mediante mezcla, adecuadamente a temperatura ambiente y presión atmosférica, normalmente está adaptada para la administración oral, parenteral o rectal y, como tal, puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas, polvos reconstituibles, disoluciones o suspensiones inyectables o infundibles o supositorios. En general se prefieren las composiciones administrables por vía oral.

También se describen moduladores de Kv3, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento o profilaxis de la depresión y trastornos del estado de ánimo, trastornos auditivos, esquizofrenia, trastornos de abuso de sustancias, trastornos del sueño o epilepsia.

20 En particular, los moduladores de Kv3 o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser particularmente útiles en el tratamiento o profilaxis de la depresión y trastornos del estado de ánimo, que incluyen episodio de depresión mayor, episodio maniaco, episodio mixto y episodio hipomaniaco; trastornos depresivos que incluyen trastorno depresivo mayor, trastorno distímico (300.4), trastorno depresivo no especificado de otra manera (311); trastornos bipolares que incluyen trastorno bipolar I, trastorno bipolar II (episodios depresivos mayores recurrentes con episodios hipomaniacos) (296.89), trastorno ciclotímico (301.13) y trastorno bipolar no especificado de otra manera (296.80); otros trastornos del estado de ánimo incluyendo trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general (293.83) (que incluye los subtipos con síntomas depresivos, con episodio similar al depresivo mayor, con síntomas maniacos y con síntomas mixtos), trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias (que incluye los subtipos con síntomas depresivos, con síntomas maniacos y con síntomas mixtos) y trastorno del estado de ánimo no especificado de otra manera (296.90), trastorno afectivo estacional

También se describe un método para tratar la depresión y trastornos del estado de ánimo, trastornos auditivos, esquizofrenia, trastornos de abuso de sustancias, trastornos del sueño o epilepsia, incluyendo, por ejemplo, los trastornos mencionados en lo que antecede, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de un modulador de KV3 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

35 También se describe un modulador de Kv3, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, para usar en el tratamiento o profilaxis de la depresión y trastornos del estado de ánimo, trastornos auditivos, esquizofrenia, trastornos de abuso de sustancias, trastornos del sueño o epilepsia, que incluyen, por ejemplo, los trastornos mencionados en lo que antecede.

40 También se describe el uso de un modulador de Kv3, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la depresión y trastornos del estado de ánimo, trastornos auditivos, esquizofrenia, trastornos de abuso de sustancias, trastornos del sueño o epilepsia, que incluye, por ejemplo, los trastornos mencionados en lo que antecede.

45 Para usar en terapia, los moduladores de Kv3 normalmente se administran como una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición que comprende un modulador de Kv3 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de dichas composiciones y métodos de administración de las mismas, composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, se han descrito en lo que antecede. Dichas composiciones y métodos de administración también se pueden usar para otros moduladores de Kv3 o sales farmacéuticamente aceptables de éstos, en el tratamiento de la depresión y trastornos del estado de ánimo, trastornos auditivos, esquizofrenia, trastornos de abuso de sustancias, trastornos del sueño o epilepsia, que incluyen, por ejemplo, los trastornos mencionados en lo que antecede

Descripción breve de los dibujos

La presente invención se ilustra, solo a modo de ejemplo, con referencia a las siguientes figuras en las que:

55 Figura 1a corrientes de hKv3.2 registradas usando el ensayo descrito en el Ejemplo 89. Los datos mostrados son las corrientes individuales a lo largo del periodo del paso de voltaje despolarizante a -15 mV registradas de 4 células diferentes en dos concentraciones del compuesto del Ejemplo 19. Los datos se ajustan por una sola curva exponencial (líneas negras) usando el procedimiento de ajuste de Prism versión 5 (Graphpad Software Inc).

Figura 1b corrientes de hKv3.2 registradas usando el ensayo descrito en el Ejemplo 89. Los datos mostrados son las corrientes individuales a lo largo del periodo del paso de voltaje despolarizante a -15 mV registradas de 2 células diferentes en dos concentraciones del compuesto del Ejemplo 71. Los datos se ajustan por una sola curva exponencial (líneas negras) usando el procedimiento de ajuste de Prism versión 5 (Graphpad Software Inc).

5 Figura 2 Registros hechos de interneuronas identificadas de "disparo rápido" en la corteza somatosensorial del ratón.

Figura 3 Frecuencia de los potenciales de acción registrados de las interneuronas positivas para parvalbúmina en la corteza somatosensorial de ratón, provocado por pasos de corrientes despolarizantes.

10 Figura 4 La semianchura de los potenciales de acción provocados a partir de interneuronas positivas para parvalbúmina en la corteza somatosensorial de ratón

Figura 5 Corrientes de potasio activadas por alto voltaje registradas de neuronas MNTB identificadas visualmente en el ratón, in vitro

Parte experimental

15 La invención se ilustra por los compuestos descritos a continuación. En los procedimientos que siguen, después de cada material de partida, se proporciona típicamente una referencia a una descripción. Esto se proporciona simplemente para asistencia al químico experto. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir de la Descripción a la que se hace referencia.

Equipamiento analítico

20 Los materiales de partida, reactivos y disolventes se obtuvieron a partir de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional salvo que se exponga otra cosa. Salvo que se exponga otra cosa, todos los compuestos con centros quirales son racémicos. Cuando se describe que las reacciones se han llevado a cabo de una forma similar a reacciones descritas de forma más completa anteriormente, las condiciones de reacción generales usadas eran esencialmente las mismas. Las condiciones de tratamiento usadas fueron de los tipos convencionales en la técnica, pero se pueden haber adaptado de una reacción a otra. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote al que se hace referencia. Los compuestos sintetizados, pueden tener diferentes purzas en el intervalo de por ejemplo 85% a 98%.

25 Los espectros de resonancia magnética de protón (RMN) se registraron en instrumentos Varian a 300, 400, 500 ó 600 MHz, o en instrumentos Bruker a 400 MHz. Los desplazamientos químicos se dan en ppm (δ) usando la línea del disolvente residual como la referencia interna. Los patrones de desdoblamiento se designan como s (singlete), br. s (singlete ancho), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes) y m (multiplete). Los espectros de RMN se registraron a temperaturas en el intervalo de 25 a 30°C.

30 Los espectros de masas (MS) de infusión directa se realizaron en un espectrómetro de masas LC/MSD Agilent Serie 1100, que trabajaba en el modo de ionización ES (+) y ES (-) [ES (+): Intervalo de masas: 100-1.000 uma. Disolvente de infusión: agua + HCO₂H al 0,1% / CH₃CN 50/50. ES (-): Intervalo de masas: 100-1.000 uma. Disolvente de infusión: agua + NH₄OH al 0,05% / CH₃CN 50/50]. El uso de esta metodología se indica por "MS_1 (ESI)" en la caracterización analítica de los compuestos descritos. Alternativamente, se ejecutaron espectros de masa (MS) en un espectrómetro de masa, operando en modo de ionización ES (+) y ES (-) acoplado con un instrumento HPLC Agilent Serie 1100 [Los análisis LC/MS-ESI(+) se realizaron en un Supelcosil ABZ+Plus (33x4,6 mm, 3 μ m) (fase móvil: de 10% de [CH₃CN+TFA al 0,05%] a 90% de [CH₃CN+TFA al 0,05%] y 10% [agua] en 2,2 min, en estas condiciones durante 2,8 min. T= 45°C, flujo = 0,9 mL/min)]. El uso de esta metodología se indica por "MS_2 (ESI)" en la caracterización analítica de los compuestos descritos.

35 Los espectros HPLC-masas (HPLC-MS) se tomaron de un espectrómetro de masas LC/MSD Agilent Serie 1100 acoplado con un instrumento de HPLC Agilent Serie 1100, trabajando en modo de ionización por electropulverización positiva o negativa y tanto en condiciones de gradiente ácidas como básicas. Gradiente ácido: Los análisis de LC/MS-ES (+ o -) se llevaron a cabo en una columna Supelcosil ABZ + Plus (33 x 4,6 mm, 3 μ m). Fase móvil: A: (agua+ HCO₂H al 0,1%) / B: CH₃CN. Gradiente (método convencional): t=0 min 0% (B), de 0% (B) a 95% (B) en 5 min permaneciendo durante 1,5 min, de 95% (B) a 0% (B) en 0,1 min, tiempo de parada 8,5 min. T de la columna = r.t. Caudal = 1 mL/min. El uso de esta metodología se indica por "LC-MS_A" en la caracterización analítica de los compuestos descritos.

50 Cromatografía líquida de ultra-alto rendimiento con un gradiente ácido:

Se tomaron la corriente iónica total (TIC) y los barridos cromatográficos de DAD UV junto con los espectros de MS y UV asociados con los picos, en un sistema de UPLC/MS Acquity™ equipado con un detector PDA 2996 y acoplado con un espectrómetro de masas Waters Micromass ZQ™ que trabaja en el modo de ionización por electropulverización positivo o negativo [LC/MS - ES (+ o -): los análisis se llevaron a cabo usando una columna Acquity™ UPLC BEH C18 (50 x 2,1 mm, tamaño de partículas 1,7 μ m).

55

Método general: Fase móvil: A: (agua+ HCO₂H al 0,1%) / B: (CH₃CN + HCO₂H al 0,06%). Gradiente: t = 0 min 3% (B), t = 0,05 min 6% (B), t = 0,57 min 70% (B), t = 1,06 min 99% (B) permaneciendo durante 0,389 min, t = 1,45 min 3% (B), tiempo de detención 1,5 min. T de la columna = 40°C. Caudal = 1,0 mL/min. Intervalo de masas: ES (+): 100-1.000 uma. ES (-): 100-800 uma. Intervalo de detección UV: 210-350 nm. El uso de esta metodología se indica por "UPLC" en la caracterización analítica de los compuestos descritos.

1^{er} Método centrado: Fase móvil: A: (agua+ HCO₂H al 0,1%) / B: (CH₃CN + HCO₂H al 0,1%). Gradiente: t = 0 min 3% (B), t = 1,06 min 99% (B), t = 1,45 min 99% (B), t = 1,46 min 3% (B), tiempo de detención 1,5 min. T de la columna = 40°C. Caudal = 1,0 mL/min. Intervalo de masas: ES (+): 100-1.000 uma. ES (-): 100-800 uma. Intervalo de detección UV: 210-350 nm. El uso de esta metodología se indica por "UPLC_s" en la caracterización analítica de los compuestos descritos.

2^o Método centrado: Fase móvil: A: (agua+ HCO₂H al 0,1%) / B: (CH₃CN + HCO₂H al 0,1%). Gradiente: t = 0 min 3% (B), t = 1,5 min 100% (B), t = 1,9 min 100% (B), t = 2 min 3% (B), tiempo de detención 2 min. T de la columna = 40°C. Caudal = 1,0 mL/min. Intervalo de masas: ES (+): 100-1.000 uma. ES (-): 100-800 uma. Intervalo de detección UV: 210-350 nm. El uso de esta metodología se indica por "UPLC_ipqc" en la caracterización analítica de los compuestos descritos.

Cromatografía líquida de ultra-alto rendimiento con un gradiente básico:

Se tomaron la corriente iónica total (TIC) y las señales cromatográficas de DAD UV junto con los espectros de MS y UV asociados con los picos, en un sistema de UPLC/MS Acquity™ equipado con un detector PDA y acoplado con un espectrómetro de masas Waters SQD que trabaja en el modo de ionización por electropulverización alternado positivo y negativo [LC/MS - ES +/-: los análisis se llevaron a cabo usando una columna Acquity™ UPLC BEH C18 (50 x 2,1 mm, tamaño de partículas 1,7 μm). Fase móvil: A: (disolución acuosa de NH₄HCO₃ 10 mM (ajustada a pH 10 con amoníaco)) / B: CH₃CN. Gradiente: t = 0 min 3% (B), t = 1,06 min 99% (B) permaneciendo durante 0,39 min, t = 1,46 min 3% (B), tiempo de detención 1,5 min. T de la columna = 40°C. Caudal = 1,0 mL/min. Intervalo de masas: ES (+): 100-1.000 uma. ES (-): 100-1.000 uma. Intervalo de detección UV: 220-350 nm. El uso de esta metodología se indica por "UPLC_B" en la caracterización analítica de los compuestos descritos.

Para reacciones que implican irradiación con microondas, se usó un Personal Chemistry Emrys™ Optimizer o un Biotage Initiator

En una serie de preparaciones, la purificación se llevó a cabo usando sistemas de cromatografía ultrarrápida manual de Biotage (Flash+), cromatografía ultrarrápida automática de Biotage (Horizon, SP1 y SP4), cromatografía ultrarrápida automática Companion CombiFlash (ISCO), Flash Master Personal o Vac Master.

Las cromatografías ultrarrápidas se llevaron a cabo en gel de sílice de n° de malla 230-400 (suministrado por Merck AG Darmstadt, Alemania) o en gel de sílice de n° de malla 300-400 (suministrado por Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd.), cartuchos preempaquetados Varian Mega Be-Si, cartuchos de sílice preempaquetados Biotage (por ejemplo, cartucho SNAP Biotage), cartuchos ultrarrápidos preempaquetados KP-NH, cartuchos preempaquetados ISOLUTE NH₂ o cartuchos ISCO RediSep Silica.

Los cartuchos de SPE-Si son columnas de extracción en fase sólida de sílice suministrados por Varian.

En una serie de preparaciones, la purificación se llevó a cabo en un sistema de autopurificación de masa dirigida (MDAP) Fractionlynx™ equipado con un detector Waters 2996 PDA y acoplado con el espectrómetro de masas ZQ™ (Waters) que trabaja en el modo de ionización por electropulverización positiva y negativa ES+, ES- (intervalo de masas 100-1.000 ó 100-900)

Se ha usado un conjunto de gradientes semipreparativos:

| | |
|------------|---|
| Método A: | Condiciones cromatográficas básicas |
| Columna: | XTerra Prep MS C18 OBD (150 mm x 30 mm, tamaño de partículas 10 μm) a temperatura ambiente |
| Fase móvil | A: (agua + disolución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mM (ajustada a pH 10 con amoníaco)), B: Acetonitrilo |
| Caudal: | 40 mL/min |
| Gradiente: | 10% (B) durante 0,5 min, de 10% (B) a 95% (B) en 12,5 min, de 95% (B) a 100%(B) en 3 min |

ES 2 575 215 T3

| | |
|-------------|---|
| Método B: | Condiciones cromatográficas básicas |
| Columna: | XTerra Prep MS C18 OBD (150 mm x 30 mm, tamaño de partículas 10 µm) a temperatura ambiente |
| Fase móvil: | A: agua + disolución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mM (ajustada a pH 10 con amoniaco), B: Acetonitrilo |
| Caudal: | 40 mL/min |
| Gradiente: | de 20% a 25% (B) en 1 min, de 25% (B) a 65% (B) en 12 min, de 65% (B) a 100% (B) en 0,5 min |
| | |
| Método C: | Condiciones cromatográficas básicas |
| Columna: | Waters Xbridge C18 OBD (50 mm x 19 mm, tamaño de partículas 5 µm) a temperatura ambiente |
| Fase móvil: | A: agua + disolución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mM (ajustada a pH 10 con amoniaco), B: Acetonitrilo |
| Caudal: | 17 mL/min |
| Gradiente: | de 20% (B) a 25% (B) en 1 min, de 25% (B) a 55% (B) en 9 min, de 55% (B) a 100% (B) en 2 min, vuelta a 20% (B) en 0,1 min |
| | |
| Método D: | Condiciones cromatográficas ácidas |
| Columna: | Waters Xbridge C18 OBD (50 mm x 19 mm, tamaño de partículas 5 µm) a temperatura ambiente |
| Fase móvil: | A: (agua + ácido fórmico al 0,1% en agua); B: Acetonitrilo |
| Caudal: | 17 mL/min |
| Gradiente: | de 20% (B) a 25% B en 1 min, de 25% (B) a 55% (B) en 9 min, de 55% (B) a |
| | 100% (B) en 2 min, vuelta a 20% (B) en 0,1 min |
| | |
| Método E: | Condiciones cromatográficas básicas |
| Columna: | Waters Xbridge C18 OBD (50 mm x 19 mm, tamaño de partículas 5 µm) a temperatura ambiente |
| Fase móvil: | A: (agua + disolución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mM (ajustada a pH 10 con amoniaco)), B: Acetonitrilo |
| Caudal: | 17 mL/min |

ES 2 575 215 T3

| | |
|-------------|---|
| Gradiente: | de 10% (B) a 15% (B) en 1 min, de 15% (B) a 70% (B) en 7 min, de 70% (B) |
| | a 100% (B) en 1 min, 100% (B) durante 2 min, vuelta a 10% (B) en 0,1 min |
| Método F: | Condiciones cromatográficas básicas |
| Columna: | Phenomenex Gemini AXIA C18 (50 x 21,2 mm, tamaño de partículas 5 µm) |
| Fase móvil: | A: agua + disolución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mM (ajustada a pH 10 con amoniaco), B: Acetonitrilo |
| Caudal: | 17 mL/min |
| Gradiente: | de 10% (B) a 15% (B) en 1 min, de 15% (B) a 65% (B) en 8 min, de 65% (B) a 100% (B) en 1 min, vuelta a 10% (B) en 1 min. |
| Método G: | Condiciones cromatográficas básicas |
| Columna: | Phenomenex Gemini AXIA C18 (50 x 21,2 mm, tamaño de partículas 5 µm) |
| Fase móvil: | A: agua + disolución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mM (ajustada a pH 10 con amoniaco), B: Acetonitrilo |
| Caudal: | 17 mL/min |
| Gradiente: | de 10% (B) a 15% (B) en 1 min, de 15% (B) a 70% (B) en 7 min, de 70% (B) a 100% (B) en 1 min, 100% (B) durante 2 min, vuelta a 10% (B) en 0,1 min |
| | |
| MÉTODO H: | Condiciones cromatográficas ácidas |
| Columna: | Waters Xbridge C18 OBD (100mm x19 mm tamaño de partículas 5µm) a temperatura ambiente |
| Fase móvil: | A: (agua + ácido fórmico al 0,1% en agua); B: Acetonitrilo |
| Caudal: | 17 mL/min |
| Gradiente: | 5% (B) durante 1 min, de 5% (B) a 90% (B) en 9 min, de 90% (B) a 100% (B) en 0,1 min, 100% (B) durante 0,8 min, vuelta a 5% (B) en 0,1 min |
| | |
| MÉTODO I: | Condiciones cromatográficas ácidas |
| Columna: | Waters Sunfire OBD (100 mm x 19 mm, tamaño de partículas 5 µm) a temperatura ambiente |
| Fase móvil: | A: (agua + ácido fórmico al 0,1% en agua); B: Acetonitrilo |
| Caudal: | 17 mL/min |
| Gradiente: | de 30% (B) a 70% (B) en 9 min, de 70% (B) a 100% (B) en 1 min, vuelta a 30% (B) entonces 30% (B) durante 1 min |

| | |
|-------------|--|
| MÉTODO J: | Condiciones cromatográficas ácidas |
| Columna: | Waters Sunfire OBD (100 mm x 19 mm, tamaño de partículas 5 µm) a temperatura ambiente |
| Fase móvil: | A: (agua + ácido fórmico al 0,1% en agua); B: Acetonitrilo |
| Caudal: | 17 mL/min |
| Gradiente: | 10% (B) durante 1 min, de 10% (B) a 95% (B) en 10 min, 95% (B) durante 1,5 min, vuelta a 10% (B) en 0,1 min. |

Los cartuchos SPE-SCX son columnas de extracción en fase sólida de intercambio iónico, suministradas por Varian. El eluyente usado con los cartuchos SPE-SCX es DCM y MeOH o MeCN o MeOH seguido de disolución de amoníaco en MeOH (típicamente 2 N). Las fracciones recogidas son las eluidas con la disolución de amoníaco en MeOH, salvo que se exponga otra cosa.

5

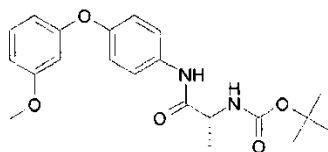
Abreviaturas

| | |
|-------------------------------------|---|
| Boc | t-butiloxicarbonilo |
| CDCl ₃ | cloroformo deuterado |
| CH ₃ CN | acetonitrilo |
| 10 (CH ₂ O) _n | paraformaldehído |
| cHex | ciclohexano |
| VC | volumen de columna |
| (Cy) ₃ P | Triciclohexilfosfina |
| DCM | diclorometano |
| 15 DIPEA | N,N-diisopropiletilamina |
| DMAP | 4-dimetilaminopiridina |
| DMF | N,N-dimetilformamida |
| DMSO | dimetilsulfóxido |
| DMSO- <i>d</i> ₆ | dimetilsulfóxido deuterado |
| 20 EDC.HCl | hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida |
| Et ₂ O | éter dietílico |
| EtOAc | acetato de etilo |
| h | horas |
| H ₂ | hidrógeno gaseoso |
| 25 HATU | hexafluorofosfato de (O-7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) |
| HBTU | hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-tetrametiluronio |
| HCO ₂ H | ácido fórmico |
| HCl | cloruro de hidrógeno |
| HNO ₃ | ácido nítrico |

| | | |
|----|--|---|
| | HOBt.H ₂ O | 1-hidroxibenciltriazol hidrato |
| | H ₂ SO ₄ | ácido sulfúrico |
| | K ₂ CO ₃ | carbonato de potasio |
| | KOH | hidróxido de potasio |
| 5 | MeCN /CH ₃ CN | acetonitrilo |
| | MeOH | metanol |
| | metanol- <i>d</i> ₄ | etanol deuterado |
| | MDAP | autopurificación dirigida por masa |
| | N ₂ | nitrógeno gaseoso |
| 10 | NaBH(OAc) ₃ | triacetoxiborohidruro de sodio |
| | NaHCO ₃ | hidrogenocarbonato de sodio |
| | NaNO ₂ | nitrito de sodio |
| | Na ₂ CO ₃ | carbonato de sodio |
| | NaOH | hidróxido de sodio |
| 15 | NH ₄ OH | hidróxido de amonio |
| | NH ₄ HCO ₃ H | bicarbonato de amonio |
| | RMN | resonancia magnética nuclear |
| | Pd/C | paladio sobre carbón |
| | Pd(OAc) ₂ | acetato de paladio(II) |
| 20 | Pd(<i>t</i> Bu ₃ P) ₂ | bis (tri-terc-butilfosfina) paladio (0) |
| | PE | éter de petróleo |
| | r.t. | temperatura ambiente |
| | <i>t</i> BuOK | terc-butóxido de potasio |
| | TBTU | tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-n,n,n',n'-tetrametiluronio |
| 25 | TEA | triethylamina |
| | TFA | ácido trifluoroacético |
| | THF | tetrahidrofurano |
| | TsOH*H ₂ O | ácido 4-metilbencenosulfónico hidrato, ácido p-toluenosulfónico hidrato |

Ejemplos e intermedios de soporte

- 30 Intermedio 1
 {(1R)-1-metil-2-[(4-{[3-(metiloxi)fenil]oxi}fenil)amino]-2-oxoetil]carbamato de 1.1-dimetiletilo



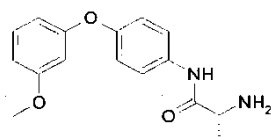
- 35 A una disolución de N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-D-alanina (250 mg, 1,321 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (5 mL), se añadieron DIPEA (0,346 mL, 1,982 mmoles) y después TBTU (467 mg, 1,453 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. (Se añadió 4-{[3-(metiloxi)fenil]oxi}fenil)amina (313

5 mg, 1,453 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se paró con salmuera (10 mL), se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con dietil éter (3 veces con 20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage, 25g, columna SNAP) usando como eluyentes un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 70/30 para rendir el compuesto del título (440 mg) como una goma amarilla clara.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,96 (1H, s), 7,62 (2H, m), 7,25 (1H, t), 7,04-7,11 (1H, m), 7,01 (2H, m), 6,68 (1H, dd), 6,44 - 6,55 (2H, m), 4,04 - 4,16 (1H, m), 3,70 - 3,76 (3H, m), 1,29 - 1,46 (9H, m), 1,19 - 1,29 (3H, m); UPLC: 0,76 min, 387 [M+H]⁺.

Intermedio 2

10 *N*¹-(4-[[3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-D-alaninamida

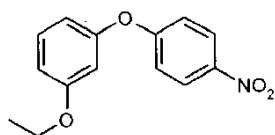


15 A una disolución de {(1*R*)-1-metil-2-[[4-[[3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil]amino]-2-oxoetil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 1, 435 mg) en diclorometano seco (6 mL), se añadió TFA (2 mL, 26,0 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se evaporaron el disolvente y el exceso de TFA, y el residuo se purificó por cartucho de SCX para rendir el compuesto del título como una goma amarilla (320 mg).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,67 (2H, m); 7,25 (1H, t), 7,00 (2H, m), 6,68 (1H, dd), 6,53 (1H, t), 6,49 (1H, dd), 3,73 (3H, s), 3,39 - 3,46 (1H, m), 1,22 (3H, d); UPLC: 0,51 min, 287 [M+H]⁺.

Intermedio 3

1-(etiloxi)-3-[[4-nitrofenil]oxi]benceno

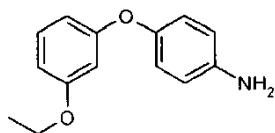


20 Las dos reacciones se realizaron en paralelo. Se dispusieron dos viales de microondas en paralelo. En un vial de microondas grande de 30 mL, se disolvió 3-(etiloxi)fenol (2 veces 1,25 g, 9,045 mmoles) en 6 mL de dimetilformamida. Se añadieron 1-fluoro-4-nitrobenzono (2 veces 1,28 g, 9,045 mmoles) y carbonato de potasio (2 veces 3,75 g, 27,15 mmoles). La mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas durante 1 hora a 120°C. Las mezclas de reacción combinadas se filtraron. El sólido filtrado se lavó con diclorometano. Los compuestos volátiles se evaporaron en vacío. Se añadieron algo de diclorometano y salmuera a este crudo. El compuesto se extrajo con diclorometano (2 veces) y acetato de etilo (2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. Esto rindió el compuesto del título (4 g).

30 ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄): δ ppm 8,38 - 8,05 (2H, m), 7,46 - 7,31 (1H, m), 7,20 - 7,05 (2H, m), 6,94 - 6,81 (1H, m), 6,77 - 6,63 (2H, m), 4,08 (2H, q), 1,42 (3H, t); UPLC: 0,89 min, 260 [M+H]⁺.

Intermedio 4

4-[[3-(etiloxi)fenil]oxi]anilina

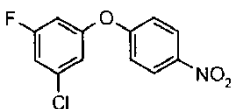


35 Una disolución de 1-(etiloxi)-3-[[4-nitrofenil]oxi]benceno (Intermedio 3, 4 g) y cloruro de estaño monohidrato (28,8 g, 139 mmoles) en acetato de etilo (200 mL) se calentó a reflujo toda la noche (15 horas). La mezcla de reacción se enfrió. Se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con NaHCO₃ saturado (100 mL), salmuera (100 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. Después de evaporar los volátiles, el residuo se purificó por una SCX (lavado de la columna con metanol, adsorción del compuesto, lavado con metanol (3VC), desorción con 2N amoniaco metanólico (3VC)). La evaporación rindió el compuesto del título (2,9 g).

40 ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,50 (1H, t), 6,21 (2H, d), 6,06 (2H, d), 5,91 - 5,84 (3H, m), 3,34 - 3,29 (4H, m), 0,72 (3H, t); UPLC: 0,89 min, 260 [M+H]⁺.

Intermedio 5

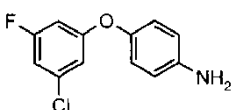
3-cloro-5-fluorofenil 4-nitrofenil éter



- 5 A una disolución de 3-cloro-5-fluorofenol (1,46 g, 10 mmoles) y 1-fluoro-4-nitrobenceno (1,41 g, 10 mmoles) en acetonitrilo (40 mL) se añadió carbonato de potasio (2,76 g, 20 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 4 horas. Después de filtrar, el disolvente se eliminó. El residuo obtenido se lavó con n-hexano (2 veces 15 mL) y se secó para rendir el compuesto del título (2,38 g) que se usó directamente en la etapa siguiente.

Intermedio 6

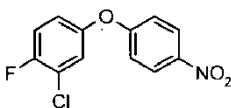
4-[(3-cloro-5-fluorofenil)oxi]anilina



- 10 A una disolución de 3-cloro-5-fluorofenil 4-nitrofenil éter (Intermedio 5, 2,38 g) en THF (40 mL) y agua (10 mL) se añadió Fe en polvo (11,2 g, 200 mmoles) y cloruro de amonio (10,7g, 200 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de filtrar, el disolvente se concentró para proporcionar un residuo y se vertió en 50 mL de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces 50 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. La eliminación del disolvente rindió el compuesto del título (2,02 g) que se usó directamente en la etapa siguiente.

Intermedio 7

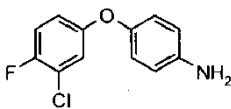
3-cloro-4-fluorofenil 4-nitrofenil éter



- 20 A una disolución de 3-cloro-4-fluorofenol (1,46 g, 10 mmoles) y 1-fluoro-4-nitrobenceno (1,41 g, 10 mmoles) en acetonitrilo (40 mL) se añadió carbonato de potasio (2,76 g, 20 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de filtrar, el disolvente se eliminó para proporcionar un residuo. El residuo se lavó con n-hexano (2 veces 15 mL) y se secó para rendir el compuesto del título (2,48 g) que se usó directamente en la etapa siguiente.

25 Intermedio 8

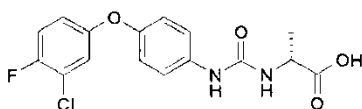
4-[(3-cloro-4-fluorofenil)oxi]anilina



- 30 A una disolución de 3-cloro-4-fluorofenil 4-nitrofenil éter (Intermedio 7, 2,48 g) en THF/ agua (40 mL/ 10 mL) se añadió Fe en polvo (11,2 g, 200 mmoles) y cloruro de amonio (10,7 g, 200 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de filtrar, el disolvente se concentró para proporcionar un residuo y se vertió en 50 mL de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces 50 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. La eliminación del disolvente rindió el compuesto del título (2,15 g) que se usó directamente en la etapa siguiente.

Intermedio 9

- 35 N-[(4-[(3-cloro-4-fluorofenil)oxi]fenil)amino]carbonil]-D-alanina



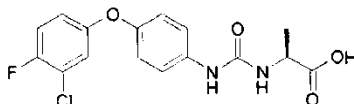
5 A una disolución de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)oxi]anilina (Intermedio 8, 237mg) y trifosgeno (99 mg, 0,33 mmoles) en 15 mL de diclorometano se añadió DIPEA (155 mg, 1,2 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, el disolvente se evaporó para proporcionar un residuo. El residuo se disolvió en 5 mL de THF y se transfirió a una mezcla de DIPEA (65 mg, 0,5 mmoles, Acros) y D-Alanina (89 mg, 1 mmol) en 5 mL de THF. La mezcla de reacción completa se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La eliminación del disolvente rindió el compuesto del título (352 mg) que se usó directamente en la etapa siguiente.

MS₂ (ESI): 353 [M+H]⁺

Intermedio 10

N-[(4-[(3-cloro-4-fluorofenil)oxi]fenil)amino]carbonil]-L-alanina

10

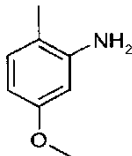


El compuesto del título se preparó de una forma similar a la preparación del intermedio 9 reemplazando D-alanina con L-alanina (89 mg, 1 mmol) para rendir el compuesto del título (325 mg), que se usó directamente en la etapa siguiente.

MS₂ (ESI): 353 [M+H]⁺

15 Intermedio 11

2-metil-5-(metiloxi)anilina



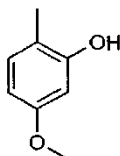
20

Una suspensión de 1-metil-4-(metiloxi)-2-nitrobenzoceno (20,0 g, 119,8 mmoles) y Pd/C (10%, 3 g) en metanol (100 mL) se agitó bajo atmósfera de H₂ a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se evaporó en vacío para rendir el compuesto del título como un sólido (16,1 g).

MS₂ (ESI): 138 [M+H]⁺.

Intermedio 12

2-metil-5-(metiloxi)fenol



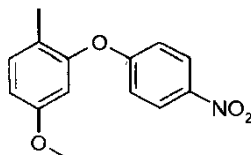
25

A una disolución de 2-metil-5-(metiloxi)anilina (Intermedio 11, 6,0 g) en H₂SO₄ (5 M, 20 mL) se añadió por partes NaNO₂ (3,4 g, 49,3 mmoles) a 0-5°C. La mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora y se extrajo con acetato de etilo (4 veces 30 mL). Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (con EtOAc:PE = 1:20 como eluyentes) para rendir el compuesto del título como un sólido.

30 MS₂ (ESI): 139 [M+H]⁺.

Intermedio 13

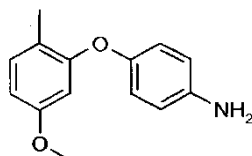
1-metil-4-(metiloxi)-2-[(4-nitrofenil)oxi]benzoceno



- 5 A una disolución de 2-metil-5-(metiloxi)fenol (Intermedio 12, 1,5 g) y 1-fluoro-4-nitrobenzoceno (1,4 g, 10,0 mmoles) en acetonitrilo (100 mL) se añadió carbonato de potasio (2,1 g, 15,2 mmoles) y la mezcla se agitó a reflujo durante 5 horas. La mezcla resultante se concentró y se repartió entre acetato de etilo (3 veces 30 mL) y agua (100 mL). Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc: PE = 1:20) para rendir el compuesto del título como un sólido (2,5 g).

Intermedio 14

4-[[2-metil-5-(metiloxi)fenil]oxi]anilina

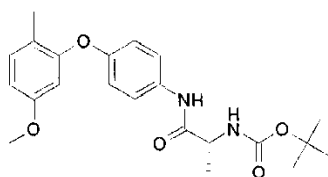


- 10 Una suspensión de 1-metil-4-(metiloxi)-2-[[4-nitrofenil]oxi]benzoceno (Intermedio 13, 2,5 g) y Pd/C (10%, 1 g) en MeOH (100 mL) se agitó bajo atmósfera de H₂ toda la noche a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se evaporó para rendir el compuesto del título como un sólido (2,0 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,14 -7,12 (1H, d), 6,85 -6,82 (2H, d), 6,68 -6,66 (2H, d), 6,59 - 6,56 (1H, d), 6,40 (1H, s), 3,74 - 3,71 (5H, m), 2,25 (3H, s); MS₂ (ESI): 230 [M+H]⁺

15 Intermedio 15

{{(1R)-1-metil-2-[[4-[[2-metil-5-(metiloxi)fenil]oxi]fenil]amino]-2-oxoetil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

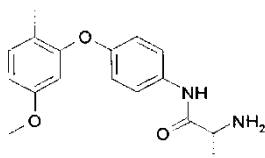


- 20 A una disolución de N-[[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-D-alanina (89 mg, 0,471 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (5 mL), se añadieron DIPEA (0,103 mL, 0,589 mmoles), después HATU (179 mg, 0,471 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente bajo argón. Después, se añadió 4-[[2-metil-5-(metiloxi)fenil]oxi]anilina (Intermedio 14, 90 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C bajo argón durante 1 hora 30 min. La mezcla de reacción se evaporó. Los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en gel de sílice (instrumento Companion, cartucho de 40 g de sílice) eluyendo con un gradiente cHex/EtOAc 100/0 a 75/25 durante 15 min y después 75/25 durante 30 min para rendir el compuesto del título (155 mg).

- 25 ¹H-RMN (400 MHz, metanol-*d*₄): δ ppm 7,52 (2H, d), 7,13 (1H, d), 6,85 (2H, d), 6,64 (1H, dd), 6,42 (1H, d), 4,22 (1H, dd), 3,57 - 3,78 (3H, m), 2,12 (3H, s), 1,46 (9H, s), 1,41 (3H, d); UPLC_B: 1,04 min, 401 [M+H]⁺.

Intermedio 16

N¹-(4-[[2-metil-5-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-D-alaninamida

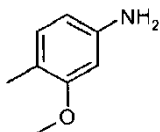


- 30 Se disolvió {{(1R)-1-metil-2-[[4-[[2-metil-5-(metiloxi)fenil]oxi]fenil]amino]-2-oxoetil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 15, 150 mg) en 3 mL de diclorometano seco. A esta disolución a 0°C bajo argón se añadieron gota a gota 30 equivalentes de TFA (0,866 mL, 11,24 mmoles). La reacción se agitó a 0°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo obtenido se purificó con un cartucho SCX (el cartucho se lavó con 3 VC de metanol, después el compuesto se adsorbió en el cartucho, se lavó con 5 VC de metanol y se desorbió con 2 VC de amoniaco metanólico (1N)). La evaporación de los volátiles, rindió el compuesto del título (129 mg).

- 35 ¹H-RMN (400 MHz, metanol-*d*₄): δ ppm 7,48 (2H, m), 7,10 (1H, d), 6,81 (2H, m), 6,60 (1H, dd), 6,36 (1H, d), 3,64 (3H, s), 3,54 (1H, m), 2,06 (3H, s), 1,33 (3H, d); UPLC_B: 0,77 min, 301 [M+H]⁺.

Intermedio 17

4-metil-3-(metiloxi)anilina

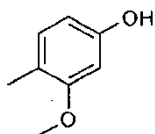


- 5 A una disolución de 1-metil-2-(metiloxi)-4-nitrobenzono (2,5 g, 14,96 mmoles) en metanol (50 mL) se añadió Ni-Raney (~2 g) y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂ (1 atm). El catalizador se separó por filtración y el residuo se purificó por cartucho de SCX (50 g) para rendir el compuesto del título (1,86 g) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 6,73 (1H, d), 6,19 (1H, d), 6,05 (1H, dd), 4,85 (2H, s), 3,68 (3H, s), 1,97 (3H, s); UPLC_B: 0,62 min, 138 [M+H]⁺.

10 Intermedio 18

4-metil-3-(metiloxi)fenol

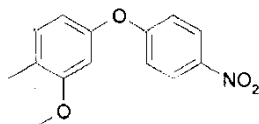


- 15 A una suspensión de 4-metil-3-(metiloxi)anilina (Intermedio 17, 1,86 g) en agua (100 mL)/H₂SO₄ (30 mL, 563 mmoles) a 0°C se añadió lentamente una disolución de nitrito de sodio (1,029 g, 14,91 mmoles) en agua (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se añadió lentamente a una disolución de H₂SO₄ al 98% (20 mL) en agua (80 mL) precalentada a 90°C y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se extrajo con Et₂O (2x200 mL), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para rendir el compuesto del título (1,86 g) como un aceite rojo/marrón.

- 20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,14 (1H, s ancho), 6,87 (1H, d), 6,35 (1H, d), 6,24 (1H, dd), 3,71 (3H, s), 2,01 (3H, s); UPLC_B: 0,63 min, 137 [M-H]⁻.

Intermedio 19

1-metil-2-(metiloxi)-4-[(4-nitrofenil)oxi]benzono

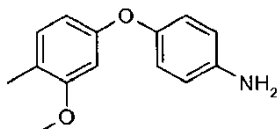


- 25 A una disolución de 4-metil-3-(metiloxi)fenol (Intermedio 18, 0,800 g) en acetonitrilo seco (60 mL) se añadieron carbonato de potasio (1,600 g, 11,58 mmoles) y 1-fluoro-4-nitrobenzono (817 mg, 5,79 mmoles) y la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 6 horas. El sólido se retiró por filtración y el disolvente se evaporó rindiendo el compuesto del título (1,43 g) como un sólido naranja.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,24 (2H, m), 7,23 (1H, d), 7,11 (2H, m), 6,82 (1H, d), 6,66 (1H, dd), 3,78 (3H, s), 2,16 (3H, s); UPLC_B: 1,03 min, 260 [M+H]⁺.

30 Intermedio 20

4-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]anilina



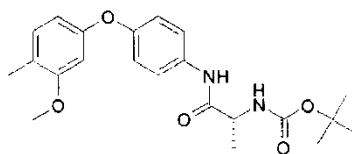
- 35 A una disolución de 1-metil-2-(metiloxi)-4-[(4-nitrofenil)oxi]benzono (Intermedio 19, 1,43 g) en tetrahidrofurano (65 mL) / agua (32,5 mL) se añadieron hierro (1,540 g, 27,6 mmoles) y cloruro de amonio (1,475 g, 27,6 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración y la disolución se diluyó con una disolución saturada de Na₂CO₃ (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 veces 60

mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta el compuesto del título (1,25 g) como un sólido marrón/rojo.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 7,00 (1H, d), 6,77 - 6,70 (2H, m), 6,60 - 6,51 (3H, m), 6,24 (1H, dd), 4,94 (2H, br, s), 3,71 (3H, s), 2,06 (3H, s); UPLC_B: 0,86 min, 230 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Intermedio 21

{(1*R*)-1-metil-2-[(4-{[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi}fenil)amino]-2-oxoetil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

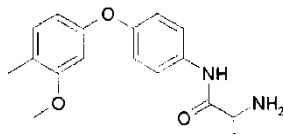


A una disolución de N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-D-alanina (182 mg, 0,960 mmoles) en N,N-Dimetilformamida seca (DMF) (4 mL) se añadieron DIPEA (0,305 mL, 1,745 mmoles) y después TBTU (336 mg, 1,047 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a r.t. Se añadió 4-{[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi}anilina (Intermedio 20, 200 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La reacción se paró con agua (2 mL), se diluyó con salmuera (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 veces 20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage, columna SNAP de 10 g) usando como eluyente un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 80/20 para rendir el compuesto del título como un sólido amarillo claro (304 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 9,93 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,09 (d, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,39 (dd, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,26 (d, 3H), UPLC_B: RT 0,96 min, m/z 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 22

20 N^1 -(4-{[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi}fenil)-D-alaninamida

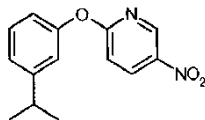


A una disolución de {(1*R*)-1-metil-2-[(4-{[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi}fenil)amino]-2-oxoetil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 21, 300 mg) en diclorometano seco (7,5 mL), se añadió lentamente TFA (2,5 mL, 32,4 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se evaporaron el disolvente y el exceso de TFA, y el residuo se purificó por cartucho de SCX (10 g) para rendir el compuesto del título como un aceite naranja (219 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 7,64 (2H, m), 7,08 (1H, s), 6,96 (2H, m), 6,63 (1H, d), 6,39 (1H, dd), 3,74 (3H, s), 3,41 (1H, q), 2,10 (3H, s), 1,21 (3H, d); UPLC_B: 0,80 min, 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 23

30 2-{[3-(1-metiletil)fenil]oxi}-5-nitropiridina

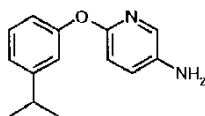


En un vial de microondas grande de 30 mL, se disolvió 2-cloro-5-nitropiridina (1,041 g, 6,57 mmoles, 1 equiv) en 5,5 mL de dimetilformamida. Se añadieron 3-(1-metiletil)fenol (0,90 mL, 6,57 mmoles, 1 equiv) y carbonato de potasio (4,54 g, 32,8 mmoles, 5 equiv). La mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas durante 1 hora a 110°C (Biotage Initiator). La mezcla de reacción se filtró. El sólido filtrado se lavó con diclorometano (30 mL). Los volátiles se evaporaron en vacío. El compuesto crudo se disolvió en diclorometano (20 mL) y se añadió salmuera (20 mL). El compuesto se extrajo 2 veces con diclorometano (2 x 20 mL) y 2 veces con acetato de etilo (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación rindió el compuesto del título (1,402 g).

$^1\text{HRMN}$ (400 MHz, metanol- d_4): δ ppm 8,94 (1H, d), 8,52 (1H, dd), 7,33 (1H, t), 7,15 (1H, d), 7,06 (1H, d), 7,02 (1H, t), 6,90-6,97 (1H, m), 2,81 (3H, s); UPLC: 0,93 min, 259 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

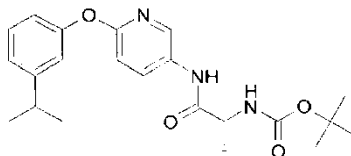
Intermedio 24

6-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-3-piridinamina



- 5 Se disolvió 2-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-5-nitropiridina (Intermedio 23, 1,39 g) en etanol (25 mL). Se añadieron hidrazina monohidrato (0,524 mL, 1.076 mmoles) y paladio sobre carbón (401 mg, 0,377 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo argón durante 1 hora. La reacción se enfrió y después se filtró en Celite. La fase orgánica se evaporó en vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice (instrumento Companion, cartucho de 120 g de sílice, gradiente ciclohexano / acetato de etilo de 100/0 a 30/70 en 15 min después 30/70 durante 30 min). La evaporación rindió el compuesto del título como un aceite amarillo (821 mg).
- 10 ¹HRMN (400 MHz, metanol-*d*₄): δ ppm 7,65 (1H, d), 7,29 - 7,15 (2H, m), 6,99 (1H, d), 6,81 - 6,86 (1 H, m), 6,68 - 6,78 (2H, m), 2,97 - 2,75 (1H, m), 1,23 (3H, s), 1,22 (3H, s); UPLC: 0,70 min, 229 [M+H]⁺.

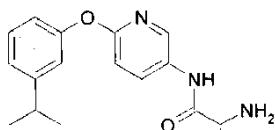
Intermedio 25

{(1*R*)-1-metil-2-[[6-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-3-piridinil]amino]-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

- 15 A una disolución de N-[[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-D-alanina (69,6 mg, 0,368 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (4 mL), se añadieron DIPEA (0,080 mL, 0,460 mmoles), HATU (140 mg, 0,368 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente bajo argón. Después, se añadió 6-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-3-piridinamina (Intermedio 24, 70 mg) y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a 60°C bajo argón. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Companion, cartucho de 12 g) con un gradiente ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 65/35 para rendir el compuesto del título (59 mg).
- 20 ¹HRMN (400 MHz, metanol-*d*₄): δ ppm 8,33 (1H, d), 8,05 (1H, dd), 7,30 (1H, t), 7,08 (1H, d), 6,92 - 6,98 (1H, m), 6,83 - 6,91 (2H, m), 4,12 - 4,29 (1 H, m), 2,79 - 2,97 (1 H, m), 1,45 (9H, s), 1,38 (3H, d), 1,25 (6 H, d); UPLC: 0,85 min, 400 [M+1]⁺

Intermedio 26

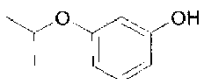
- 25 N¹-(6-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-3-piridinil)-D-alaninamida



- 30 Se disolvió {(1*R*)-1-metil-2-[[6-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-3-piridinil]amino]-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 25, 56 mg) en 3 mL de diclorometano seco. A esta disolución a 0°C se añadieron gota a gota 30 equivalentes de TFA (0,324 mL). La reacción se agitó a 0°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó. El crudo obtenido se purificó por SCX en un cartucho de 5g. En primer lugar se usaron 3 VC de metanol, después el residuo se adsorbió en el cartucho, se lavó con 5 VC de metanol y se desorbió con 2 VC de amoniaco metanólico (1N). La evaporación de los volátiles, rindió el compuesto del título (38 mg).
- ¹HRMN (400 MHz, metanol-*d*₄): δ ppm 8,40 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 7,33 (1H, t), 7,10 (1H, d), 6,98 (1H, t), 6,85 - 6,92 (2H, m), 3,52 - 3,69 (1H, m), 2,78 - 3,02 (1H, m), 1,39 (3H, d), 1,27 (6H, d); UPLC: 0,59 min, 300 [M+1]⁺

- 35 Intermedio 27

3-[[1-metiletil]oxi]fenol

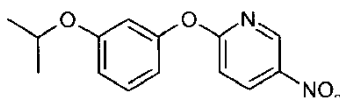


5 A una disolución de 1,3-bencenodiol (8 g, 72,7 mmoles) y 2-yodopropano (12 g, 70,6 mmoles) en etanol (100 mL precalentado a reflujo) se añadió una disolución de KOH (83%, 5,3 g, 77,6 mmoles) en agua (20 mL) durante un periodo de 30 minutos. La mezcla se puso a reflujo durante 3 horas y se vertió en NaOH (1 N, 100 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 veces 50 mL) y la capa acuosa se acidificó con 10% HCl para ajustar el pH=5 y se extrajo con acetato de etilo (3 veces 50 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EtOAc = 5:1) para rendir el compuesto del título como un aceite incoloro (2,1 g).

MS 1 (ESI): 151 [M-H]⁻

Intermedio 28

10 2-({3-[(1-metiletil)oxi]fenil}oxi)-5-nitropiridina

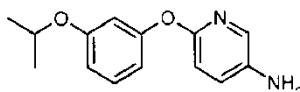


15 A una disolución de 3-[(1-metiletil)oxi]fenol (Intermedio 27, 456 mg) en DMSO (8 mL) se añadió t-BuOK (336 mg, 3 mmoles, Acros). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 30 minutos. Se añadió 2-cloro-5-nitropiridina (474 mg, 3 mmoles, Aldrich) y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 veces 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con (PE: EtOAc = 50:1) para rendir el compuesto del título como un sólido amarillo claro (670 mg).

MS 1 (ESI): 275 [M+H]⁺

20 Intermedio 29

6-({3-[(1-metiletil)oxi]fenil}oxi)-3-piridinamina

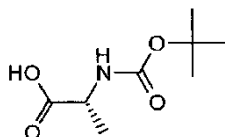


25 A una disolución de 2-({3-[(1-metiletil)oxi]fenil}oxi)-5-nitropiridina (Intermedio 28, 670 mg, 2,45 mmoles) en metanol (50 mL) se añadió Pd/C (10%, 100 mg, 0,1 húmedo e.q.) y el matraz se rellenó con H₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂ toda la noche y se filtró. El filtrado se concentró en vacío para rendir el compuesto del título como un sólido marrón (560 mg).

MS 1 (ESI): 245 [M+H]⁺

Intermedio 30

N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-D-alanina

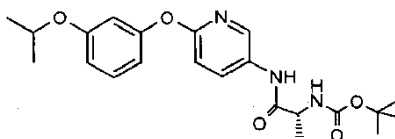


30
35 A una disolución de D-alanina (4,45 g, 50 mmoles) en THF (100 mL) y agua (50 mL) se añadió una disolución de NaHCO₃ (4,2 g, 50 mmoles) en agua (30 mL). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió una disolución de Boc-anhídrido (16,35 g, 75 mmoles) en THF (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se evaporó y se usó 2N HCl para ajustar el pH=3-4. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces 200 mL) y las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron y se concentraron. El residuo se recristalizó con acetato de etilo/hexano para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (5 g).

¹HRMN (DMSO-*d*₆): δ ppm 12,38 (1 H, s), 7,11 - 7,09 (1 H, d), 3,94 - 3,88 (1 H, m), 1,38 (9H, s), 1,22 - 1,21 (3H, d).

Intermedio 31

((1*R*)-1-metil-2-[[6-((3-[(1-metiletil)oxi]fenil)oxi)-3-piridinil]amino]-2-oxoetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

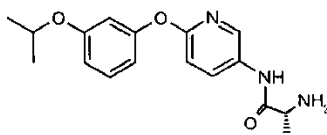


5 Una disolución de 6-((3-[(1-metiletil)oxi]fenil)oxi)-3-piridinamina (Intermedio 29, 244 mg, 1 mmol), *N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-D-alanina (Intermedio 30, 284 mg), HBTU (567 mg, 1,5 mmoles) y DIPEA (194 mg, 1,5 mmoles, Acros) en DMF (8 mL) se calentó en microondas (instrumento Biotage) a 110°C durante 3 horas. El disolvente se retiró por destilación para rendir el compuesto del título como un aceite marrón, que se usó directamente en la etapa siguiente (400 mg, rendimiento 96%).

MS₂ (ESI): 416 [M+H]⁺

10 Intermedio 32

*N*¹-[6-((3-[(1-metiletil)oxi]fenil)oxi)-3-piridinil]-D-alaninamida

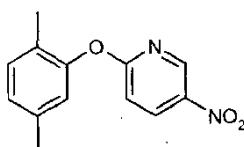


15 A una disolución de ((1*R*)-1-metil-2-[[6-((3-[(1-metiletil)oxi]fenil)oxi)-3-piridinil]amino]-2-oxoetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 31, 400 mg, 0,96 mmoles) en diclorometano (14 mL) se añadió TFA (6 mL) por partes durante 15 minutos a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró por destilación para rendir el compuesto del título (260 mg, 85%) como un aceite gris.

MS 1 (ESI): 316 [M+H]⁺

Intermedio 33

2-[(2,5-dimetilfenil)oxi]-5-nitropiridina

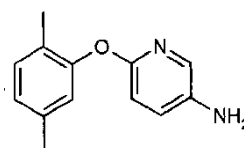


20 En un vial de microondas, se disolvió 2-cloro-5-nitropiridina (80 mg, 0,505 mmoles) en 2 mL de dimetilformamida seca. Se añadieron 2,5-dimetilfenol (80 mg, 0,505 mmoles, 1 equiv) y carbonato de potasio (418 mg, 3,03 mmoles, 6 equiv). La mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas durante 1 hora a 110°C (Biotage Initiator). La mezcla de reacción se filtró. El sólido filtrado se lavó con diclorometano (5 mL). Los volátiles se evaporaron. El residuo se disolvió en diclorometano (10 mL) y se añadió salmuera (10 mL). La capa orgánica se extrajo 2 veces con diclorometano (2 x 15 mL) y 2 veces con acetato de etilo (2 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó para rendir el compuesto del título (112 mg)

25 ¹HRMN (400 MHz, metanol-*d*₄): δ ppm 8,97 (1H, d), 8,58 (1H, dd), 7,20 - 6,90 (4H, m), 2,32 (3H, s), 2,07 (3H, s); UPLC: 0,87 mins, 245 [M+H]⁺.

30 Intermedio 34

6-[(2,5-dimetilfenil)oxi]-3-piridinamina



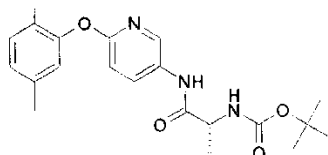
35 Se disolvió 2-[(2,5-dimetilfenil)oxi]-5-nitropiridina (Intermedio 33, 140 mg, 0,450 mmoles) en etanol (3 mL). Se añadieron hidrazina hidrato (83 μL, 0,884 mmoles) y paladio sobre carbón (47 mg, 0,044 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo argón. Después de calentar toda la noche, la reacción se enfrió. La mezcla de

reacción se filtró. La fase orgánica se evaporó en vacío. El residuo se purificó por SCX (lavado con MeOH, desadsorción con 2N amoníaco metanólico). La evaporación rindió el compuesto del título (85 mg).

UPLC: 0,68 min, 215 [M+H]⁺.

Intermedio 35

5 [(1R)-2-({6-[(2,5-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil})amino]-1-metil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

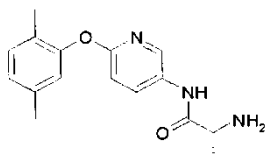


El compuesto del título se preparó de una forma similar a la preparación del Intermedio 25 reemplazando 6-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-3-piridinamina con 6-[(2,5-dimetilfenil)oxi]-3-piridinamina (Intermedio 34) y usando las condiciones siguientes para la cromatografía en gel de sílice: Instrumento Companion, cartucho de 12g, un gradiente cHex/EtOAc como eluyente de 100/0 a 70/30. Esto rindió el compuesto del título como un aceite marrón claro (63 mg).

¹HRMN (400 MHz, metanol-*d*₄): δ ppm 8,31 (1H, d), 8,05 (1H, dd), 7,18 (1H, d), 6,98 (1H, d), 6,76 - 6,87 (2H, m), 4,02 - 4,34 (1H, m), 2,35 (3 H, s), 2,12 (3 H, s), 1,47 (9 H, s), 1,41 (3 H, d); UPLC: 0,84 min, 386 [M+1]⁺

Intermedio 36

*N*¹-{6-[(2,5-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil}-D-alaninamida

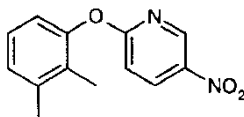


Se disolvió [(1R)-2-({6-[(2,5-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil})amino]-1-metil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 35, 60 mg) en 4 mL de diclorometano seco. A esta disolución, a 0°C, se añadieron gota a gota 40 equivalentes de TFA (0,480 mL). La reacción se agitó durante 3 horas a 0°C. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó por SCX en un cartucho de 5g. En primer lugar se usaron 3 VC de metanol, después el residuo se adsorbió en el cartucho, se lavó con 5 VC de metanol y se desorbió con VC de amoníaco metanólico (1N). La evaporación de los volátiles, rindió el compuesto del título (49 mg).

¹HRMN (400 MHz, metanol-*d*₄): δ ppm 8,34 (1H, d), 8,07 (1H, dd), 7,18 (1H, d), 6,99 (1H, d), 6,69 - 6,90 (2H, m), 3,60 (1H, q), 2,32 (3H, s), 2,12 (3H, s), 1,39 (3H, d); UPLC: 0,54 min, 286 [M+1]⁺

Intermedio 37

25 2-[(2,3-dimetilfenil)oxi]-5-nitropiridina

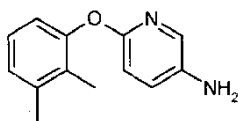


En un vial de microondas de 20 mL, se disolvieron 2-cloro-5-nitropiridina (500 mg, 3,15 mmoles), 2,3-dimetilfenol (385 mg, 3,15 mmoles) y carbonato de potasio (1.308 mg, 9,46 mmoles) en *N,N*-Dimetilformamida (10 mL) para proporcionar una suspensión marrón oscura. El recipiente de reacción se selló y se calentó en Biotage Initiator a 110°C durante 1 h. Después de enfriar la reacción se diluyó con 25 mL de Et₂O. La fase orgánica se lavó con 3x25 mL de agua, 10 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó en vacío para rendir el compuesto del título como un aceite naranja claro. (640 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,07 (1H, d), 8,50 (1H, dd), 7,24 - 7,19 (1H, m), 7,18 - 7,14 (1H, m), 7,04 (1H, d), 6,95 (1H, d), 2,38 (3H, s), 2,09 (3H, s); UPLC: 0,81 min, 245 [M+H]⁺.

35

Intermedio 38

6-[(2,3-dimetilfenil)oxi]-3-piridinamina

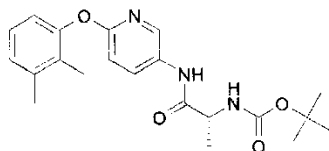


5 En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvió 2-[(2,3-dimetilfenil)oxi]-5-nitropiridina (Intermedio 37, 640 mg) en etanol (10 mL) para proporcionar una disolución amarilla clara. Se añadieron hidrazina hidrato (0,463 mL, 4,72 mmoles) y paladio sobre carbón (25,10 mg, 0,236 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 90°C. Después de 1 hora, la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró y la fase orgánica se evaporó en vacío rindiendo el compuesto del título como un aceite amarillo claro (573 mg).

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,72 (1H, d), 7,05 - 7,16 (2H, m), 7,01 (1H, d), 6,86 (1H, d), 6,71 (1H, d), 3,48 (2H, br, s), 2,34 (3H, s), 2,16 (3H, s); UPLC: 0,62 min, 215 [M+H]⁺.

Intermedio 39

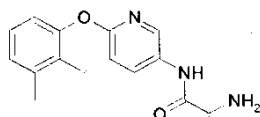
[(1R)-2-({6-[(2,3-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil}amino)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



15 A una disolución de N-[[[1,1-dimetiletilo]oxi]carbonil]-D-alanina (26,5 mg, 0,140 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (4 mL), se añadieron DIPEA (31 µL, 0,175 mmoles, 1,5 equiv) y después HATU (53,2 mg, 0,140 mmoles, 1,2 equiv) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente bajo argón. Después, se añadió 6-[(2,3-dimetilfenil)oxi]-3-piridinamina (Intermedio 38, 25 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C bajo argón. La mezcla de reacción se dejó toda la noche con calentamiento. Después, se evaporó. El residuo obtenido se purificó directamente en cromatografía en gel de sílice (instrumento Companion, 2 x cartucho de 4g) con un gradiente ciclohexano/ acetato de etilo 100/0 a 70/30 durante 15 min y 70/30 durante 20 min. Esto rindió el compuesto del título (31 mg).

20 ¹HRMN (400 MHz, metanol-*d*₄): δ ppm 8,29 (1H, d), 8,02 (1H, dd), 7,20 - 6,99 (3H, m), 6,81 (2H, dd), 4,21 (1H, m), 2,32 (3H, s), 2,08 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,40 (3H, d); UPLC: 0,80 min, 386 [M+1]⁺

Intermedio 40

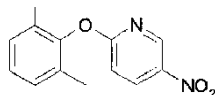
N¹-{6-[(2,3-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil}-D-alaninamida

30 Se disolvió [(1R)-2-({6-[(2,3-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil}amino)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 39, 29 mg) en 3 mL de diclorometano seco. A esta disolución a 0°C bajo argón se añadieron gota a gota 30 equivalentes de TFA (168 µL, 2,179 mmoles). La reacción se agitó durante 1 hora a 0°C y 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo obtenido se purificó por SCX (en primer lugar se usaron 3 VC de metanol, después el residuo se adsorbió en el cartucho, se lavó con 5 VC de metanol y se desorbió con 2 VC de amoníaco metanólico (1N)). La evaporación de los volátiles, rindió el compuesto del título (21 mg).

UPLC: 0,52 min, 286 [M+1]⁺

Intermedio 41

2-[(2,6-dimetilfenil)oxi]-5-nitropiridina



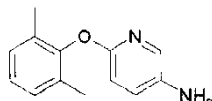
En un vial de microondas de 20 mL, se disolvió 2-cloro-5-nitropiridina (500 mg, 3,15 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 mL) para proporcionar una disolución amarilla clara. Se añadieron 2,6-dimetilfenol (385 mg,

3,15 mmoles) y carbonato de potasio (1.308 mg, 9,46 mmoles). El recipiente de reacción se selló herméticamente y se calentó con irradiación de microondas (instrumento Biotage) a 110°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se paró con 10 mL de agua y se diluyó con 10 mL de Et₂O. Las fases se separaron mediante un embudo de separación. La fase orgánica se lavó 3 veces con 10 mL de agua, 10 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó en vacío para rendir el compuesto del título como un aceite naranja claro (555,9 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,04 (1H, d), 8,50 (1H, dd), 7,16 (3H, s), 7,03 (1H, d), 2,12 (6H, s); UPLC_B: 0,95 mins, 245 [M+H]⁺.

Intermedio 42

6-[(2,6-dimetilfenil)oxi]-3-piridinamina

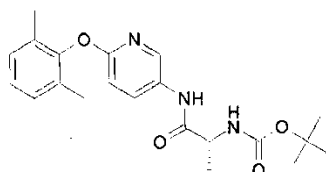


En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvió 2-[(2,6-dimetilfenil)oxi]-5-nitropiridina (Intermedio 41, 555,9 mg) en etanol (10 mL) para proporcionar una disolución naranja clara. Se añadieron paladio sobre carbón (230 mg, 0,216 mmoles) e hidrazina hidratado (0,416 mL, 4,32 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 90°C. Después de 3 horas, la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró y la fase orgánica se evaporó en vacío para rendir 929,9 mg de un sólido naranja oscuro que se cargó en un cartucho de SCX de 10 g. Después se hizo un barrido con 200 mL de etanol seguido de 50 mL de una disolución de amoníaco 2 M en MeOH. El eluato de amoníaco se evaporó en vacío para rendir el compuesto del título como un sólido naranja oscuro (447,6 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,64 (1H, d), 7,02 - 7,12 (4H, m), 6,62 (1H, d), 3,50 (2H, br, s), 2,14 (6H, s); UPLC_B: 0,74 mins, 215 [M+H]⁺.

Intermedio 43

[(1R)-2-({6-[(2,6-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil}amino)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

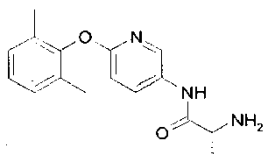


En un vial de 8 mL se disolvió N-[(1,1-dimetiletilo)oxi]carbonil]-D-alanina (190 mg, 1,003 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 mL) para proporcionar una disolución incolora. Se añadieron N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,219 mL, 1,253 mmoles) y hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metiliden]-N-metilmetanaminio (381 mg, 1,003 mmoles). La mezcla de reacción se volvió inmediatamente amarilla y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 6-[(2,6-dimetilfenil)oxi]-3-piridinamina (Intermedio 42, 223,8 mg) y la mezcla de reacción se calentó hasta 60°C. Después de 4 horas, el disolvente se evaporó en vacío usando el Genevac rindiendo un aceite marrón oscuro. Este residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (instrumento Biotage, columna de sílice SNAP de 25g) eluyendo con Ciclohexano/EtOAc de 3:1 Ciclohexano/EtOAc a 1:1 Ciclohexano/EtOAc en 10 VC; después 1:1 Ciclohexano/EtOAc para 5 VC. Las fracciones recogidas rindieron el compuesto del título como un aceite naranja claro (282 mg).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,03 (1H, br, s), 8,22 (1H, d), 8,07 (1H, dd), 7,02 - 7,19 (4H, m), 6,97 (1H, dd), 4,03 - 4,18 (1H, m), 2,04 (6H, s), 1,40 (9H, s), 1,27 (3H, d); UPLC_B: 0,89 min, 386 [M+H]⁺.

Intermedio 44

N¹-{6-[(2,6-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil}-D-alaninamida



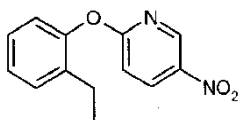
En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvió [(1R)-2-({6-[(2,6-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil}amino)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 43, 282 mg) en diclorometano (2 mL) para proporcionar una disolución amarilla. Se añadió ácido trifluoroacético (2 mL, 26,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 min, el disolvente se evaporó en vacío rindiendo un aceite amarillo que se

cargó en un cartucho SCX de 5 g. Después se hizo un barrido con 25 mL de MeOH seguido de 25 mL de una disolución de amoníaco 2 M en MeOH. El eluato de amoníaco se evaporó en vacío para rendir el compuesto del título como un aceite amarillo que solidificó (173,8 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,51 (1H, br, s), 8,23 - 8,12 (2H, m), 7,17 - 7,01 (3H, m), 6,85 - 6,75 (1H, m), 3,64 (1H, q), 2,13 (6H, s), 1,83 (2H, br, s), 1,44 (3H, d); UPLC_B: 0,70 mins, 286 [M+H]⁺.

Intermedio 45

2-[(2-etilfenil)oxi]-5-nitropiridina

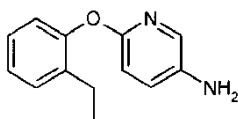


En un vial de microondas de 20 mL, se disolvió 2-cloro-5-nitropiridina (500 mg, 3,15 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 mL) para proporcionar una disolución marrón clara. Se añadieron 2-etilfenol (0,378 mL, 3,15 mmoles) y K₂CO₃ (1.308 mg, 9,46 mmoles). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un Biotage Initiator a 110°C durante 1 hora. Después de enfriar, la reacción se completó. La mezcla de reacción se paró con 10 mL de agua y se diluyó con 10 mL de Et₂O. Las fases se separaron mediante un embudo de separación. La fase orgánica se lavó con 3x10 mL de agua, 10 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó en vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja claro. (623 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,06 (1 H, d), 8,49 (1 H, dd), 7,40 - 7,34 (1H, m), 7,33 - 7,28 (2H, m), 7,10 - 7,05 (1H, m), 7,04 (1H, d), 2,55 (2H, q), 1,18 (3H, t); UPLC_B: 0,95 min, 245 [M+H]⁺.

Intermedio 46

6-[(2-etilfenil)oxi]-3-piridinamina

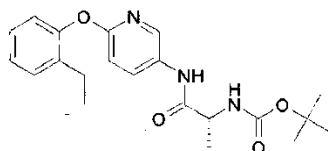


En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvió 2-[(2-etilfenil)oxi]-5-nitropiridina (Intermedio 45, 623 mg) en etanol (10 mL) para proporcionar una disolución naranja clara. Se añadieron paladio sobre carbón (244 mg, 0,230 mmoles) e hidrazina hidrato (0,442 mL, 4,59 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 90°C. Después de 3 horas, la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró y la fase orgánica se evaporó en vacío rindiendo 1,1408 g de un sólido naranja oscuro que se cargó en un cartucho de SCX de 10 g. Después se hizo un barrido con 200 mL de etanol seguido de 50 mL de una disolución de amoníaco 2 M en MeOH. El eluato de amoníaco se evaporó en vacío para rendir el compuesto del título como un sólido naranja oscuro (456,1 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,71 (d, 1 H), 7,26 - 7,31 (m, 1 H), 7,16 - 7,22 (m, 1 H), 7,10 - 7,15 (m, 1 H), 7,07 (dd, 1 H), 6,96 (dd, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 3,52 (br. s., 2 H), 2,64 (q, 2 H), 1,20 (t, 3 H); UPLC_B: 0,75 mins, 215 [M+H]⁺.

Intermedio 47

[(1R)-2-({6-[(2-etilfenil)oxi]-3-piridinil}amino)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

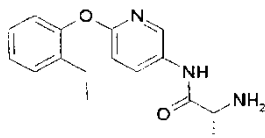


En un vial de 8 mL se disolvió N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-D-alanina (193 mg, 1,022 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 mL) para proporcionar una disolución incolora. Se añadieron N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,223 mL, 1,277 mmoles) y tetrafluoroborato de N-[(1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metilideno]-N-metilmetanaminio (328 mg, 1,022 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió 6-[(2-etilfenil)oxi]-3-piridinamina (Intermedio 46, 228 mg) y la mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante 32 horas. El disolvente se evaporó en vacío usando el Genevac rindiendo un aceite marrón oscuro, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage, columna SNAP de 25g) eluyendo con un gradiente Ciclohexano/EtOAc de 3:1 C a 1:1 en 10 VC; después 1:1 para 5V. Las fracciones recogidas rindieron el compuesto del título (251,1 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,70 (1H, br, s), 8,17 (1H, d), 8,05 (1H, dd), 7,31 (1H, dd), 7,14 - 7,27 (2H, m), 7,02 (1H, dd), 6,82 (1H, d), 5,11 (1H, d), 4,22 - 4,52 (1H, m), 2,60 (2H, q), 1,47 (9H, s), 1,44 - 1,46 (3H, m), 1,18 (3H, t); UPLC_B: 0,90 min, 386 [M+H]⁺.

Intermedio 48

5 N^1 -{6-[(2-etilfenil)oxi]-3-piridinil}-D-alaninamida

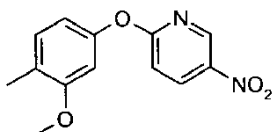


10 En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvió [(1R)-2-({6-[(2-etilfenil)oxi]-3-piridinil}amino)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 47, 251,1 mg) en diclorometano (2 mL) para proporcionar una disolución naranja clara. Se añadió ácido trifluoroacético (2 mL, 26,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, el disolvente se evaporó en vacío rindiendo un aceite amarillo que se cargó en un cartucho SCX de 5 g y se lavó con 25 mL de MeOH seguido de 25 mL de disolución 2M de amoniaco en MeOH. El eluato de amoniaco se evaporó en vacío para rendir el compuesto del título como un aceite amarillo que solidificó (170,0 mg).

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 9,58 (1H, br, s), 8,24 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 7,30 - 7,35 (1H, m), 7,15 - 7,27 (2H, m), 7,03 (1H, dd), 6,85 (1H, d), 3,69 (1H, q), 2,61 (2H, q), 2,31 (2H, br. s), 1,46 (3H, d), 1,20 (3H, t); UPLC_B: 0,71 mins, 286 [M+H]⁺.

Intermedio 49

2-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-5-nitropiridina

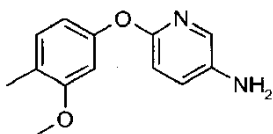


20 A una disolución de 4-metil-3-(metiloxi)fenol (Intermedio 18, 400 mg) en N,N-dimetilformamida seca (15 mL), se añadieron carbonato de potasio (1.200 mg, 8,69 mmoles) y después 2-cloro-5-nitropiridina (551 mg, 3,47 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 115°C. La reacción se paró con agua (10 mL), se diluyó con salmuera (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 veces 30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera enfriada con hielo (2 veces 30 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage, columna SNAP de 100 g) con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo de 10/0 a 8/2. La evaporación rindió el compuesto del título como un aceite amarillo claro (570 mg).

25 ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2,16 (3H, s), 3,76 (3H, s), 6,68 - 6,73 (1H, m), 6,83 - 6,86 (1H, m), 7,24 - 7,18 (2H, m), 8,64 - 8,58 (1H, m), 9,08 - 9,02 (1H, m); UPLC_B: 0,93 min, 261 [M+H]⁺.

Intermedio 50

30 6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinamina

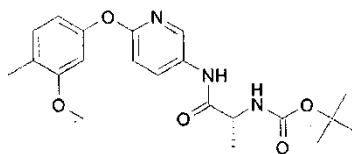


35 A una disolución de 2-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-5-nitropiridina (Intermedio 49, 568 mg) en tetrahidrofurano (25 mL)/agua (12,50 mL), se añadieron hierro (609 mg, 10,91 mmoles) y después cloruro de amonio (584 mg, 10,91 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración y la disolución se diluyó con disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 veces 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage con una columna SNAP de 50 g) usando como eluyente un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo de 8/2 a 1/1. La evaporación rindió el compuesto del título como un aceite amarillo claro (465 mg).

40 ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7,54 (1H, d), 7,06 (2H, ddd), 6,72 (1H, d), 6,59 (1H, d), 6,38 (1H, dd), 5,07 (2H, s), 3,73 (3H, s), 2,10 (3H, s); UPLC_B: 0,72 min, 231 [M+H]⁺.

Intermedio 51

{{(1R)-1-metil-2-[(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)amino]-2-oxoetil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

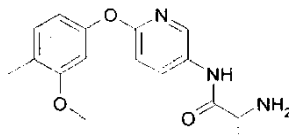


5 A una disolución de N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-D-alanina (181 mg, 0,955 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (3 mL), se añadieron DIPEA (0,303 mL, 1,737 mmoles) y después TBTU (335 mg, 1,042 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después se añadió 6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinamina (Intermedio 50, 200 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La reacción se paró con agua (2 mL), se diluyó con salmuera (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage, columna SNAP de 10 g) usando un gradiente cHex/EtOAc como eluyente de 100/0 a 70/30. Esto rindió el compuesto del título (350 mg).

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,09 (1H, br, s), 8,38 - 8,29 (1H, m), 8,09 - 8,03 (1H, m), 7,12 (2H, d), 6,97 (1H, d), 6,70 (1H, d), 6,57 - 6,51 (1H, m), 4,16 - 4,04 (1H, m), 3,74 (3H, s), 2,13 (3H, s), 1,39 (9H, s), 1,26 (3H, d); UPLC_B: 0,87 min, 402 [M+H]⁺

15 Intermedio 52

N¹-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-D-alaninamida

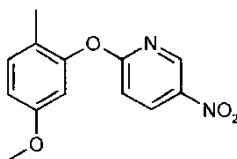


20 A una disolución de {{(1R)-1-metil-2-[(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)amino]-2-oxoetil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 51, 350 mg) en diclorometano seco (7,5 mL), se añadió lentamente TFA (2,5 mL, 32,4 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se evaporaron el disolvente y el exceso de TFA, y el residuo se purificó con un cartucho de SCX (10 g) para rendir el compuesto del título como un aceite incoloro (258 mg).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,40 (1H, d), 8,11 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 6,96 (1H, d), 6,70 (1H, d), 6,54 (1H, dd), 3,75 (3H, s), 3,44 (1H, q), 3,33 (2H, br. s), 2,13 (3H, s), 1,22 (3H, d); UPLCB: 0,70 min, 302 [M+H]⁺

25 Intermedio 53

2-[[2-metil-5-(metiloxi)fenil]oxi]-5-nitropiridina



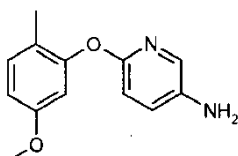
30 A una disolución de 2-metil-5-(metiloxi)fenol (Intermedio 12, 2 g) y 2-cloro-5-nitropiridina (2,1 g, 13,2 mmoles) en DMF (50 mL) se añadió carbonato de potasio (2,76 g, 20 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C toda la noche. La mezcla se evaporó en vacío y se añadió agua (100 mL). Se extrajo con acetato de etilo (3 veces 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para rendir un aceite marrón, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil: EtOAc/PE= 1/50-1/20) para proporcionar el compuesto del título (1,5 g).

MS_2 (ESI): 261 [M+H]⁺

35

Intermedio 54

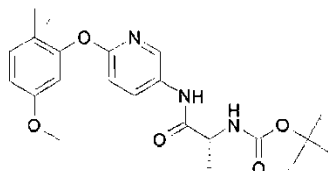
6-[[2-metil-5-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinamina



5 A una disolución de 2-[[2-metil-5-(metiloxi)fenil]oxi]-5-nitropiridina (Intermedio 53, 1,5 g) en etanol (100 mL) se añadió Pd/C (5%, 200 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂ toda la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se evaporó para rendir un aceite amarillo, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil: EtOAc/PE = 1/5-1/2). Esto rindió el compuesto del título (850 mg).

10 ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,70 (1H, s), 7,12 (1H, d), 7,05 - 7,08 (1H, d), 6,69 (1H, d), 6,63 - 6,66 (1H, d), 6,54 (1H, s), 3,74 (3H, s), 3,45 (2H, s), 2,12 (3H, s); MS₂ (ESI): 231 [M+H]⁺

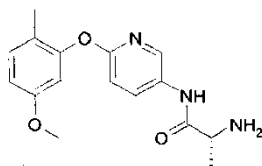
Intermedio 55

{(1*R*)-1-metil-2-[(6-(2-metil-5-(metiloxi)fenil)oxi)-3-piridinil]amino]-2-oxoetil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

15 El compuesto del título se preparó de una forma similar a la preparación del Intermedio 15 reemplazando 4-[[2-metil-5-(metiloxi)fenil]oxi]anilina con 6-[[2-metil-5-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinamina (Intermedio 54, 90 mg) para rendir el compuesto del título (152 mg).

¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄): δ ppm 8,32 (1H, d), 8,05 (1H, d), 7,18 (1H, d), 6,86 (1H, d), 6,76 (1H, d), 6,61 (1H, d), 4,25 (1H, m), 3,13 (3H, s), 2,08 (3H, s), 1,46 (9H, s), 1,41 (3H, d); UPLC_B: 0,85 min, 402 [M+H]⁺

Intermedio 56

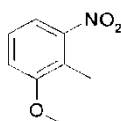
20 *N*¹-(6-[[2-metil-5-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-D-alaninamida

25 El compuesto del título se preparó de una forma similar a la preparación del Intermedio 16 reemplazando {(1*R*)-1-metil-2-[(4-[[2-metil-5-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)amino]-2-oxoetil}carbamato con {(1*R*)-1-metil-2-[(6-[[2-metil-5-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)amino]-2-oxoetil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 55, 150 mg) para rendir el compuesto del título (120 mg).

¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄): δ ppm 8,32 (1H, d), 8,05 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 6,83 (1H, d), 6,73 (1H, d), 6,58 (1H, d), 3,74 (3H, s), 3,63-3,50 (1H, m), 2,06 (3H, s), 1,36 (3H, d); UPLC_B: 0,66 min, 302 [M+H]⁺

Intermedio 57

2-metil-1-(metiloxi)-3-nitrobenceno

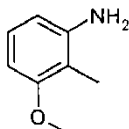


30 A una disolución de 2-metil-3-nitrofenol (15,3 g, 100 mmoles) en DMF (150 mL) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 2,6 g, 110 mmoles) a 0°C y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió yoduro de metilo (28,4 g, 200 mmoles) y la mezcla se calentó hasta 80°C durante 5 horas. Se añadió agua

(100 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces 100 mL). Las fases de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1). La evaporación rindió el compuesto del título como un sólido amarillo (14,4 g).

5 Intermedio 58

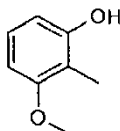
2-metil-3-(metiloxi)anilina



10 A una disolución de 2-metil-1-(metiloxi)-3-nitrobenceno (Intermedio 57, 1,67 g) en metanol (50 mL) se añadió Pd/C (10%, 50 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de H₂ durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. La evaporación rindió el compuesto del título como un sólido (1,31 g).

Intermedio 59

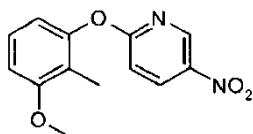
2-metil-3-(metiloxi)fenol



15 A una disolución de 2-metil-3-(metiloxi)anilina (Intermedio 58, 1,31 g) en H₂SO₄ (6 M, 100 mL) se añadió por partes NaNO₂ (794 mg, 11 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó durante otras 2 horas a 40°C y se añadió agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 veces 100 mL) y las fases de acetato de etilo combinadas se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EtOAc= 5:1) para rendir el compuesto del título como un sólido (569 mg).

Intermedio 60

20 2-[[2-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-5-nitropiridina

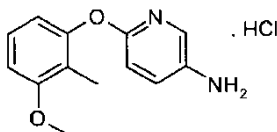


25 A una disolución de 2-metil-3-(metiloxi)fenol (Intermedio 59, 1,3 g) en DMF (50 mL) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 480 mg, 0,012 moles) a 0°C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió 2-cloro-5-nitropiridina (1,9 g, 0,012 moles, Aldrich) y la mezcla se calentó a 60°C durante 3 horas. La mezcla se vertió en H₂O (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4 veces 100 mL). Las fases de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EtOAc= 10:1) para rendir el compuesto del título (2,3 g) como un líquido.

MS₂ (ESI): 261 [M+H]⁺.

Intermedio 61

30 6-[[2-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinamina sal hidrocloreto

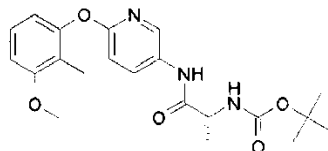


35 A una disolución de 2-[[2-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-5-nitropiridina (Intermedio 60, 2,3 g) en metanol (30 mL) se añadió Pd/C (10%, 0,3 g) y se burbujó H₂ en la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se burbujó en HCl gas. La mezcla resultante se concentró para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (2 g).

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ ppm 10,0 - 8,5 (3H, m), 8,03 - 8,02 (1H, s), 7,73 - 7,71 (1H, d), 7,22- 7,18 (1H, t), 7,05 - 7,02 (1H, d), 6,87 - 6,85 (1H, d), 6,65 - 6,63 (1H, d), 3,82 (3H, s), 1,90 (3H, s); MS₂ (ESI): 231 [M-(HCl)+H]⁺.

Intermedio 62

{(1*R*)-1-metil-2-[(6-[[2-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)amino]-2-oxoetil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



5

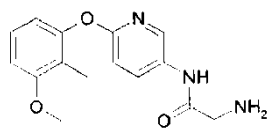
El compuesto del título (307 mg) se preparó de una forma similar a la preparación del Intermedio 25 reemplazando 6-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-3-piridinamina con 6-[[2-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinamina (Intermedio 61, 201 mg).

¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄): δ ppm 8,75 (1H, d), 8,44 (1H, dd), 7,93 - 8,11 (1H, m), 7,53 (1H, dd), 7,19 (1H, t), 6,83 (2H, t), 6,62 (1H, d), 4,09 - 4,33 (1H, m), 3,87 (3H, s), 2,02 (3H, s), 1,44 - 1,51 (9H, m), 1,42 (3H, d); UPLC_B: 0,86 min, 402 [M+H]⁺

10

Intermedio 63

*N*¹-(6-[[2-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-D-alaninamida



El compuesto del título (268 mg) se preparó de una forma similar a la preparación del Intermedio 26 reemplazando {(1*R*)-1-metil-2-[(6-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-3-piridinil)amino]-2-oxoetil}carbamato de 1,1-dimetiletilo con {(1*R*)-1-metil-2-[(6-[[2-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)amino]-2-oxoetil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 62, 304 mg). En lugar de agitarse a 0°C durante 3 horas, la reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 2 horas.

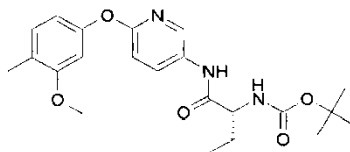
15

¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄): δ ppm 8,33 (1H, d), 8,03 (1H, dd), 7,18 (1H, t), 6,81 (2H, t), 6,60 (1H, d), 3,85 (3H, s), 3,66 (1H, q), 2,00 (3H, s), 1,40 (3H, d); UPLC_B: 0,67 min, 302 [M+H]⁺

20

Intermedio 64

((1*R*)-1-[(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)amino]carbonil)propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



A una disolución de ácido (2*R*)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)butanoico (106 mg, 0,521 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida seca (2 mL) se añadieron DIPEA (0,152 mL, 0,869 mmoles) y después TBTU (181 mg, 0,565 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después se añadió 6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinamina (Intermedio 50, 100 mg) y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a la misma temperatura. La reacción se paró con agua (1 mL), se diluyó con salmuera (1 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 veces 5 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage, columna SNAP de 10 g) usando como eluyente un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 70/30 para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (180 mg).

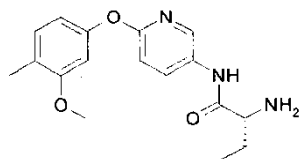
30

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,13 (1H, s ancho), 8,31 - 8,37 (1H, m), 8,02 - 8,10 (1H, m), 7,09 - 7,16 (1H, m), 7,01 - 7,08 (1H, m), 6,96 (1H, d), 6,70 (1H, d), 6,51 - 6,58 (1H, m), 3,91 - 4,03 (1H, m), 3,75 (3H, s), 2,13 (3H, s), 1,50-1,76 (2H, m), 1,39 (9H, s), 0,90 (3H, t); UPLC_B: 0,91 min, 416 [M+H]⁺.

35

Intermedio 65

(2R)-2-amino-N-(6-([4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi)-3-piridinil)butanamida

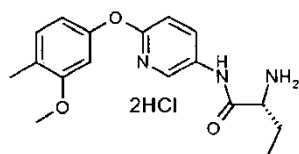


5 A una disolución de ((1R)-1-(((6-([4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi)-3-piridinil)amino)carbonil)propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 64, 175 mg) en diclorometano seco (DCM) (6 mL), se añadió lentamente TFA (2 mL, 26,0 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se evaporaron el disolvente y el exceso de TFA, y el residuo se purificó por cartucho de SCX (5 g) para rendir el compuesto del título como un sólido incoloro (122 mg).

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,36 - 8,42 (1H, m), 8,11 (1H, dd), 7,12 (1H, d), 6,95 (1H, d), 6,67 - 6,73 (1H, m), 6,54 (1H, dd), 3,75 (3H, s), 3,24 (1H, m), 2,13 (3H, s), 1,59 - 1,73 (1H, m), 1,42 - 1,56 (1 H, m), 0,90 (3H, t); UPLC_B: 0,74 min, 316 [M+H]⁺.

Intermedio 65b (sal 2HCl del Intermedio 65)

(2R)-2-amino-N-(6-([4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi)-3-piridinil)butanamida•2HCl



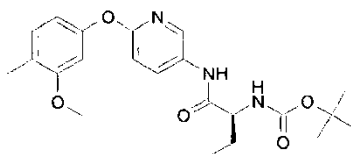
15 Se mezclan 6-([4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi)-3-piridinamina (Intermedio 50, 500 g), ácido (2R)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)butanoico (530 g) y Et₃N (905 mL) conjuntamente en acetato de etilo (2 L) y se agitan a 0°C hasta la disolución completa. Se añadió T3P (2,15 L) gota a gota en 30 minutos manteniendo la temperatura a ~0°C. Se añadió acetato de etilo (500 mL) para lavar la línea. Procesamiento: se añadió disolución acuosa al 10% p/p de carbonato de sodio (2,5 L) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Después, se añadieron agua (1,5 L) y acetato de etilo (1 L) y las dos fases se separaron. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa al 10% p/p de carbonato de sodio (2,5 L), agitando la mezcla durante 10 minutos antes de la separación de las fases, después con disolución acuosa al 28% de ácido málico (2,5 L) y finalmente con disolución acuosa al 20% de NaCl (2,5 L). La disolución orgánica se concentró hasta el volumen menor (<2 L), se añadió acetonitrilo (5 L), la disolución se concentró hasta el volumen menor (<2L) y se añadió acetonitrilo hasta 12,5 L (es una disolución del Intermedio 64 en acetonitrilo). A esta disolución, se añadió disolución 5-6N de HCl en Isopropanol (2,5 L) a 20°C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 45°C durante 1,5 horas. La suspensión obtenida se enfrió hasta 20°C, se agitó durante 1 hora y se filtró. El sólido recogido se lavó con 5/1 acetonitrilo/Isopropanol (3x1,5L), después se secó en vacío a 40°C, hasta un peso constante, obteniendo el compuesto del título (817 g).

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11,13 (1H, s), 8,30-8,50 (m, 4H), 8,07 (1H, dd), 7,10 (1H, d), 6,98 (1H, d), 6,69 (1H, d), 6,53 (1H, dd), 3,99 (1H, m), 3,72 (3H, s), 2,10 (3H, s), 1,80-1,95 (2H m), 0,92 (3H, t).

Se usó un método genérico de Cromatografía Iónica con el fin de determinar la cantidad de Cloruro. Condiciones del Método: Equipo Dionex ICS2000, Tipo de columna Dionex AS18 2mmx250mm; Fase Móvil KOH 41mM; Caudal 0,47 mL/min; Detección Conductimétrica. Resultado: Cloruro 17,5% p/p. A partir de este resultado se confirmó que el Intermedio 65b era una sal di-hidrocloruro.

35 Intermedio 66

((1S)-1-(((6-([4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi)-3-piridinil)amino)carbonil)propil)carbamato de 1.1-dimetiletilo



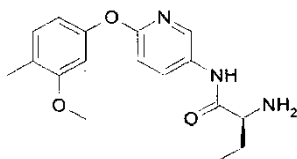
40 A una disolución de ácido (2S)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)butanoico (66,2 mg, 0,326 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (1 mL) se añadieron DIPEA (0,095 mL, 0,543 mmoles) y después TBTU (112 mg, 0,347 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después se añadió 6-([4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi)-3-piridinamina (Intermedio 50, 50 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente toda la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y se lavó con salmuera (3 veces 8 mL). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 60/40 como eluyente. Esto rindió el compuesto del título como un sólido blanco (73 mg).

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ ppm 10,13 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,06 (1H, dd), 7,11 (1H, d), 7,05 (1H, d), 6,95 (1H, d), 6,69 (1H, d), 6,53 (1H, dd), 4,00 - 3,91 (1H, m), 3,73 (3H, s), 2,13 (3H, s), 1,74 - 1,51 (2H, m), 1,38 (9H, s), 0,89 (3H, t); UPLC_B: 0,92 min, 414 [M-H]⁻

Intermedio 67

(2S)-2-amino-N-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)butanamida

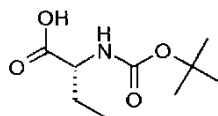


- 10 A una disolución de ((1S)-1-[[[6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil]amino]carbonil]propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 66, 70 mg) en diclorometano (2,5 mL) enfriada hasta 0°C, se añadió TFA (0,779 mL, 10,11 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1,5 horas y se evaporó. El residuo se diluyó con diclorometano (10 mL) y se neutralizó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 mL). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para rendir el compuesto del título como un aceite amarillo claro (53,1 mg).

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ ppm 8,39 (1H, d), 8,11 (1H, dd), 7,12 (1H, d), 6,95 (1H, d), 6,70 (1H, d), 6,54 (1H, dd), 3,74 (3H, s), 3,52 - 3,21 (1H, m), 2,12 (3H, s), 1,71 - 1,44 (2H, m), 0,89 (3H, t). UPLC_B: 0,75 min, 314 [M-H]⁻

Intermedio 68

- 20 ácido (2R)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)butanoico

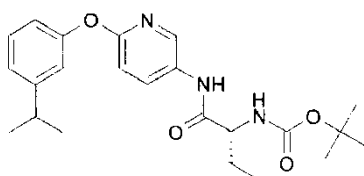


- 25 A una disolución de ácido (2R)-2-aminobutírico 5 (1,95 g, 18,91 mmoles) en 19 mL de 1 M hidróxido de sodio acuoso y 13 mL de metanol se añadió Boc-anhídrido (4,95 g, 22,69 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Después de evaporar la mayor parte del metanol, la disolución se acidificó a pH 2 con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo (3 veces 60 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (2 veces 12 mL). La evaporación del disolvente rindió el compuesto del título (3,48 g).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,35 (1H, s), 7,02 (1H, d), 3,71 - 4,07 (1H, m), 1,47 - 1,79 (2H, m), 1,38 (9H, s), 0,88 (3H, t); UPLC: 0,60 min, 204 [M+H]⁺.

- 30 Intermedio 69

{{(1R)-1-metil-2-[[6-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-3-piridinil]amino]-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



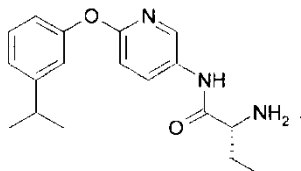
- 35 A una disolución de ácido (2R)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)butanoico (Intermedio 68, 875 mg) en N,N-dimetilformamida seca (50 mL), se añadieron DIPEA (0,935 mL, 5,36 mmoles, 1,5 equiv) y después HATU (1,629 g, 4,28 mmoles, 1,2 equiv) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente bajo argón.

- 40 Después, se añadió 4-[[3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)amina 4-[[3-(metiloxi)fenil]oxi]anilina (Intermedio 24, 815 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 63°C bajo argón. La reacción se dejó con calentamiento 17 horas. Después de evaporar, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Companion, cartucho de 120 g) con un gradiente de ciclohexano/ acetato de etilo de 100/0 a 70/30. El compuesto del título se obtuvo como un polvo amarillo (1,282 g)

^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): δ ppm 8,37 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 7,34 (1H, t), 7,13 (1H, d), 6,98 (1H, t), 6,92 (2H, m), 4,11 (1H, t), 2,94 - 2,89 (1H, m), 2,02-1,77 (1 H, m), 1,75-1,72 (1H, m), 1,48 (9H, s), 1,27 (6H, d), 1,04 (3H, t); UPLC: 0,91 min, 414 [M+1]⁺

Intermedio 70

5 (2R)-2-amino-N-(6-([3-(1-metiletil)fenil]oxi)-3-piridinil)butanamida

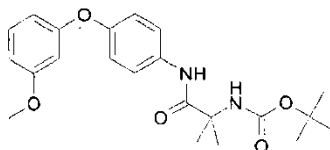


10 Se disolvió ((1R)-1-[[6-([3-(1-metiletil)fenil]oxi)-3-piridinil]amino]carbonil]propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 69, 1,28 g) en 18 mL de diclorometano seco. A esta disolución a 0°C bajo argón se añadieron gota a gota 30 equivalentes de TFA (7,15 mL, 93 mmoles). La reacción se agitó durante 3 horas a 0°C. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo obtenido se purificó por SCX en un cartucho de 50g. El cartucho se lavó con 3 VC de metanol, después el compuesto se adsorbió en el cartucho, se lavó con 5 VC de metanol y se desorbió con 2 VC de amoniaco en metanol (1 N). Después de evaporar los volátiles, se obtuvo el compuesto del título (932 mg).

15 ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): δ ppm 8,36 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,30 (1H, t), 7,08 (1H, d), 6,98 - 6,78 (3H, m), 3,39 (1H, t), 2,94 - 2,84 (1H, m), 2,81 (2H, s), 1,87 - 1,74 (1H, m), 1,73 - 1,59 (1H, m), 1,25 (6H, d), 1,00 (3H, t); UPLC: 0,60 min, 314 [M+1]⁺

Intermedio 71

{1,1dimetil-2-[(4-([3-(metiloxi)fenil]oxi)fenil]amino)-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

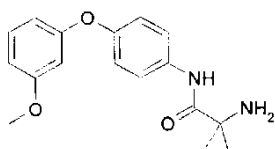


20 A una disolución de N-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-2-metilalanina (1,7 g, 8,36 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (35 mL), se añadieron DIPEA (2,434 mL, 13,94 mmoles) y después TBTU (2,80 g, 8,71 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. (Se añadió 4-([3-(metiloxi)fenil]oxi)fenil]amina (1,5 g, 6,97 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a la misma temperatura. La reacción se paró con salmuera (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (dos veces 150 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera enfriada con hielo (3 veces 100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage, columna SNAP de 100 g) usando como eluyente un gradiente y ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 70/30 para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (1,90 g).

25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,47 (1H, br, s), 7,50 - 7,76 (2H, m), 7,24 (1H, t), 6,97 (3H, d), 6,67 (1H, dd), 6,44 - 6,55 (2H, m), 3,72 (3H, s), 1,25 - 1,47 (15H, m); UPLC_B: 0,91 min, 401 [M+1]⁺.

Intermedio 72

30 2-metil-N¹-(4-([3-(metiloxi)fenil]oxi)fenil)alaninamida

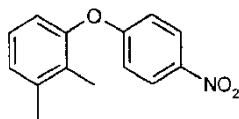


35 A una disolución de {1,1-dimetil-2-[(4-([3-(metiloxi)fenil]oxi)fenil]amino)-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 71, 1,89 g) en diclorometano seco (60 mL) a 0°C, se añadió TFA (20mL, 260 mmoles) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Se evaporaron el disolvente y el exceso de TFA, y el residuo se purificó por cartucho de SCX (50 g) para rendir el compuesto del título como un aceite marrón claro (1,34 g).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,73 - 7,64 (2H, m), 7,25 (1H, t), 6,95 - 7,03 (2H, m), 6,64 - 6,70 (1H, m), 6,45 - 6,55 (2H, m), 3,72 (3H, s), 1,28 (6H, s); UPLC_B: 0,79 min, 301 [M+1]⁺

Intermedio 73

2,3-dimetilfenil 4-nitrofenil éter

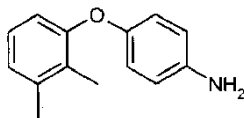


5 En un vial de microondas, se disolvió 1-fluoro-4-nitrobenzoceno (500 mg, 3,54 mmoles) en N,N-Dimetilformamida (10 mL) para proporcionar una disolución amarilla clara. Se añadieron carbonato de potasio (1.469 mg, 10,63 mmoles) y 2,3-dimetilfenol (433 mg, 3,54 mmoles). El recipiente de reacción se selló y se calentó en un Biotage Initiator a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar, la reacción se diluyó con 25 mL de Et₂O. La fase orgánica se lavó 3 veces con 25 mL de agua, 10 mL de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó en vacío para rendir el compuesto del título como un sólido amarillo (865,1 mg).

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,25 - 8,14 (2H, m), 7,17 (1H, t), 7,13 - 7,08 (1H, m), 6,96 - 6,83 (3H, m), 2,36 (3H, s), 2,10 (3H, s); UPLC: 0,90 min, 244 [M+H]⁺.

Intermedio 74

4-[(2,3-dimetilfenil)oxi]anilina

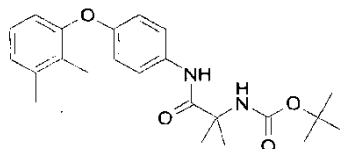


15 Se disolvió 2,3-dimetilfenil 4-nitrofenil éter (intermedio 73, 865 mg) en etanol (10 mL) para proporcionar una disolución amarilla clara. Se añadieron hidrazina hidrato al 50% (0,698 mL, 7,1 mmoles) y Pd/C (37,8 mg, 0,36 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y la fase orgánica se evaporó en vacío para rendir el compuesto del título como un aceite amarillo claro (796 mg).

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,07 - 6,96 (1H, m), 6,90 (1H, d), 6,83 - 6,73 (2H, m), 6,72 - 6,61 (3H, m), 2,33 (3H, s), 2,22 (3H, s); UPLC: 0,60 min, 214 [M+H]⁺.

Intermedio 75

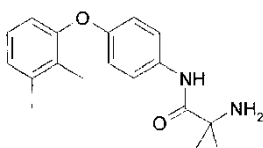
[2-({4-[(2,3-dimetilfenil)oxi]fenil}amino)-1,1-dimetil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



25 Se disolvió 4-[(2,3-dimetilfenil)oxi]anilina (Intermedio 74, 200 mg) en 5,0 mL de DMF. Después, se añadieron DIPEA (0,246 mL, 1,41 mmoles) y HATU (428 mg, 1,13 mmoles). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-metilalanina (229 mg, 1,13 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 40°C toda la noche. Después de retirar los volátiles, el crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de cHex/EtOAc de 100/0 a 0/100 para rendir el compuesto del título (109 mg).

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,51 - 7,41 (2H, m), 7,12 - 6,95 (2H, m), 6,93 - 6,84 (2H, m), 6,82 - 6,73 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,19 (3H, s), 1,60 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,49 (9H, s); UPLC: 0,83 min, 399 [M+H]⁺.

Intermedio 76

N¹-{4-[(2,3-dimetilfenil)oxi]fenil}-2-metilalaninamida

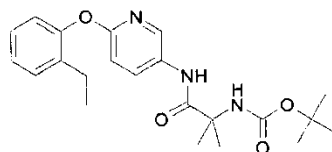
35 Se disolvió [2-({4-[(2,3-dimetilfenil)oxi]fenil}amino)-1,1-dimetil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 75, 109 mg) en 4,0 mL de diclorometano y después se añadió TFA (1,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 1 hora. Después de retirar los volátiles, el residuo se cargó en un cartucho de SCX y se eluyó con DCM/MeOH/NH₃ (disolución 2,0 M en MeOH). La evaporación rindió 68 mg del compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,62 (2H, d), 7,17 - 6,96 (2H, m), 6,84 (2H, d), 6,78 - 6,68 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,11 (3H, s), 1,29 (6 H, s); UPLC: 0,57 min, 299 [M+H]⁺.

5 Intermedio 77

[2-({6-[(2-etilfenil)oxi]-3-piridinil}amino)-1,1-dimetil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

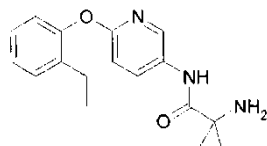


10 En un vial de 8 mL, se disolvió N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-metilalanina (208 mg, 1,022 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 mL) para proporcionar una disolución incolora. Se añadieron *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,223 mL, 1,277 mmoles) y tetrafluoroborato de *N*-[(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metiliden]-*N*-metilmetanaminio (328 mg, 1,022 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió 6-[(2-etilfenil)oxi]-3-piridinamina (Intermedio 46, 228 mg) y la mezcla de reacción se calentó hasta 60°C. Después de 24 horas, se añadieron 150 mg adicionales de tetrafluoroborato de *N*-[(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metiliden]-*N*-metilmetanaminio. Después de 8 horas adicionales, el disolvente se evaporó en vacío usando el Genevac rindiendo un aceite marrón oscuro que se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage, columna SNAP de 25g) con como eluyente un gradiente Ciclohexano/EtOAc de 3:1 a 1:1 en 10 VC, después 1:1 para 5VC. Las fracciones recogidas rindieron el compuesto del título como un sólido naranja claro (88,6 mg).

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,06 (1H, br, s), 8,17 - 8,10 (2H, m), 7,33 (1H, dd), 7,29 - 7,15 (2H, m), 7,04 (1H, dd), 6,91 - 6,82 (1H, m), 4,91 (1H, br, s), 2,62 (2H, q), 1,60 (6H, s), 1,47 (9H, s), 1,20 (3H, t); UPLC_B: 0,92 min, 400 [M+H]⁺.

Intermedio 78

*N*¹-{6-[(2-etilfenil)oxi]-3-piridinil}-2-metilalaninamida

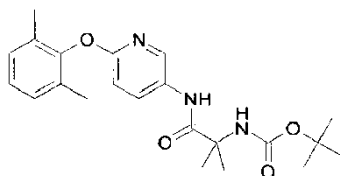


25 En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se disolvió [2-({6-[(2-etilfenil)oxi]-3-piridinil}amino)-1,1-dimetil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 77, 88,6 mg) en diclorometano (2 mL) para proporcionar una disolución amarilla. Se añadió ácido trifluoroacético (2 mL, 26,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, el disolvente se evaporó en vacío rindiendo un aceite amarillo que se cargó en un cartucho SCX de 5 g y se lavó con 25 mL de MeOH seguido de 25 mL de disolución 2M de amoniaco en MeOH. El eluato de amoniaco se evaporó en vacío para rendir el compuesto del título como un aceite amarillo que solidificó (67,1 mg).

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,90 (1H, br, s), 8,18 - 8,27 (2H, m), 7,33 (1H, dd), 7,15 - 7,28 (2H, m), 7,03 (1H, dd), 6,80 - 6,90 (1H, m), 2,62 (2H, q), 1,84 (2H, br, s), 1,49 (6H, s), 1,20 (3H, t); UPLC_B: 0,78 min, 300 [M+H]⁺.

Intermedio 79

35 [2-({6-[(2,6-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil}amino)-1,1-dimetil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



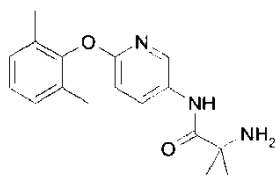
En un vial de 8 mL, se disolvieron N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-metilalanina (204 mg, 1,003 mmoles) y *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,219 mL, 1,253 mmoles) en N,N-Dimetilformamida (4 mL) para proporcionar una disolución amarilla clara. Se añadió hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-

iloxi)metiliden]-*N*-metilmetanaminio (381 mg, 1,003 mmoles). La mezcla de reacción se volvió amarilla brillante y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 6-[(2,6-dimetilfenil)oxi]-3-piridinamina (Intermedio 42, 223,8 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C. Después de 4 horas, la reacción se completó. El disolvente se evaporó en vacío usando el Genevac rindiendo un aceite marrón oscuro que se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage, columna SNAP de 25g) usando como eluyentes un gradiente Ciclohexano/EtOAc de 3:1 a 1:1 en 10 VC; después 1:1 para 5 VC. Las fracciones recogidas rindieron el compuesto del título como un sólido amarillo claro (202,1 mg).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,55 (1H, br, s), 8,15 - 8,28 (1H, m), 7,99 - 8,11 (1H, m), 7,10 - 7,18 (2H, m), 7,04 - 7,10 (1H, m), 6,97 - 7,05 (1H, m), 6,94 (1H, d), 2,04 (6H, s), 1,38 (15H, br. s); UPLC_B: 0,91 min, 400 [M+H]⁺.

10 Intermedio 80

*N*¹-{6-[(2,6-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil}-2-metilalaninamida

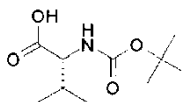


En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se disolvió [2-({6-[(2,6-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil}amino)-1,1-dimetil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 79, 202,1 mg) en diclorometano (2 mL) para proporcionar una disolución amarilla clara. Se añadió ácido trifluoroacético (2 mL, 26,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El disolvente se evaporó en vacío para rendir un aceite amarillo que se cargó en un cartucho SCX de 5 g. Después se hizo un barrido con 25 mL de MeOH seguido de 25 mL de una disolución de amoniaco 2 M en MeOH. El eluato de amoniaco se evaporó en vacío para rendir el compuesto del título como un aceite amarillo que solidificó (144,4 mg).

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,87 (1H, br, s), 8,21 (1H, dd), 8,17 (1H, d), 7,03 - 7,16 (3H, m), 6,79 (1H, d), 2,14 (6H, s), 1,85 (2H, br. s), 1,47 (6H, s). UPLC_B: 0,77 min, 300 [M+H]⁺.

Intermedio 81

N-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-*D*-valina

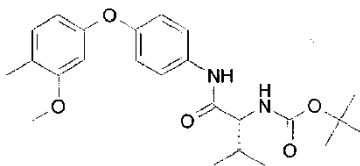


25 A una disolución de *D*-valina (1 g, 8,54 mmoles) en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió una disolución de NaOH (0,376 g, 9,39 mmoles) en agua (10 mL) seguido de la adición de Boc-Anhídrido (2,180 mL, 9,39 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió HCl al 5% en agua mientras se dejó que el pH alcanzara ~5-6 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para rendir el compuesto del título como un aceite incoloro (1,85 g).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12,53 (1H, br,s), 6,91 - 6,80 (1H, m), 3,76 (1H, dd), 2,06 - 1,92 (1H, m), 1,38 (9H, s), 0,86 (6H, t).

Intermedio 82

((1*R*)-2-metil-1-[[4-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil]amino]carbonil]propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo



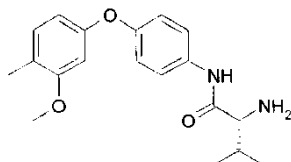
35 A una disolución de *N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-*D*-valina (Intermedio 81, 120 mg) en *N,N*-dimetilformamida seca (1 mL), se añadieron DIPEA (0,152 mL, 0,872 mmoles) y después TBTU (182 mg, 0,567 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Después se añadió 4-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]anilina (Intermedio 50, 100 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. La reacción se paró con salmuera (2 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 veces 3 mL), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de

silíce (sistema Biotage, columna SNAP de 10 g) usando como eluyente un gradiente ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 80/20 para rendir el compuesto del título (113 mg) como un sólido blanco.

UPLC_B: 1,04 min, 429 [M+H]⁺.

Intermedio 83

5 *N*¹-(4-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-D-valinamida

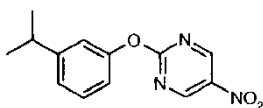


10 A una disolución de ((1*R*)-2-metil-1-[[[4-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil]amino]carbonil]propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 82, 110 mg) en diclorometano seco (3 mL), se añadió TFA (1 mL, 12,98 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente y el exceso de TFA se evaporaron, y el residuo se purificó por cartucho de SCX (5 g) para rendir el compuesto del título como un sólido amarillo claro (68 mg).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 0,89 (dd, 6H), 7,66 - 7,60 (2H, m), 7,12 - 7,06 (1H, m), 7,00 - 6,92 (2H, m), 6,67 - 6,61 (1H, m), 6,42 - 6,36 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,13 - 3,07 (1H, m), 2,11 (3H, s), 1,98 - 1,88 (1 H, m); UPLC_B: 0,89 min, 329 [M+H]⁺.

15 Intermedio 84

2-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-5-nitropirimidina

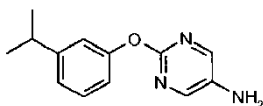


20 A una disolución de 3-(1-metiletil)fenol (680 mg, 5 mmoles, Aldrich) en acetonitrilo (50 mL) se añadieron 2-cloro-5-nitropirimidina (800 mg, 5 mmoles) y trietilamina (1,01 g, 10 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a reflujo y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío y se añadió agua al residuo (80 mL). Se extrajo con acetato de etilo (3 veces 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para rendir un aceite marrón, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (fase móvil: acetato de etilo: éter de petróleo = 0~20%) para rendir el compuesto del título (900 mg).

MS₂ (ESI): 260 [M+H]⁺

25 Intermedio 85

2-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-5-pirimidinamina

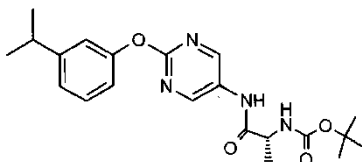


30 A una disolución de 2-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-5-nitropirimidina (Intermedio 84, 520 mg) en metanol (50 mL) se añadió Pd/C. (10% en peso., 100 mg) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de H₂ durante 3 horas. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró en vacío para rendir el compuesto del título (400 mg).

MS₂ (ESI): 230 [M+H]⁺

Intermedio 86

{(1*R*)-1-metil-2-[(2-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-5-pirimidinil)amino]-2-oxoetil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

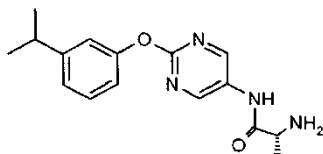


35

5 A una disolución de 2-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-5-pirimidinamina (Intermedio 85, 229 mg) en acetonitrilo (20 mL) se añadieron *N*-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-D-alanina (378 mg, 2 mmoles), HBTU (474 mg, 1,25 mmoles) y DIPEA (387 mg, 3 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo y se agitó toda la noche. La mezcla resultante se concentró en vacío y se añadió agua (100 mL). Se extrajo con acetato de etilo (3 veces 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para rendir un aceite marrón, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (fase móvil: acetato de etilo: éter de petróleo =1/5-1/2) para rendir el compuesto del título (300 mg).

Intermedio 87

*N*¹-(2-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-5-pirimidinil)-D-alaninamida

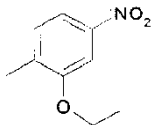


10 A una disolución de {(1*R*)-1-metil-2-[(2-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-5-pirimidinil)amino]-2-oxoetil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 86, 300 mg) en acetato de etilo (50 mL) se burbujeó HCl (gas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró en vacío y se neutralizó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta pH= 8 y se extrajo con diclorometano (5 veces 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para rendir el compuesto del título (200 mg).

MS₂ (ESI): 301 [M+H]⁺

Intermedio 88

etil 2-metil-5-nitrofenil éter

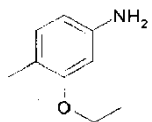


20 Una mezcla de 2-metil-5-nitrofenol (450 mg, 2,94 mmoles), yoduro de etilo (356 µl, 4,41 mmoles) y carbonato de potasio (609 mg, 4,41 mmoles) en 15 mL de acetona se calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró, se concentró en vacío, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío para proporcionar el compuesto del título (397 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa.

25 ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄): δ ppm 7,78 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,40 (1H, dd), 4,22 - 4,17 (2H, q), 2,35 (3H, s), 1,53 (3H, t); UPLC: 0,82 min, 182 [M+H]⁺.

Intermedio 89

3-(etiloxi)-4-metil-anilina

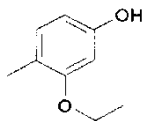


30 Se añadió Fe en polvo (609 mg, 10,90 mmoles) a una disolución de etil 2-metil-5-nitrofenil éter (Intermedio 88, 395 mg) en una mezcla THF/agua (15 mL/ 5 mL) seguido de cloruro de amonio (583 mg, 10,90 mmoles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL) y el hierro se filtró. Se usó acetato de etilo para lavar el sólido filtrado. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las capas combinadas de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (303 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa.

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,90 (1H, d), 6,35 - 6,02 (2 H, m), 3,97 (2 H, q), 2,11 (3 H, s), 1,41 (3 H, t); UPLC: 0,44 min, 152 [M+H]⁺.

Intermedio 90

3-(etiloxi)-4-metilfenol

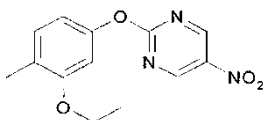


5 Una suspensión de 3-(etiloxi)-4-metilfenol (Intermedio 89, 300 mg) en una mezcla de agua/ácido sulfúrico concentrado al 98% (20 mL/ 7 mL) bajo argón se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente una disolución de nitrito de sodio (151 mg, 2,182 mmoles) en 4 mL de agua. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora 30. La mezcla de reacción se añadió lentamente a una disolución de agua/ácido sulfúrico concentrado (18 mL/ 5 mL) pre-calentada a 90°C. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 1 hora 15. Después de enfriar, la mezcla de reacción se extrajo con etil éter (4 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en vacío para rendir el compuesto (276 mg).

10 ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄): δ ppm 6,87 (1H, d), 6,34 (1 H, d), 6,25 (1 H, dd), 3,97 (2 H, q), 2,06 (3 H, s), 1,40 - 1,37 (3 H, t); UPLC: 0,66 min, 153 [M+H]⁺.

Intermedio 91

2-[[3-(etiloxi)-metilfenil]oxi]-5-nitropirimidina

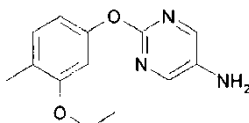


15 Se disolvió 2-cloro-5-nitropirimidina (114 mg, 0,716 mmoles, 1 equiv) en 3 mL de dimetilformamida. Se añadieron 3-(etiloxi)-4-metilfenol (Intermedio 90, 109 mg) y carbonato de potasio (198 mg, 1,432 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 3 horas. La mezcla de reacción se filtró. El sólido filtrado se lavó con diclorometano. Los volátiles se evaporaron en vacío. Se añadieron al residuo acetato de etilo y salmuera. El compuesto se extrajo 2 veces con acetato de etilo y 2 veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para rendir el compuesto del título que se usó directamente en la siguiente etapa (113 mg).

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,33 (2H, s), 7,21 (1H, d), 6,72 - 6,72 (2H, m), 4,02 (2H, q), 2,25 (3H, s), 1,44 (3H, t); UPLC: 0,79 min, 276 [M+H]⁺

25 Intermedio 92

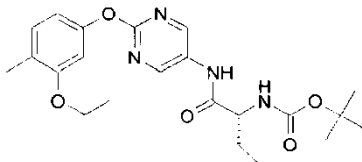
2-[[3-(etiloxi)-4-metilfenil]oxi]-5-pirimidinamina



30 Se añadió Fe en polvo (89 mg, 1,598 mmoles) a una disolución de 2-[[3-(etiloxi)-4-metilfenil]oxi]-5-nitropirimidina (Intermedio 91, 110 mg) en una mezcla THF/agua (9 mL/3 mL) seguido de cloruro de amonio (86 mg, 1,598 mmoles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua y se filtró el hierro. Se usó acetato de etilo para lavar el sólido filtrado. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las capas combinadas de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (94 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa.

UPLC: 0,64 min, 246 [M+H]⁺

35 Intermedio 93

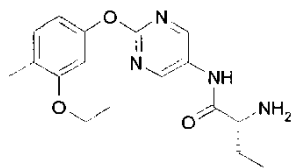
((1*R*)-1-[[2-[[3-(etiloxi)-4-metilfenil]oxi]-5-pirimidinil]amino]carbonil]propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

A una disolución de ácido (2R)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)butanoico (90 mg, 0,445 mmoles) en N,N-dimetilformamida (7 mL) se añadieron DIPEA (97 µl, 0,557 mmoles) y HATU (169 mg, 0,445 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, después se añadió 2-[[3-(etilo)xi]-4-metilfenil]oxi]-5-pirimidinamina (Intermedio 92, 91 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Companion) con un gradiente Ciclohexano/EtOAc de 100/0 a 40/60 en 20 minutos y después 40/60 durante 15 min para rendir el compuesto del título (83 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,73 (2H, s), 7,13 (1H, d), 6,75 - 6,52 (2H, m), 4,17 - 4,09 (1H, m), 3,98 (2H, q), 2,20 (3H, s), 2,04 - 1,88 (1 H, m), 1,81 - 1,61 (1 H, m), 1,46 (9H, s), 1,40 (3H, t), 1,02 (3H, t); UPLC: 0,79 min, 431 [M+H]⁺

Intermedio 94

(2R)-2-amino-N-(2-[[3-(etilo)xi]-4-metilfenil]oxi]-5-pirimidinil)butanamida

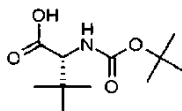


A una disolución de ((1R)-1-(((2-[[3-(etilo)xi]-4-metilfenil]oxi)-5-pirimidinil)amino)carbonil)propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 93, 80 mg) en diclorometano (1 mL) enfriada a 0°C, se añadió TFA (573 µl, 7,43 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1,5. El disolvente y el TFA se evaporaron. La mezcla se diluyó con diclorometano y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para rendir el compuesto del título (65 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,39 (1H, s), 8,82 (2H, s), 7,14 (1H, d), 6,78 - 6,49 (2H, m), 3,98 (2 H, q), 3,47 (1H, dd), 2,20 (3H, s), 2,09 - 1,91 (1 H, m), 1,81 (2H, sb), 1,76 -1,56 (1 H, m), 1,02 (3H, t); UPLC: 0,54 min, 331 [M+H]⁺

Intermedio 95

N-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)-3-metil-D-valina

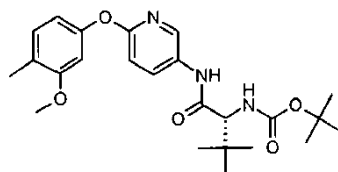


A una disolución de 3-metil-D-valina (900 mg, 6,86 mmoles) en 7 mL de hidróxido de sodio acuoso 1 M y 7 mL de metanol se añadió Boc-anhídrido (1,797 g, 8,23 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Después de evaporar la mayor parte del metanol, la disolución se acidificó a pH 2 con una disolución acuosa de HCl (1 M) y se extrajo 3 veces con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera (2 x 5mL). La evaporación del disolvente rindió el compuesto del título como un sólido blanco con un rendimiento del 83% (1,36 g).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,44 (1H, s), 6,82 (1H, d), 3,76 (1H, d), 1,38 (9H, s), 0,93 (9H, s); UPLC: 0,64 min, 232 [M+H]⁺

Intermedio 96

((1R)-2,2-dimetil-1-(((6-[[4-metil-3-(metilo)xi]fenil]oxi)-3-piridinil)amino)carbonil)propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo



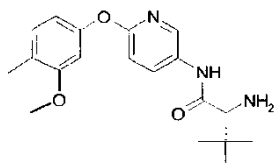
A una disolución de N-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)-3-metil-D-valina (Intermedio 95, 20,1 mg) en N,N-dimetilformamida seca (1 mL), se añadieron DIPEA (0,015 mL, 0,087 mmoles) y después HATU (38,0 mg, 0,100 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente bajo argón. Después, se añadió 6-[[4-metil-3-(metilo)xi]fenil]oxi]-3-piridinamina (Intermedio 50, 10 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C bajo argón durante 3 horas. La reacción se dejó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se

evaporó. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera y después con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se secó sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido se purificó en gel de sílice (instrumento Companion) con ciclohexano/acetato de etilo como eluyentes de 100/0 a 70/30. Esto rindió el compuesto del título (9,2 mg).

- 5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,53 (1H, s), 8,21 (1H, d), 7,87 (1H, d), 7,09 (1H, d), 6,76 (1H, d), 6,59 (2H, m), 5,43 (1H, d), 4,10 (1H, d), 3,75 (3H, s), 2,17 (3H, s), 1,42 (9H, s), 1,07 (9H, s); UPLC ipqc: 0,87 min, 444 [M+H]⁺

Intermedio 97

3-metil-N¹-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-D-valinamida

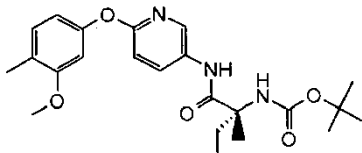


- 10 A una disolución de ((1*R*)-2,2-dimetil-1-[[[6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil]amino]carbonil]propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 96, 8,2 mg) en diclorometano seco (0,5 mL) enfriada hasta 0°C, se añadió TFA (57 µl, 0,740 mmoles) gota a gota y la disolución se agitó durante 3 horas a esta temperatura. Los volátiles se evaporaron. El residuo se disolvió con diclorometano (2 mL) y se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (4 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para rendir el compuesto del título (6,2 mg).

- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,13 (1H, br s), 8,18 (2H, m), 7,11 (1H, d), 6,87 (1H, d), 6,60 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,27 (1H, s), 2,19 (3H, s), 1,69 (2H, br s), 1,06 (9H, s); UPLC_ipqc: 0,73 min, 344 [M+H]⁺

Intermedio 98

((1*R*)-1-metil-1-[[[6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil]amino]carbonil]propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo



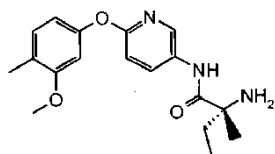
- 20 A una disolución de *N*-[[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-*D*-isovalina (94 mg, 0,434 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida seca (1 mL) se añadieron DIPEA (0,114 mL, 0,651 mmoles) y HATU (165 mg, 0,434 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se añadió 6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinamina (Intermedio 50, 50 mg). Después de agitar 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se calentó a 50°C y se agitó a esa temperatura durante 4 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó toda la noche a esa temperatura. La mezcla se paró con salmuera (2 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x2 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo como eluyentes de 100/0 a 60/40 (sistema Biotage) para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (65 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,60 (1H, s ancho), 9,10 (1H, s ancho), 8,31 (1H, s ancho), 8,03 (1H, s ancho), 7,12 (1H, d), 6,93 (1H, d), 6,69 (1H, d), 6,53 (1H, dd), 3,74 (3H, s), 2,11 (3H, s), 1,72-1,86 (1H, m), 1,60-1,72 (1H, m), 1,41 (9H, s), 1,33 (3H, s), 0,78 (3H, t); UPLC: 0,87 min, 430 [M+H]⁺

- 25 A esa temperatura durante 4 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó toda la noche a esa temperatura. La mezcla se paró con salmuera (2 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x2 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo como eluyentes de 100/0 a 60/40 (sistema Biotage) para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (65 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,60 (1H, s ancho), 9,10 (1H, s ancho), 8,31 (1H, s ancho), 8,03 (1H, s ancho), 7,12 (1H, d), 6,93 (1H, d), 6,69 (1H, d), 6,53 (1H, dd), 3,74 (3H, s), 2,11 (3H, s), 1,72-1,86 (1H, m), 1,60-1,72 (1H, m), 1,41 (9H, s), 1,33 (3H, s), 0,78 (3H, t); UPLC: 0,87 min, 430 [M+H]⁺

- 30 UPLC: 0,87 min, 430 [M+H]⁺

Intermedio 99

N¹-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-*D*-isovalinamida

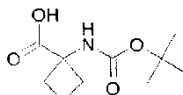


- 35 A una disolución de ((1*R*)-1-metil-1-[[[6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil]amino]carbonil]propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 98, 65 mg) en diclorometano seco (3 mL) enfriada hasta 0°C, se añadió TFA (0,700 mL, 9,08 mmoles) gota a gota. La reacción se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La reacción se paró con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 mL) añadida a 0°C, y se extrajo con diclorometano (3x7 mL). Las capas

orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (44 mg).

Intermedio 100

ácido 1-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)ciclobutanocarboxílico



5

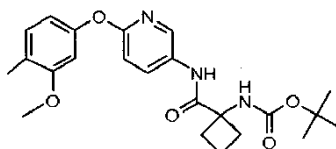
A una disolución de ácido 1-aminociclobutanocarboxílico (626 mg, 5,44 mmoles) en 5,6 mL de hidróxido de sodio acuoso 1 M y 4 mL de metanol se añadió Boc-anhídrido (1,425 g, 6,53 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Después de evaporar la mayor parte del metanol, la disolución se acidificó a pH 2 con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con salmuera. La evaporación del disolvente rindió el compuesto del título (1,09 g).

10

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,21 (1H, s), 7,44 (1H, s), 2,29 - 2,47 (2H, m), 2,09 (2H, q), 1,74 - 1,94 (2H, m), 1,36 (9H, s); UPLC: 0,56 min, 216 [M+H]⁺

Intermedio 101

(1-(((6-((4-metil-3-(metiloxi)fenil)oxi)-3-piridinil)amino)carbonil)ciclobutil)carbamato de 1,1-dimetiletilo



15

A una disolución de ácido 1-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)ciclobutanocarboxílico (Intermedio 100, 70,1 mg) en N,N-dimetilformamida seca (2 mL) se añadieron DIPEA (0,095 mL, 0,543 mmoles) y TBTU (112 mg, 0,347 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se añadió 6-((4-metil-3-(metiloxi)fenil)oxi)-3-piridinamina (Intermedio 50, 50 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La reacción se paró con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3x8 mL), se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna SNAP de 25g y ciclohexano:acetato de etilo como eluyentes de 10:0 a 7:3. Esto rindió el compuesto del título como un polvo blanco (80 mg).

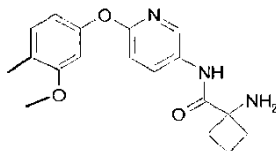
20

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,52 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,96 (1H, m), 7,51 (1H, s), 7,13 (1H, d), 6,95 (1H, d), 6,70 (1H, d), 6,54 (1H, dd), 3,75 (3H, s), 2,13 (3H, s), 2,11 (2H, br, s), 1,76 - 1,97 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,26 (2H, s); UPLC_B: 0,93 min, 426 [M-H]⁻

25

Intermedio 102

1-amino-N-(6-((4-metil-3-(metiloxi)fenil)oxi)-3-piridinil)ciclobutanocarboxamida



A una disolución de (1-(((6-((4-metil-3-(metiloxi)fenil)oxi)-3-piridinil)amino)carbonil)ciclobutil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 101, 80 mg) en diclorometano seco (2 mL) enfriada hasta 0°C se añadió TFA (0,865 mL, 11,23 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas, después se dejó alcanzar temperatura ambiente. Se evaporaron el diclorometano y el exceso de TFA. El residuo se diluyó con diclorometano (5 mL) y se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg).

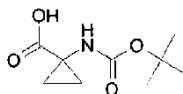
30

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,43 (1H, br. s.), 8,37 - 7,89 (2H, m), 7,09 (1H, d), 6,85 (1H, d), 6,67 - 6,39 (2H, m), 3,77 (3H, s), 2,92 - 2,62 (2H, m), 2,18 (3H, s), 1,97 - 2,06 (2H, m), 1,97 - 1,74 (2H, m); UPLC: 0,54 min, 328 [M+H]⁺

35

Intermedio 103

ácido 1-((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino)ciclopropanocarboxílico

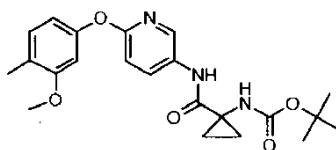


5 El compuesto del título (998 mg) se preparó de una forma similar a la preparación del Intermedio 100 reemplazando el ácido 1-aminociclobutanocarboxílico con ácido 1-aminociclopropanocarboxílico (550 mg, 5,44 mmoles).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,26 (1H, s), 7,40 (1H, s), 1,38 (9H, s), 1,26 (2H, m), 0,96 (2H, m); UPLC: 0,52 min, 202 [M+H]⁺.

Intermedio 104

(1-(((6-[[4-metil-3(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)amino]carbonil]ciclopropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

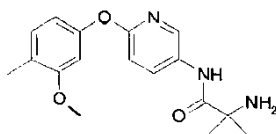


10 El compuesto del título (80 mg) se preparó de una forma similar a la preparación del Intermedio 101 reemplazando el ácido 1-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino)ciclobutanocarboxílico con ácido 1-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino)ciclopropanocarboxílico (Intermedio 103, 65,5 mg).

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,56 - 9,76 (1H, m), 8,34 (1 H, d), 8,04 (1 H, dd), 7,31 - 7,51 (1H, m), 7,13 (1H, d), 6,94 (1H, d), 6,71 (1H, d), 6,55 (1H, dd), 3,75 (3H, s), 2,13 (3H, s), 1,42 (9H, s), 1,26 - 1,39 (2H, m), 0,75 - 1,07 (2H, m); UPLC_B: 0,89 min, 412 [M-H]⁻

Intermedio 105

1-amino-N-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)ciclopropanocarboxamida

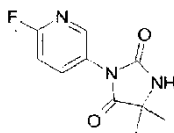


20 El compuesto del título (58 mg) se preparó de una forma similar a la preparación del Intermedio 102 reemplazando (1-(((6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)amino]carbonil]ciclobutil)carbamato de 1,1-dimetiletilo con (1-(((6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)amino]carbonil]ciclopropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 104, 80 mg)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,85 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,14 (1H, dd), 7,09 (1H, d), 6,85 (1H, d), 6,67 - 6,45 (2H, m), 3,77 (3H, s), 2,18 (3H, s), 1,85 (2H, br. s.), 1,47 - 1,57 (2H, m), 0,96 - 0,85 (2H, m); UPLC: 0,52 min, 314 [M+H]⁺

25 Intermedio 106

3-(6-fluoro-3-piridinil)-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona



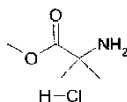
30 Se establecieron dos reacciones en paralelo. Para cada una de ellas, a una disolución de 5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (1,5 g, 11,71 mmoles) en diclorometano seco (100 mL), se añadieron ácido (6-fluoro-3-piridinil)borónico (1,980 g, 14,05 mmoles), acetato de cobre(II) (2,126 g, 11,71 mmoles) y piridina (1,420 mL, 17,56 mmoles). La reacción se dejó con agitación bajo atmósfera de aire a temperatura ambiente toda la noche. Las dos mezclas de reacción se combinaron y el sólido se retiró por filtración. La disolución resultante se lavó con agua (90 mL). La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (dos veces 90 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente rindió un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage, columna SNAP de 100g) usando como eluyente un gradiente y ciclohexano/acetato de etilo de 65/35 a 50/50 para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (1,27 g).

35

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,40 (1H, m), 7,94 (1H, m), 7,06 (1H, dd), 6,18 (1H, br. s), 1,57 (6H, s); UPLC ipqc: 0,56 min, 224 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Intermedio 107

hidrocloruro de 2-metilalaninato



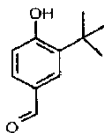
5

Se disolvió ácido 2-amino-2-metilpropiónico (25 g, 242,43 mmoles) en metanol (150 mL). Se añadió cloruro de tionilo (25 mL) gota a gota a 0°C a la mezcla de reacción. La reacción se puso a reflujo durante 3 horas, se evaporó y se secó en vacío. El sólido se lavó varias veces con Et_2O y se secó, para rendir el compuesto del título (37 g) como un sólido blanco.

10 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,71 (3H, s), 3,77 (3H, s), 1,5 (6H, s).

Intermedio 108

3-(1,1-dimetiletil)-4-hidroxi-benzaldehído



15

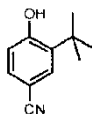
Se disolvió 2-(1,1-dimetiletil)fenol (10 g, 66,67 mmoles) en 40 mL de MeOH y se añadió gota a gota NaOH (40 g, 1 mol) disuelto en 40 mL de agua. Después se añadieron 40 mL de CHCl_3 (durante el transcurso de 1 h) a 60°C . La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 3 h. Después de enfriar hasta r.t., la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió HCl 4 M hasta que la disolución alcanzó pH 5-6. La mezcla se extrajo con DCM (tres veces) y los extractos orgánicos recogidos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El crudo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con ciclohexano/EtOAc (ciclohexano/EtOAc de 100:0 a 80:20, después plató a 80:20) rindiendo 766 mg del compuesto del título.

20

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 10,62 (1H, s), 9,79 (1H, s), 7,73 (1H, br. s), 7,67-7,57 (1H, m), 7,01 - 6,90 (1H, m), 1,38 (9H, s); UPLC ipqc: 0,97 min, 177 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Intermedio 109

3-(1,1-dimetiletil)-4-hidroxi-benzonitrilo



25

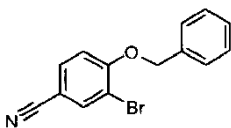
Se agitaron 3-(1,1-dimetiletil)-4-hidroxi-benzaldehído (Intermedio 108, 550 mg) e hidrocloruro de hidroxilamina (322 mg, 4,63 mmoles) en 8,0 mL de ácido acético a reflujo durante 1 h. Después de enfriar hasta 0°C , la mezcla se vertió en Et_2O y se lavó una vez con agua y una vez con NaOH (disolución acuosa al 5%). Las fases acuosas recogidas se extrajeron con Et_2O (dos veces) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se evaporaron y se trituraron con pentano, rindiendo 540 mg del compuesto del título.

30

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 10,92 (1H, s ancho), 7,53 - 7,45 (2H, m), 6,92 (1H, d), 1,34 (9H, s); UPLC ipqc: 1,03 min, 174 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Intermedio 110

3-bromo-4-[(fenilmetil)oxi]benzonitrilo



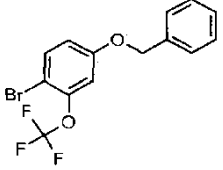
35

Se disolvió 3-bromo-4-hidroxi-benzonitrilo (5,94 g, 0,03 moles) en 100 mL de acetona seca. Se añadió carbonato de potasio (8,29 g, 0,06 moles). A la mezcla de reacción, se añadió bromuro de bencilo gota a gota (5 g, 0,03 moles). La mezcla de reacción se agitó a 50°C toda la noche. Después, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se

evaporó. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (300 mL) y se añadió agua (200 mL). Las fases se separaron y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación rindió el compuesto del título (7,6 g) como un sólido amarillo claro.

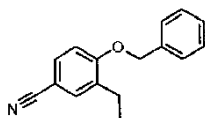
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,85 (1H, d), 7,57 (1H, dd), 7,45 - 7,36 (5H, m), 6,99 (1H, d), 5,23 (2H, s); UPLC ipqc: 1,24 min.

Los compuestos siguientes se prepararon usando la metodología anterior, reemplazando 3-bromo-4-hidroxibenzonitrilo con el fenol sustituido apropiadamente, como se describe en los Esquemas de Reacción anteriores.

| Int. | Estructura | Nombre | Fenol | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|------|---|---|--|---|-------------------------------|
| 111 |  | 1-bromo-4- [(fenilmetil)oxi]-2- (trifluorometil)oxi]benceno | 4-bromo-3- [(trifluorometil)oxi]fenol | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7,19 - 7,78 (6H, m), 6,73 - 7,14 (2H, m), 5,06 (2H, br. s.) | 1,44 min |

10 Intermedio 112

3-etil-4-[(fenilmetil)oxi]benzonitrilo

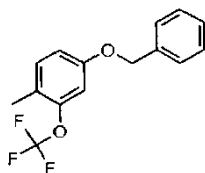


A una disolución 1M de bromuro de etil magnesio (2 mL, 1,5 equiv), se añadió THF (10 mL) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente una disolución de 0,5 M en THF de dicloruro de cinc (4 mL, 1,5 equiv) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a la misma temperatura. Se añadió Pd(tBu₃P)₂ (102 mg, 0,1 equiv) seguido de la adición de una disolución de 3-bromo-4-[(fenilmetil)oxi]benzonitrilo (Intermedio 110, 576 mg) en THF y la reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente. Después de agitar 30 minutos, se añadió algo de Pd(tBu₃P)₂ adicional (51 mg, 0,05 equiv), después 30 min de agitación, después la tercera adición de Pd(tBu₃P)₂ (51 mg, 0,05 equiv) y agitación 30 min. La mezcla de reacción se paró con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (100 mL) y se extrajo 3 veces con acetato de etilo (3 x 150 mL). Las fases orgánicas reunidas se filtraron en celite, se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Companion, cartucho de Si de 40g) usando como eluyente un gradiente ciclohexano/acetato de etilo 100:0, después 100:0 a 90:10. La evaporación rindió el compuesto del título (336 mg) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,49 - 7,27 (7H, m), 6,94 (1H, d), 5,15 (2H, s), 2,72 (2H, q), 1,23 (3H, t); UPLC ipqc: 1,30 min, 236 [M-H]-.

Intermedio 113

1-metil-4-[(fenilmetil)oxi]-2-(trifluorometil)oxi]benceno



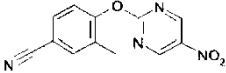
Preparación de la disolución de organometálico: A una disolución de 1M ZnCl₂ en Et₂O (6 mL) se añadió lentamente a temperatura ambiente una disolución de disolución 1,4M de bromuro de metil magnesio en THF (4,3 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente.

A una disolución de 1-bromo-4-[(fenilmetil)oxi]-2-(trifluorometil)oxi]benceno (Intermedio 111, 537 mg, 1,55 mmoles) y Pd(tBu₃P)₂ (208 mg, 0,4 mmoles), calentada a 60°C, se añadieron 5,15 mL de la disolución de organometálico previamente formada y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 60°C. Se añadieron 5,15 mL adicionales de la disolución de organometálico y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 60°C. Después de enfriar, la reacción se paró con agua (1 mL), se diluyó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) y se

extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (2x20mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, de 100:0 a 80:20 Ciclohexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (203 mg) como sólido.

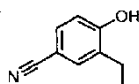
5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,30 - 7,49 (5H, m), 7,15 (1H, d), 6,79 - 6,90 (2H, m), 5,05 (2H, s), 2,25 (3H, s); UPLC ipqc: 1,43 min, 281 [M-H]-.

Los compuestos siguientes se prepararon usando la metodología anterior, reemplazando 1-bromo-4-[(fenilmetil)oxi]-2-[(trifluorometil)oxi]benceno con el compuesto halo sustituido apropiadamente, como se describe en los Esquemas de Reacción anteriores.

| Int. | Estructura | Nombre | Compuesto halo | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|------|---|--|---|--|-------------------------------|
| 114 |  | 3-metil-4-[(5-nitro-2-pirimidinil)oxi]benzonitrilo | 3-bromo-4-[(5-nitro-2-pirimidinil)oxi]benzonitrilo (Intermedio 130) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,36 (2H, s), 7,68 (1H, s), 7,64 (1H, d), 7,25 (1H, d), 2,26 (3H, s) | 0,94 min |

10 Intermedio 115

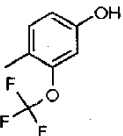
3-etil-4-hidroxibenzonitrilo



15 Se disolvió 3-etil-4-[(fenilmetil)oxi]benzonitrilo (Intermedio 112, 334 mg) en 15 mL de EtOAc/EtOH (2/1) y se añadió 10% en moles de Pd/C (0,1 equiv) a la disolución. La mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno gas. La mezcla de reacción se filtró bajo argón y el disolvente se eliminó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Companion, cartucho de Si de 40g) usando como eluyente un gradiente ciclohexano/acetato de etilo de 100:0 a 80:20. La evaporación rindió el compuesto del título (148 mg) como un sólido blanco.

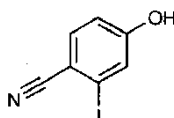
20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,50 (1H, br s), 7,50 (2H, m), 6,92 (1H, d), 2,55 (2H, q), 1,12 (3H, t); UPLC ipqc: 0,84 min, 146 [M-H]-

Los compuestos siguientes se prepararon usando la metodología anterior, reemplazando 3-etil-4-[(fenilmetil)oxi]benzonitrilo con el fenol bencilado apropiado.

| Int | Estructura | Nombre | Fenol bencilado | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|-----|---|--------------------------------------|--|---|-------------------------------|
| 116 |  | 4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenol | 1-metil-4-[(fenilmetil)oxi]-2-[(trifluorometil)oxi] (Intermedio 113) | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,77 (1H, br. s.), 7,15 (1H, d), 6,63 - 6,75 (2H, m), 2,13 (3H, s) | 1,01 min, 192 [M-H]- |

Intermedio 117

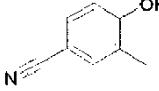
25 4-hidroxi-2-yodobenzonitrilo



5 A una disolución de 2-fluoro-4-yodobenzonitrilo (5,0 g, 20,24 mmoles) en acetonitrilo seco (100 mL) se añadió trimetilsilanolato de potasio (1,18 g) y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a 50°C. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y se añadió una disolución acuosa de tampón de pH 3 hasta pH ~ 5. Se separaron dos fases y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para rendir el compuesto del título (4,90 g) como un sólido marrón.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,92 (1H, s), 7,65 (1H, d), 7,39 (1H, d), 6,93 (1H, dd); UPLC ipqc: 0,81 min, 244 [M-H]⁻.

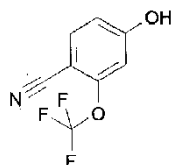
Los compuestos siguientes se prepararon usando la metodología anterior, reemplazando 4-fluoro-2-yodobenzonitrilo con el fluoro benzonitrilo sustituido apropiadamente, como se describe en los Esquemas de Reacción anteriores.

| Int. | Estructura | Nombre | Fluoro benzonitrilo | Caracterización por UPLC_ipqc |
|------|---|-------------------------------|------------------------------|---|
| 118 |  | 4-hidroxi-3-metilbenzonitrilo | 4-fluoro-3-metilbenzonitrilo | 0,74 min, 134 [M+H] ⁺ , 132 [M-H] ⁻ |

10

Intermedio 119

4-hidroxi-2-[(trifluorometil)oxi]benzonitrilo



15 Se llevaron a cabo dos reacciones en paralelo (A y B) y después se combinaron las dos mezclas de reacción para llevar a cabo el tratamiento y purificación.

20 Reacción A: A una disolución de 4-metoxi-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo (50 mg, 0,23 mmoles) en 1,2-dicloroetano (1 mL) se añadió gota a gota disolución de BBr₃ 1M en DCM (0,69 mL, 0,69 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó con irradiación de microondas cinco veces (parámetros de ajuste: T= 100°C, t= 1 hora) añadiendo disolución adicional de BBr₃ 1M en DCM (1 mL) cada vez. La cantidad total de disolución de BBr₃ 1M en DCM usada fue 4,69 mL.

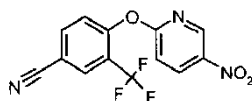
25 Reacción B: En un vial se añadieron gota a gota 4-metoxi-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo (750 mg, 3,45 mmoles), 1,2-dicloroetano (5 mL) y después disolución de BBr₃ 1M en DCM (10,36 mL, 10,36 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó con irradiación de microondas durante 1 hora (ajuste T= 100°C). A la mezcla de reacción se añadió disolución adicional de BBr₃ 1M en DCM (1 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó con irradiación de microondas tres veces más (parámetros de ajuste: T= 100°C, t= 1,5 horas), añadiendo disolución adicional de BBr₃ 1M en DCM (0,8 mL) cada vez. La cantidad total de disolución de BBr₃ 1M en DCM usada fue 13,76 mL.

30 Las dos mezclas de reacción A y B se añadieron gota a gota a una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y el pH se ajustó a 7 con la adición de NaHCO₃ sólido. Se separaron las dos fases y la fase acuosa se extrajo con DCM (1x) y con EtOAc (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron y evaporaron hasta sequedad, para proporcionar el compuesto del título en mezcla con material de partida sin reaccionar (1,48 g) como un aceite negro. La mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,35 (1H, s), 7,82 (1 H, d), 6,91 - 6,98 (2H, m); UPLC ipqc: 0,88 min, 204 [M+H]⁺, 202 [M-H]⁻.

Intermedio 120

35 4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]-3-(trifluorometil)benzonitrilo

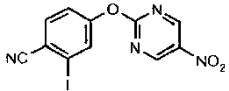
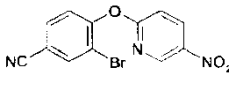
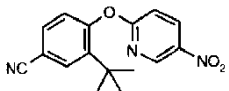
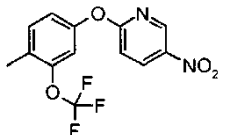
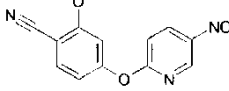


Una mezcla de 2-cloro-5-nitropiridina (70 mg, 0,44 mmoles), 4-hidroxi-3-(trifluorometil)benzonitrilo (91 mg, 0,49 mmoles), K₂CO₃ (92 mg, 0,66 mmoles) en DMF (2 mL) se agitó a 50°C toda la noche. Se añadió agua (4 mL) y se

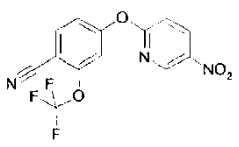
formó un precipitado. El sólido se separó por filtración y se trituró con MeOH para proporcionar el compuesto del título (85 mg) como un sólido parduzco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,99 (1H, d), 8,60 (1 H, dd), 8,07 (1 H, s), 7,95 (1 H, d), 7,48 (1 H, d), 7,19 - 7,32 (1 H, m); UPLC ipqc: 1,1 min, 310 [M+H] $^+$.

- 5 Los siguientes compuestos se prepararon usando la metodología anterior, haciendo reaccionar el halo nitroarilo apropiado tal como 2-cloro-5-nitropiridina, 2-cloro-5-nitropirimidina, 1-fluoro-4-nitrobenzoceno etc. con el fenol sustituido apropiadamente a una temperatura adecuada, opcionalmente con irradiación de microondas, como se describe en los Esquemas de Reacción anteriores. Algunos productos finales se purificaron por cromatografía ultrarrápida (Sílice; ciclohexano/EtOAc u otro sistema de disolventes apropiado).

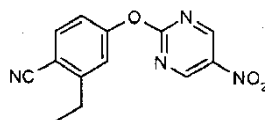
| Int. | Estructura | Nombre | Halo nitroarilo | Fenol | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|------|---|---|---------------------------|---|--|---------------------------------------|
| 121 |  | 2-yodo-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi] benzonitrilo | 2-cloro-5-nitropirimidina | 4-hidroxi-2-yodobenzonitrilo (Intermedio 117) | ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 9,50 (2H, br. s), 8,14 (1H, br. s), 8,05 - 7,99 (1H, m), 7,57 - 7,63 (1H, m) | 1,03 min, 369 [M+H] $^+$ |
| 122 |  | 3-bromo-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi] benzonitrilo | 2-cloro-5-nitropiridina | 3-bromo-4-hidroxibenzonitrilo | ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 9,01 (1 H, s ancho), 8,65 - 8,56 (1 H, m), 8,02 (1H, s), 7,75 (1 H, d), 7,38 (1H, d), 7,25 (1H, d) | 1,08 min, 320 [M] $^+$, patrón de Br |
| 123 |  | 3-(1,1-dimetiletil)-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi] benzonitrilo | 2-cloro-5-nitropiridina | 3-(1,1-dimetiletil)-4-hidroxi benzonitrilo (Intermedio 109) | ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,09 - 9,04 (1H, m), 8,74 - 8,64 (1H, m), 7,87 (1H, br. s), 7,83 - 7,77 (1H, m), 7,44 (1H, d), 7,33 (1H, d), 1,32 (9H,s) | 1,23 min, 298 [M+H] $^+$ |
| 124 |  | 2-((4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil)oxi)-5-nitropiridina | 2-cloro-5-nitropiridina | 4-metil-3-[(trifluorometil)oxi] fenol | ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 9,02 (1 H, d), 8,49 (1H, dd), 7,33 (1 H, d), 6,97 - 7,14 (3 H, m), 2,34 (3 H, s) | 1,29 min, 315 [M+H] $^+$. |
| 125 |  | 2-(metiloxi)-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi] benzonitrilo | 2-cloro-5-nitropiridina | 4-hidroxi-2-(metiloxi) benzonitrilo | ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 9,05 (1H, dd) 8,56 (1H, dd) 7,65 (1H, d) 7,14 (1H, dd) 6,80 - 6,87 (2H, m) 3,94 (3H, s) | 0,99 min, 272 [M+H] $^+$ |

| Int. | Estructura | Nombre | Halo nitroarilo | Fenol | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|------|------------|--|---------------------------|--|---|-------------------------------|
| 126 | | 2-(metiloxi)-4-[(4-nitrofenil)oxi]benzonitrilo | 1-fluoro-4-nitrobenceno | 4-hidroxi-2-(metiloxi)benzonitrilo | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm : 8,24 - 8,35 (2H, m) 7,59 (1H, d) 7,10 - 7,20 (2H, m) 6,69 (1H, d) 6,65 (1H, dd) 3,92 (3H, s) | 1,10 min |
| 127 | | 2-hidroxi-4-[(4-nitrofenil)oxi]benzonitrilo | 1-fluoro-4-nitrobenceno | 2,4-dihidroxi benzonitrilo | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,41 (1H, br. s.) 8,26 - 8,34 (2H, m) 7,71 (1H, d) 7,25 - 7,40 (2H, m) 6,69 (1H, dd) 6,67 (1H, d) | 0,97 min, 255 [M-H]- |
| 128 | | 2-hidroxi-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo | 2-cloro-5-nitropiridina | 2,4-dihidroxi benzonitrilo | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,45 (1H, br. s.), 9,06 (1H, d), 8,66 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,34 (1H, d), 6,77 - 6,85 (2H, m) | 0,87 min, 256 [M-H]- |
| 129 | | 2-yodo-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo | 2-cloro-5-nitropiridina | 4-hidroxi-2-yodobenzonitrilo (Intermedio 117) | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 9,08 (1H, d), 8,70 (1H, dd), 8,03 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,52 (1H, dd), 7,41 (1H, d) | 1,10 min |
| 130 | | 3-bromo-4-[(5-nitro-2-pirimidinil)oxi]benzonitrilo | 2-cloro-5-nitropirimidina | 3-bromo-4-hidroxibenzonitrilo | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,51 (2H, s), 8,44 - 8,47 (1H, m), 8,03 - 8,10 (1H, m), 7,74 (1 H, d). | |
| 131 | | 3-metil-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo | 2-cloro-5-nitropiridina | 4-hidroxi-3-metilbenzonitrilo (Intermedio 118) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,02 (1H, d), 8,57 (1H, dd), 7,50 - 7,71 (2H, m), 7,13 - 7,25 (2H, m), 2,23 (3 H, s) | 1,04 min, 256 [M+H]+. |

| Int. | Estructura | Nombre | Halo nitroarilo | Fenol | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|------|---|--|-------------------------|--|--|----------------------------------|
| 132 |  | 4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]-2-[[trifluorometil]oxi]benzonitrilo | 2-cloro-5-nitropiridina | 4-hidroxi-2-[[trifluorometil]oxi]benzonitrilo (Intermedio 119) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,02 - 9,11 (1H, m), 8,55 - 8,65 (1H, m), 7,82 (1 H, d), 7,25 - 7,35 (2 H, m), 7,20 (1 H, d) | 1,14 min, 326 [M+H] ⁺ |

Intermedio 133

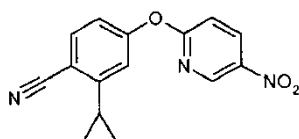
2-etil-4-[(5-nitro-2-pirimidinil)oxi]benzonitrilo



- 5 En un matraz con llama de 2 bocas, bajo N₂, a una disolución de ZnCl₂ (0,82 mL de una disolución 0,5 M en THF, 0,41 mmoles) en 1,0 mL de THF, enfriada a -15°C, se añadió lentamente EtMgBr (0,41 mL de una disolución 1,0 M en THF, 0,41 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. Después, se añadió Pd(tBu₃P)₂ (7,0 mg, 0,03 mmoles), seguido de 2-yodo-4-[(5-nitro-2-pirimidinil)oxi]benzonitrilo (Intermedio 121, 50,0 mg) en THF (1,0 mL) y la mezcla de reacción se agitó a -15°C durante 1h y después se retiró el baño de NaCl/hielo.
- 10 Después de 2 horas a r.t. se añadieron 3,5 mg adicionales (0,015 mmoles) de (tBu₃P)₂. La reacción se paró con NH₄Cl (disolución acuosa saturada) y se extrajo con EtOAc (tres veces). Las capas orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo obtenido se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con Ciclohexano/EtOAc (de 100:0 a 90:10 Ciclohexano/EtOAc, plató a 90:10) rindiendo 25 mg del compuesto del título.
- 15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,47 (2H, br. s), 7,94 (1H, d), 7,49 (1H, br. s), 7,41 - 7,33 (1H, m), 2,84 (2H, q), 1,24 (3H, t); UPLC_ipqc: 1,06 min, 271 [M+H]⁺.

Intermedio 134

2-ciclopropil-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo



- 20 Preparación de la disolución de organometálico: A una disolución de ZnCl₂ 0,5M en THF (9 mL) se añadió lentamente una disolución de bromuro de ciclopropilmagnesio 0,5M en THF (9 mL) a r.t. y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a r.t.
- A una disolución de 2-yodo-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo (Intermedio 129, 550 mg) y Pd(tBu₃P)₂ (76 mg, 0,15 mmoles), calentada a 60°C, se añadieron 6 mL de la disolución de organometálico previamente formado y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 60°C. Se añadieron 6 mL adicionales de disolución de organometálico y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora adicional a 60°C. Se añadieron 6 mL adicionales de disolución de organometálico y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora adicional a 60°C. Después de enfriar, la reacción se paró con agua (1 mL), se diluyó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (2x20 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (SNAP 50 g), eluyendo con *n*-hexano/acetato de etilo de 100:0 a 80:20 rindiendo el compuesto del título (400 mg) como sólido blanco.
- 25
- 30

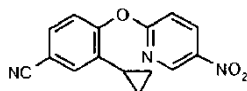
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,06 (1H, d), 8,67 (1H, dd), 7,88 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,23 (1H, dd), 7,01 (1H, dd), 2,17 - 2,27 (1H, m), 1,10 - 1,19 (2H, m), 0,82 - 0,90 (2H, m); UPLC_ipqc: 1,13 min, 282 [M+H]⁺.

Los compuestos siguientes se prepararon usando la metodología anterior, reemplazando Bromuro de ciclopropil magnesio con el reactivo de Grignard apropiado para formar el reactivo organocinc, como se describe en los Esquemas de Reacción anteriores.

| Int. | Estructura | Nombre | Reactivo de Grignard | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|------|------------|--|----------------------|---|----------------------------------|
| 135 | | 2-etil-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi] benzonitrilo | Bromuro etilmagnesio | de ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,06 (1H, d) 8,56 (1H, dd) 7,72 (1H, d) 7,18 (1H, d) 7,10 - 7,17 (2H, m) 2,95 (2H, q) 1,35 (3H, t) | 1,12 min, 270 [M+H] ⁺ |
| 136 | | 3-etil-4-[(5-nitro-2-pirimidinil)oxi] benzonitrilo | Bromuro etilmagnesio | de ¹ H RMN(400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,35 (2H, s), 7,70 (1H, s), 7,64 (1H, dd), 7,23 (1H, d), 2,62 (2H, q), 1,25 (3H, t) | 1,02 min |

5 Intermedio 137

3-ciclopropil-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo

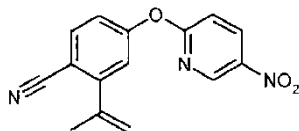


En un vial se disolvió 3-bromo-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo (Intermedio 122, 800 mg) en 16,0 mL de tolueno. Se añadió ácido ciclopropilborónico (1.073,8 mg, 12,5 mmoles) seguido de Pd(OAc)₂ (56,1 mg, 0,25 mmoles) y (Cy)₃P (70,0 mg 0,25 mmoles). Después, se añadió una disolución acuosa (8,0 mL de agua) de K₃PO₄ (1.855,0 mg, 8,75 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 80°C toda la noche. Después de enfriar a r.t., la mezcla se repartió entre salmuera y EtOAc y la fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (tres veces). Las capas orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El crudo obtenido se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con ciclohexano/EtOAc (ciclohexano/EtOAc de 100:0 a 80:20) rindiendo 634 mg del compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,04 (1H, s ancho), 8,69 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,58 (1H, s), 7,41 (2H, t), 1,90 - 1,80 (1H, m), 0,90 - 0,73 (4H, m); UPLC_ipqc: 1,12 min, 282 [M+H]⁺.

Intermedio 138

2-(1-metiletetil)-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo



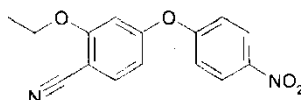
A una disolución de 2-yodo-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo (Intermedio 129, 5,0 g) en DMF (50 mL) se añadieron K₃PO₄ (5,77 g, 27,24 mmoles), Pd(tBu₃)₂ (696 mg, 1,36 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-metiletetil)-1,3,2-dioxaborolano (3,84 mL, 20,43 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 110°C. Después de enfriar, la reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera enfriada con hielo (3x50 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (SNAP 100 g) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo de 100:0 a 80:20 para rendir el compuesto del título (1,8 g) como sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,08 (1H, d), 8,69 (1H, dd), 7,97 (1H, d), 7,47 (1H, d), 7,40 (2H, d), 5,46 (1H, s), 5,32 (1H, s), 2,16 (3H, s); UPLC_ipqc: 1,14 min, 282 [M+H]⁺.

30

Intermedio 139

2-(etiloxi)-4-[(4-nitrofenil)oxi]benzonitrilo



5 Se disolvió 2-hidroxi-4-[(4-nitrofenil)oxi]benzonitrilo (Intermedio 127, 87,2 mg) en DMF (5 mL). Se añadieron K₂CO₃ (92,2 mg, 0,67 mmoles) y yodoetano (32 µL, 0,40 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a r.t.. Después de 16 h, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad para proporcionar el producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/EtOAc de 100:0 a 50:50 en 10 VC; después ciclohexano/EtOAc 50:50 para 10 VC) para obtener 84,9 mg del compuesto del título como un sólido amarillo.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,26 - 8,35 (2H, m) 7,82 (1H, d) 7,26 - 7,35 (2H, m) 7,09 (1H, d) 6,80 (1H, dd) 4,18 (2H, q) 1,36 (3H, t); UPLC_ipqc: 1,16 min, [M+H]⁺.

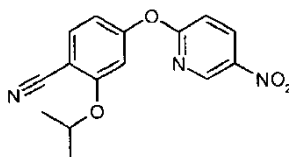
Los compuestos siguientes se prepararon usando la metodología anterior, reemplazando 2-hidroxi-4-[(4-nitrofenil)oxi]benzonitrilo con el fenol sustituido apropiadamente y yodoetano con el electrófilo apropiado, como se describe en los Esquemas de Reacción anteriores. Algunos productos finales se purificaron por cromatografía ultrarrápida (sílice; ciclohexano/EtOAc u otro sistema de disolventes apropiado).

| Int. | Estructura | Nombre | Fenol | Electrófilo | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|------|------------|--|---|---------------------------|--|----------------------------------|
| 140 | | 2-[(ciclopropil metil)oxi]-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi] benzonitrilo | 2-hidroxi-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo (Intermedio 128) | (bromometil) ciclopropano | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,06 (1H, d), 8,67 (1H, dd), 7,83 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,19 (1H, d), 6,97 (1H, dd), 3,97 (2H, d), 1,17 - 1,35 (1H, m), 0,53 - 0,65 (2H, m), 0,29 - 0,40 (2H, m) | 1,14 min, 312 [M+H] ⁺ |
| 141 | | 2-(etiloxi)-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi] benzonitrilo | 2-hidroxi-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo (Intermedio 128) | yodoetano | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,06 (1H, d), 8,67 (1H, dd), 7,83 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,20 (1H, d), 6,97 (1H, dd), 4,17 (2H, q), 1,35 (3H, t) | 1,06 min, 286 [M+H] ⁺ |

15

Intermedio 142

2-[(1-metiletil)oxi]-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo



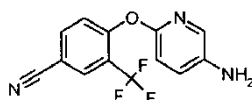
20 En un vial se disolvieron 2,4-dihidroxibenzonitrilo (300 mg, 2,2 mmoles), 2-cloro-5-nitropiridina (351,96 mg, 2,22 mmoles) y K₂CO₃ (920 mg, 6,62 mmoles) en DMF (5 mL). La reacción se calentó durante 1 hora con irradiación de microondas (temperatura de ajuste: 110°C). La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O y agua, se acidificó con disolución acuosa de HCl 1N hasta pH= 2, se separaron las fases y las orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄. Se filtró el sólido y el disolvente se eliminó rindiendo 2-hidroxi-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo crudo (664 mg) como un

sólido marrón. A una disolución de este crudo en DMF seca (5 mL) se añadieron carbonato de potasio (460 mg, 3,33 mmoles) y bromuro de isopropilo (313 μ L, 3,33 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a 50°C. La reacción se diluyó con salmuera (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (SNAP 25 g) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo de 100:0 a 75:25, rindiendo el compuesto del título (260 mg) como sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 9,06 (1H, d), 8,56 (1H, dd), 7,61 - 7,67 (1H, m), 7,15 (1H, d), 6,76 - 6,84 (2H, m), 4,56 - 4,68 (1H, m), 1,44 (6H, d).

Intermedio 143

10 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-3-(trifluorometil)benzonitrilo

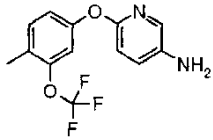
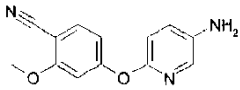
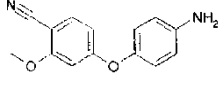
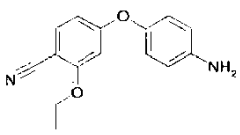
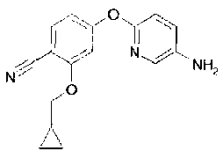
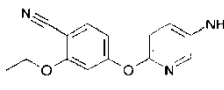


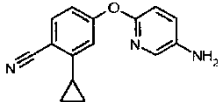
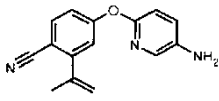
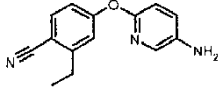
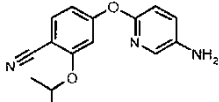
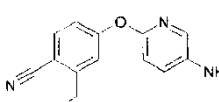
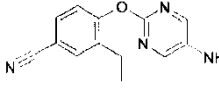
A una disolución de 4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]-3-(trifluorometil)benzonitrilo (Intermedio 120, 83 mg) en THF (3 mL) / agua (1,5 mL) se añadió a temperatura ambiente, hierro (75 mg, 1,34 mmoles) y NH_4Cl (72 mg, 1,34 mmoles) y la mezcla de reacción resultante se agitó toda la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla pequeña de Celite lavando con EtOAc y agua. A la mezcla filtrada se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se separaron las dos fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron hasta sequedad. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Companion, cartucho de Si 2 x 12 g, ciclohexano/EtOAc de 100:0 a 70:30) para rendir el compuesto del título (72 mg).

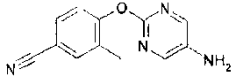
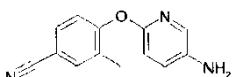
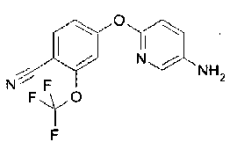
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,97 (1H, s), 7,69 - 7,79 (2H, m), 7,23 (1H, d), 7,16 (1H, dd), 6,93 (1 H, d); UPLC_ipqc: 0,91 min, 280 [M+H]⁺.

Los compuestos siguientes se prepararon usando la metodología anterior, reemplazando 4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]-3-(trifluorometil)benzonitrilo (Intermedio 120) con el derivado nitro apropiado, como se describe en los Esquemas de Reacción anteriores. Algunos productos finales se purificaron por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice o NH; ciclohexano/EtOAc u otro sistema de disolventes apropiado). En algunos casos se llevó a cabo la purificación por SCX (MeOH) y después disolución de amoniaco 2M en MeOH) antes de la cromatografía ultrarrápida habitual.

| Int. | Estructura | Nombre | Derivado nitro | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|------|------------|--|---|---|----------------------------------|
| 144 | | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-etilbenzonitrilo | 2-etil-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo (Intermedio 133) | ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 8,03 (2 H, br, s), 7,79 (1H, d), 7,19 (1 H, br. s), 7,07 (1H, d), 5,41 (2H, br. s), 2,80 (2H, q), 1,22 (3H, t) | 0,78 min, 241 [M+H] ⁺ |
| 145 | | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-3-ciclopropilbenzonitrilo | 3-ciclopropil-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo (Intermedio 137) | ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,61 - 7,52 (2H, m), 7,42 (1H, s), 7,16 - 7,09 (1H, m), 6,89 (2H, t), 5,19 (2H, br. s), 2,14 - 2,04 (1H, m), 0,97 - 0,89 (2H, m), 0,82 - 0,75 (2H, m) | 0,86 min, 252 [M+H] ⁺ |
| 146 | | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-3-(1,1-dimetiletil)benzonitrilo | 3-(1,1-dimetiletil)-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo (Intermedio 123) | ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,72 (1H, br. s), 7,65 - 7,57 (2H, m), 7,16 - 7,08 (1H, m), 6,89 - 6,78 (2H, m), 5,28 - 5,19 (2H, m), 1,39 | 1,02 min, 268 [M+H] ⁺ |

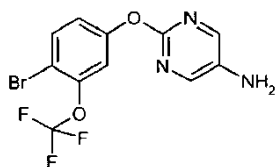
| Int. | Estructura | Nombre | Derivado nitro | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|------|---|--|---|---|----------------------------------|
| | | | | (9H, s) | |
| 147 |  | 6-((4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil)oxi)-3-piridinamina | 2-((4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil)oxi)-5-nitropiridina (Intermedio 124) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7,70 (1H, d), 7,20 (1H, d), 7,09 (1H, dd), 6,95 (1H, br. s.), 6,91 (1H, dd), 6,78 (1H, d), 2,27 (3H, s) | 1,04 min, 285 [M+H] ⁺ |
| 148 |  | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-(metiloxi)benzonitrilo | 2-(metiloxi)-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo (Intermedio 125) | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,64 (1H, d) 7,61 (1H, d) 7,11 (1H, dd) 6,87 (1H, d) 6,83 (1H, d) 6,52 (1H, dd) 5,27 (2H, br. s.) 3,86 (3H, s) | 0,74 min, 242 [M+H] ⁺ |
| 149 |  | 4-[(4-aminofenil)oxi]-2-(metiloxi)benzonitrilo | 2-(metiloxi)-4-[(4-nitrofenil)oxi]benzonitrilo (Intermedio 126) | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,63 (1 H, d) 6,81 - 6,87 (2 H, m) 6,76 (1 H, d) 6,60 - 6,67 (2 H, m) 6,42 (1 H, dd) 5,12 (2 H, br. s.) 3,86 (3H, s) | 0,70 min, 241 [M+H] ⁺ |
| 150 |  | 4-[(4-aminofenil)oxi]-2-(etiloxi)benzonitrilo | 2-(etiloxi)-4-[(4-nitrofenil)oxi]benzonitrilo (Intermedio 139) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7,42 (1H, d) 6,85 - 6,90 (2H, m) 6,68 - 6,75 (2H, m) 6,48 (1H, d) 6,44 (1H, dd) 4,04 (2H, q) 3,70 (2H, br. s.) 1,45 (3H, t) | 0,80 min, 255 [M+H] ⁺ |
| 151 |  | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-[(ciclopropilmetil)oxi]benzonitrilo | 2-[(ciclopropilmetil)oxi]-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo (Intermedio 140) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7,74 (1H, dd), 7,47 (1H, d), 7,13 (1H, dd), 6,83 (1H, d), 6,61 (1H, d), 6,57 (1H, dd), 3,85 (2H, d), 3,70 (2H, br. s.), 1,21 - 1,35 (1H, m), 0,60 - 0,70 (2H, m), 0,32 - 0,40 (2H, m) | 0,91 min, 282 [M+H] ⁺ |
| 152 |  | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-(etiloxi)benzonitrilo | 2-(etiloxi)-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo (Intermedio 141) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7,75 (1H, dd), 7,48 (1H, d), 7,13 (1H, dd), 6,84 (1H, d), 6,63 (1H, d), 6,58 (1H, dd), 4,08 (2H, q), 3,68 (2H, br. s.), 1,46 (3H, t) | 0,81 min, 256 [M+H] ⁺ |

| Int. | Estructura | Nombre | Derivado nitro | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|------|---|--|---|---|----------------------------------|
| 153 |  | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-ciclopropil benzonitrilo | 2-ciclopropil-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi] benzonitrilo (Intermedio 134) | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,70 (1 H, d), 7,60 (1 H, d), 7,12 (1 H, dd), 6,85 (1 H, d), 6,80 (1 H, dd), 6,65 (1 H, d), 5,26 (2 H, br. s.), 2,11 - 2,22 (1 H, m), 1,07 - 1,15 (2 H, m), 0,75 - 0,82 (2 H, m) | 0,86 min, 252 [M+H] ⁺ |
| 154 |  | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-(1-metiletenil) benzonitrilo | 2-(1-metiletenil)-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi] benzonitrilo (Intermedio 138) | ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 7,79 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,12 (1H, dd), 7,05 (1H, d), 6,98 (1H, dd), 6,89 (1H, d), 5,40 (1H, s), 5,28 (2H, s ancho), 5,23 (1H, s), 2,12 (3H, s) | 0,90 min, 252 [M+H] ⁺ |
| 155 |  | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-etilbenzonitrilo | 2-etil-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi] benzonitrilo (Intermedio 135) | ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7,77 (1H, d) 7,58 (1H, d) 7,15 (1H, dd) 7,00 (1H, d) 6,92 (1H, dd) 6,86 (1H, d) 3,62 (2H, s ancho), 2,86 (2H, q) 1,29 (3H, t) | 0,86 min, 240 [M+H] ⁺ |
| 156 |  | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-[(1-metiletil)oxi] benzonitrilo | 2-[(1-metiletil)oxi]-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi] benzonitrilo (Intermedio 142) | ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 7,63 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,12 (1H, dd), 6,88 (1H, d), 6,84 (1H, d), 6,51 (1H, dd), 5,29 (2H, s ancho), 4,66 - 4,77 (1H, m), 1,29 (6H, d) | 0,89 min, 270 [M+H] ⁺ |
| 157 |  | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-etilbenzonitrilo | 2-etil-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi] benzonitrilo (Intermedio 135) | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,73 (1H, d), 7,60 (1H, m), 7,13 - 7,10 (1H, m), 7,02 (1 H, d), 6,89 - 6,86 (2H, m), 5,28 (2H, br. s.), 2,79-2,73 (2H, q), 1,21 - 1,17 (3H, t) | 0,85 min, 240 [M+H] ⁺ |
| 158 |  | 4-[(5-amino-2-pirimidinil)oxi]-3-etilbenzonitrilo | 3-etil-4-[(5-nitro-2-pirimidinil)oxi] benzonitrilo (Intermedio 136) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,09 (2H, s), 7,62 (1H, s), 7,55 (1H, dd), 7,15 (1 H, d), 3,62 (2H, br. s.), 2,68 (2 H, q), 1,24 (3 H, t) | 0,77 min, 241 [M+H] ⁺ |

| Int. | Estructura | Nombre | Derivado nitro | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|------|---|--|---|---|----------------------------------|
| 159 |  | 4-[(5-amino-2-pirimidinil)oxi]-3-metilbenzonitrilo | 3-metil-4-[(5-nitro-2-pirimidinil)oxi]benzonitrilo (Intermedio 114) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,08 (2H, s), 7,60 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,17 (1H, d), 3,59 (2H, br. s.), 2,27 (3H, s) | 0,68 min, 227 [M+H] ⁺ |
| 160 |  | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-3-metilbenzonitrilo | 3-metil-4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]benzonitrilo (Intermedio 131) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7,71 (1H, d), 7,54 (1H, s), 7,45 (1H, dd), 7,14 (1H, dd), 6,95 (1H, d), 6,83 (1 H, d), 3,61 (2H, br. s.), 2,29 (3H,s) | 0,75 min, 226 [M+H] ⁺ |
| 161 |  | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-[(trifluorometil)oxi]benzonitrilo | 4-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]-2-[(trifluorometil)oxi]benzonitrilo (Intermedio 132) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7,77 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,17 (1 H, dd), 7,11 (1 H, s), 7,06 (1 H, dd), 6,89 (1 H, d) | 0,94 min, 296 [M+H] ⁺ |

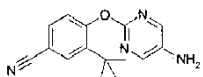
Intermedio 162

2-({4-bromo-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)-5-pirimidinamina



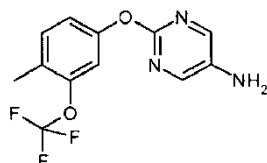
- 5 A una disolución de 4-bromo-3-[(trifluorometil)oxi]fenol (257 mg, 1,0 mmol) en DMF seco (4 mL) se añadieron carbonato de potasio (276 mg, 2 mmoles) y después 2-cloro-5-nitropirimidina (319 mg, 2,0 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a r.t. La reacción se paró con agua (1 mL), se diluyó con salmuera (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x15mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para proporcionar 2-({4-bromo-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)-5-nitropirimidina cruda. Este crudo se disolvió en THF/agua (2:1) (6 mL) y se añadieron hierro (279 mg, 5 mmoles) y NH₄Cl (267,5 mg, 5 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a r.t. El sólido se retiró por filtración y la disolución se diluyó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x20mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (SNAP 25 g) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo de 75:25 a 40:60, para rendir el compuesto del título (280 mg) como sólido amarillo claro.
- 10
- 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 8,00 (2H, s), 7,81 (1H, d), 7,34 - 7,40 (1H, m), 7,14 (1H, dd), 5,37 (2H, br. s.); UPLC_ipqc: 1,02 min, 350 [M]⁺ patrón Br.

Los compuestos siguientes se prepararon usando la metodología anterior, reemplazando 4-bromo-3-[(trifluorometil)oxi]fenol con el fenol sustituido apropiadamente, como se describe en los Esquemas de Reacción anteriores.

| Int. | Estructura | Nombre | Fenol | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|------|---|--|---|---|----------------------------------|
| 163 |  | 4-[(5-amino-2-pirimidinil)oxi]-3-(1,1-dimetiletil)benzonitrilo | (3-(1,1-dimetiletil)-4-hidroxibenzonitrilo (Intermedio 109) | ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 8,01 (2H, s) 7,76 (1H, d) 7,67 (1H, dd) 7,05 (1H, d) 5,35 - 5,41 (2H, m) 1,35 (9H, s) | 0,92 min, 269 [M+H] ⁺ |

Intermedio 164

2-({4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)-5-pirimidinamina



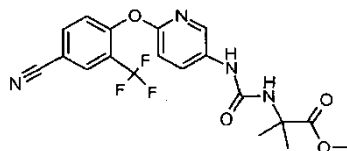
5 A una disolución de 2-({4-bromo-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)-5-pirimidinamina (Intermedio 162, 270 mg) en DMF (4 mL) se añadieron K_3PO_4 (490 mg, 2,31 mmoles), $Pd(tBu_3)_2$ (197 mg, 0,385 mmoles) y ácido metil borónico (276 mg, 4,62 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a $110^\circ C$ con irradiación microondas. Después de enfriar, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x10mL). La capa orgánica se lavó con salmuera enfriada con hielo (2x5mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por

10 cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (SNAP 10 g) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo de 80:20 a 50:50 para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (135 mg).

UPLC_ipqc: 0,97 min, 286 [M+H]⁺.

Intermedio 165

N-({6-({4-ciano-2-(trifluorometil)fenil}oxi)-3-piridinil}amino)carbonil]-2-metilalaninato de metilo



15 A una disolución de trifosgeno (32 mg, 0,11 mmoles) en EtOAc (1 mL) a $0^\circ C$ se añadió gota a gota una disolución de 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-3-(trifluorometil)benzonitrilo (Intermedio 143, 69,8 mg) en trietilamina (60 μL) / EtOAc (4 mL) y después una suspensión de hidrocloreto de 2-metilalaninato de metilo (Intermedio 107, 46 mg) en trietilamina (120 μL) / EtOAc (4 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora. Se añadió una disolución acuosa de tampón pH 3 a la mezcla de reacción y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc

20 y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (49 mg) como crudo. Este crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

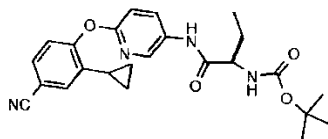
UPLC_ipqc: 1,01 min, 423 [M+H]⁺.

25 Los compuestos siguientes se prepararon usando la metodología anterior, reemplazando 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-3-(trifluorometil)benzonitrilo (Intermedio 143) con la anilina apropiada, como se describe en los Esquemas de Reacción anteriores. Los productos finales se aislaron como crudos.

| Int. | Estructura | Nombre | Anilina | Caracterización por UPLC_ipqc |
|------|------------|--|---|----------------------------------|
| 166 | | N-({6-({4-ciano-3-etilfenil}oxi)-3-piridinil}amino)carbonil]-2-metilalaninato de metilo | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-etilbenzonitrilo (Intermedio 157) | 0,99 min, 383 [M+H] ⁺ |
| 167 | | N-({6-({4-ciano-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)-3-piridinil}amino)carbonil]-2-metilalaninato de metilo | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-[(trifluorometil)oxi]benzonitrilo (Intermedio 161) | 1,05 min, 439 [M+H] ⁺ |

Intermedio 168

{{(1R)-1-[[[6-[[4-ciano-2-ciclopropilfenil]oxi]-3-piridinil]amino]carbonil]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



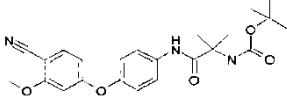
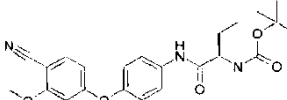
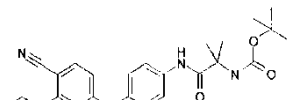
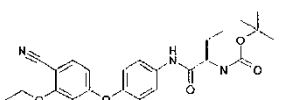
5 Se disolvió ácido (2R)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)butanoico (121,4 mg, 0,60 mmoles) en N,N-Dimetilformamida (1 mL). Se añadieron N,N-Diisopropiletilamina (0,126 mL, 0,72 mmoles) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (227,2 mg, 0,60 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 30 min. Se disolvió 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-3-ciclopropilbenzonitrilo (Intermedio 145, 100 mg) en 1,0 mL de DMF y la disolución obtenida se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 60°C durante 2 h. Después de enfriar a r.t., la mezcla de reacción se evaporó en vacío y el crudo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con ciclohexano/EtOAc (ciclohexano/EtOAc de 100:0 a 50:50, después plató a 50:50) rindiendo 133 mg del compuesto del título.

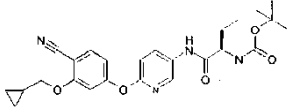
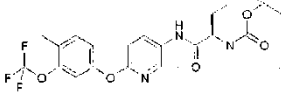
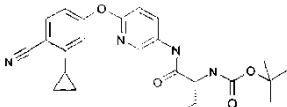
10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,42 (1 H, br. s), 8,20 - 8,10 (2H, m), 7,51 - 7,44 (1 H, m), 7,32 - 7,23 (1H, m), 7,08 (1H, d), 7,03 -6,95 (1H, m), 4,95 (1H, br. s), 4,16 - 4,05 (1H, m), 2,07 - 1,95 (2H, m), 1,77 - 1,68 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,04 (3H, t), 0,95 - 0,88 (2H, m), 0,71 - 0,64 (2H, m); UPLC_ipqc: 1,14 min, 437 [M+H]⁺.

15 Los compuestos siguientes se prepararon usando la metodología anterior, reemplazando el ácido (2R)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)butanoico con el aminoácido apropiado y 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-3-ciclopropilbenzonitrilo (Intermedio 145) con la anilina apropiada, como se describe en los Esquemas de Reacción anteriores. La reacción se llevó a cabo a una temperatura adecuada en el intervalo de r.t. a temperatura alta. Los productos finales se purificaron por cromatografía ultrarrápida (sílice; ciclohexano/EtOAc u otro sistema de disolventes apropiado).

20

| Int. | Estructura | Nombre | Aminoácido | Anilina | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|------|------------|---|--|---|--|------------------------------------|
| 169 | | ((1R)-1-[[[6-[[4-ciano-2-(1,1-dimetiletil)enil]oxi]-3-piridinil]amino]carbonil]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo | ácido (2R)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)butanoico | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-3-(1,1-dimetiletil)benzonitrilo (Intermedio 146) | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,20 (1H, br. s), 8,38 (1H, br. s), 8,20 - 8,11 (1H, m), 7,77 (1H, br. s), 7,70 - 7,64 (1H, m), 7,15 (1H, d), 7,05 (2H, d), 4,04 - 3,91 (1H, m), 1,77 - 1,55 (2H, m), 1,41 - 1,34 (18H, m), 0,93 - 0,87 (3H, m) | 1,25 min, 453 [M+H] ⁺ . |
| 170 | | ((1R)-1-[[[6-[[4-ciano-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil]amino]carbonil]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo | ácido (2R)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)butanoico | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-(metiloxi)benzonitrilo (Intermedio 148) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,81 (1H, br. s.) 8,26 (1H, d) 8,09 (1H, br. s.) 7,46 - 7,62 (1H, m) 6,84 - 7,00 (1H, m) 6,62 - 6,79 (2H, m) 5,13 (1H, br. s.) 4,09 - 4,30 (1H, m) 3,88 (3H, s) 1,89 - 2,04 (1H, m) 1,73 - 1,81 (1H, m) 1,47 (9H, s) 0,97 - 1,12 (3H, m) | 1,04 min, 427 [M+H] ⁺ . |

| Int. | Estructura | Nombre | Aminoácido | Anilina | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|------|---|---|---|---|---|------------------------------------|
| 171 |  | {2-[(4-[[4-ciano-3-(metiloxi)fenil]amino]-1,1-dimetil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo | N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-metilalanina | 4-[(4-aminofenil)oxi]-2-(metiloxi)benzonitrilo (Intermedio 149) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,02 (1H, br. s.) 7,54 - 7,61 (2H, m) 7,45 (1H, d) 6,99 - 7,09 (2H, m) 6,55 (1H, d) 6,49 (1H, dd) 4,94 (1H, br. s.) 3,85 (3H, s) 1,59 (6H, s) 1,46 (9H, s) | 1,11 min, 426 [M+H] ⁺ . |
| 172 |  | ((1R)-1-[[[(4-[[4-ciano-3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil]amino]carbonil]propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo | ácido (2R)-2-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]butanoico | 4-[(4-aminofenil)oxi]-2-(metiloxi)benzonitrilo (Intermedio 149) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,66 (1H, br. s.) 7,50 - 7,59 (2H, m) 7,44 (1H, d) 6,92 - 7,04 (2H, m) 6,54 (1H, d) 6,42 (1H, dd) 5,04 - 5,25 (1H, m) 4,15 - 4,27 (1H, m) 3,86 (3H, s) 1,90 - 2,04 (1H, m) 1,73 - 1,82 (1H, m) 1,47 (9H, s) 1,04 (3H, t) | 1,13 min, 426 [M+H] ⁺ |
| 173 |  | {2-[(4-[[4-ciano-3-(etiloxi)fenil]oxi]fenil]amino)-1,1-dimetil-2-oxoetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo | N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-metilalanina | 4-[(4-aminofenil)oxi]-2-(etiloxi)benzonitrilo (Intermedio 150) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,05 (1H, br. s.) 7,54 - 7,60 (2H, m) 7,45 (1H, d) 6,97 - 7,09 (2H, m) 6,50 - 6,54 (1H, m) 6,48 (1H, dd) 4,99 (1H, br. s.) 4,05 (2H, q) 1,58 (15H, s) 1,45 (3H, t) | 1,17 min, 440 [M+H] ⁺ |
| 174 |  | ((1R)-1-[[[(4-[[4-ciano-3-(etiloxi)fenil]oxi]fenil]amino]carbonil]propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo | ácido (2R)-2-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]butanoico | 4-[(4-aminofenil)oxi]-2-(etiloxi)benzonitrilo (Intermedio 150) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,56 (1H, br. s.) 7,51 - 7,59 (2H, m) 7,44 (1H, d) 6,94 - 7,03 (2H, m) 6,52 (1H, d) 6,43 (1H, dd) 5,02 - 5,18 (1H, m) 4,12 - 4,23 (1H, m) 4,05 (2H, q) 1,90 - 2,05 (1H, m) 1,69 - 1,81 (1H, m) 1,47 (9H, s) 1,46 (3H, t) 1,04 (3H, t) | 1,19 min, 440 [M+H] ⁺ |

| Int. | Estructura | Nombre | Aminoácido | Anilina | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|------|---|--|--|---|---|------------------------------------|
| 175 |  | [(1R)-1-([6-([4-ciano-3-[(ciclopropilmetil)oxi]fenil)oxi]-3-piridinil]amino)carbonil]propil] carbamato de 1,1-dimetiletilo | ácido (2R)-2-([[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino) butanoico | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-[(ciclopropilmetil)oxi]benzonitrilo (Intermedio 151) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,86 (1H, br. s.), 8,25 (1H, d), 8,00-8,11 (1H, m), 7,52 (1H, d), 6,84 - 6,95 (1H, m), 6,68 (1H, d), 6,65 (1H, dd), 5,14 (1H, d), 4,15 - 4,28 (1H, m), 3,86 (2H, d), 1,88 - 2,03 (1H, m), 1,73 (1H, s), 1,46 (9H, s), 1,25 - 1,35 (1H, m), 1,04 (3H, t), 0,61 - 0,70 (2H, m), 0,32 - 0,42 (2H, m) | 1,17 min, 467 [M+H] ⁺ . |
| 176 |  | [(1R)-1-([6-([4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil)oxi]-3-piridinil]amino)carbonil]propil] carbamato de 1,1-dimetiletilo | ácido (2R)-2-([[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino) butanoico | 6-([4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil)oxi]-3-piridinamina (Intermedio 147) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,84 (1H, br. s.), 8,19 (1H, d), 7,94 - 8,08 (1H, m), 7,22 (1H, d), 6,98 - 7,02 (1H, m), 6,95 (1H, dd), 6,83 (1H, d), 5,22 (1H, d), 4,08 - 4,33 (1H, m), 2,28 (3H, s), 1,87 - 2,01 (1H, m), 1,65 - 1,78 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,03 (3H, t) | 1,29 min, 470 [M+H] ⁺ . |
| 177 |  | {(1R)-1-([6-([4-ciano-3-ciclopropilfenil)oxi]-3-piridinil]amino)carbonil]propil] carbamato de 1,1-dimetiletilo | ácido (2R)-2-([[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino) butanoico | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-ciclopropil benzonitrilo (Intermedio 153) | ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,54 (1H, br. s.) 8,22 (1H, d) 8,15 (1H, dd) 7,60 (1H, d) 6,91 - 6,99 (2H, m) 6,68 (1 H, d) 4,98 (1H, br. s.) 4,09 - 4,19 (1H, m) 2,26 - 2,35 (1H, m) 1,94 - 2,07 (1H, m) 1,69 - 1,80 (1H, m) 1,49 (9H, s) 1,12 - 1,19 (2H, m) 1,06 (3H, t) 0,75 - 0,82 (2H, m) | 1,15 min, 437 [M+H] ⁺ . |

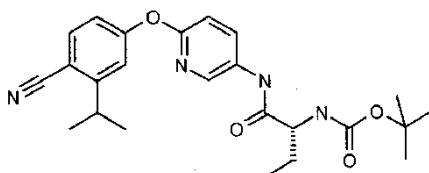
| Int. | Estructura | Nombre | Aminoácido | Anilina | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|------|------------|--|--|--|---|------------------------------------|
| 178 | | ((1R)-1-((6-((4-ciano-3-(1-metiletenil)fenil)oxi)-3-piridinil)amino)carbonil)propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo | ácido (2R)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)butanoico | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-(1-metiletenil)benzonitrilo (Intermedio 154) | ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 10,21 (1 H, br. s.), 8,39 - 8,47 (1 H, m), 8,17 (1 H, dd), 7,86 (1 H, d), 7,24 (1 H, d), 7,17 (2 H, d), 7,01 - 7,10 (1 H, m), 5,43 (1 H, s), 5,27 (1 H, s), 3,95 - 4,05 (1 H, m), 2,14 (3 H, s), 1,57 - 1,79 (2 H, m), 1,40 (9 H, s), 0,92 (3 H, t) | 1,16 min, 437 [M+H] ⁺ . |
| 179 | | ((1R)-1-((6-((4-ciano-3-etilfenil)oxi)-3-piridinil)amino)carbonil)propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo | ácido (2R)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)butanoico | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-etilbenzonitrilo (Intermedio 155) | ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 10,25 (1H, s) 8,43 (1H, d) 8,16 (1H, dd) 7,80 (1H, d) 7,20 (1H, d) 7,15 (1H, d) 7,05-7,11 (2H, m) 3,94 - 4,02 (1H, m) 2,79 (2H, q) 1,53 - 1,76 (2H, m) 1,39 (9H, s) 1,21 (3H, t) 0,91 (3H, t) | |
| 180 | | ((1R)-1-((2-((4-metil-3-(trifluorometil)oxi)fenil)oxi)-5-pirimidinil)amino)carbonil)propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo | ácido (2R)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)butanoico | 2-((4-metil-3-(trifluorometil)oxi)fenil)oxi)-5-pirimidinamina (Intermedio 164) | | 1,21 min, 471 [M+H] ⁺ . |
| 181 | | ((1R)-1-((6-((4-ciano-3-(1-metiletil)oxi)fenil)oxi)-3-piridinil)amino)carbonil)propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo | ácido (2R)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)butanoico | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-[(1-metiletil)oxi]benzonitrilo (Intermedio 156) | ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 10,24 (1H, br. s.), 8,42 (1H, d), 8,16 (1H, dd), 7,70 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,09 (1H, d), 7,02 (1H, d), 6,72 (1H, dd), 4,70 - 4,81 (1H, m), 3,94 - 4,02 (1H, m), 1,54 - 1,77 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,30 (6H, d), 0,91 (3H, t) | 1,15 min, 455 [M+H] ⁺ . |

| Int. | Estructura | Nombre | Aminoácido | Anilina | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|------|------------|--|--|---|--|---|
| 182 | | {{(1 <i>R</i>)-1-[[6-[(4-ciano-2-metilfenil)oxi]-3-piridinil]amino]carbonil]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo | ácido (2 <i>R</i>)-2-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]butanoico | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-3-metilbenzonitrilo (Intermedio 160) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,48 (1H, br. s.), 8,12 - 8,21 (2H, m), 7,59 (1H, s), 7,52 (1H, d), 7,09 (1H, d), 6,99 (1H, d), 4,98 (1H, br. s.), 4,07-4,20 (1H, m), 2,26 (3H, s), 1,94 - 2,09 (1H, m), 1,67-1,81 (1H, m), 1,42 - 1,66 (9H, m), 1,05 (3H, t) | 1,09 min, 411 [M+H] ⁺ , 409 [M-H] ⁻ |
| 183 | | [(1 <i>R</i>)-1-[[6-[(4-ciano-3-[(trifluorometil)oxi]fenil)oxi]-3-piridinil]amino]carbonil]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo | ácido (2 <i>R</i>)-2-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]butanoico | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-[(trifluorometil)oxi]benzonitrilo (Intermedio 161) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,64 (1H, br. s.), 8,26 (1H, d), 8,15 - 8,23 (1H, m), 7,70 (1H, d), 7,20 (1H, s), 7,12 - 7,18 (1H, m), 7,02 (1H, d), 4,93 -5,06(1H,m), 4,10-4,21 (1H, m), 1,93 - 2,12 (1H, m), 1,67 - 1,83 (1H, m), 1,49 (9H, s), 1,06 (3H, t) | 1,18 min, 481 [M+H] ⁺ , 479 [M-H] ⁻ |
| 184 | | {{(1 <i>R</i>)-1-[[2-[(4-ciano-2-etilfenil)oxi]-5-pirimidinil]amino]carbonil]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo | ácido (2 <i>R</i>)-2-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]butanoico | 4-[(5-amino-2-pirimidinil)oxi]-3-etilbenzonitrilo (Intermedio 158) | ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 10,38 (1H, s), 8,84 (2H, s), 7,87 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 7,34 (1H, d), 7,14 (1H, d), 3,94-4,02 (1H, m), 2,52 - 2,58 (2H, m), 1,54 - 1,76 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,11 (3H, t), 0,91 (3H, t) | |
| 185 | | {{(1 <i>R</i>)-1-[[2-[(4-ciano-2-metilfenil)oxi]-5-pirimidinil]amino]carbonil]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo | ácido (2 <i>R</i>)-2-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]butanoico | 4-[(5-amino-2-pirimidinil)oxi]-3-metilbenzonitrilo (Intermedio 159) | ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 10,38 (1H, s), 8,83 (2H, s), 7,87 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,14 (1H, d), 3,95 - 4,01 (1H, m), 2,14 (3H, s), 1,54 - 1,76 (2H, m), 1,39 (9H, s), 0,91 (3H, t) | |

| Int. | Estructura | Nombre | Aminoácido | Anilina | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|------|------------|--|---|--|-------------------------|----------------------------------|
| 186 | | ((1R)-1-((2-((4-ciano-2-(1,1-dimeteleto)fenil)oxi)-5-pirimidinil)amino)carbonil)propil)carbamato de 1,1-dimeteleto | ácido (2R)-2-(((1,1-dimeteleto)oxi)carbonil)amino)butanoico | 4-((5-amino-2-pirimidinil)oxi)-3-(1,1-dimeteleto)benzonitrilo (Intermedio 163) | | 1,17 min, 454 [M+H] ⁺ |

Intermedio 187

((1R)-1-((6-((4-ciano-3-(1-meteleto)fenil)oxi)-3-piridinil)amino)carbonil)propil)carbamato de 1,1-dimeteleto

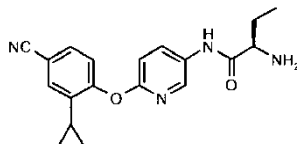


- 5 A una disolución de ((1R)-1-((6-((4-ciano-3-(1-meteleto)fenil)oxi)-3-piridinil)amino)carbonil)propil)carbamato de 1,1-dimeteleto (Intermedio 178, 73 mg) en MeOH (10 mL) se añadió Pd al 10% p/p sobre carbón activado (14 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos bajo atmósfera de H₂ (P= 1 atm). El catalizador se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (SNAP 10 g) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo de 75:25 a 40:60, rindiendo el compuesto del título (62 mg) como sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 10,24 (1H, s ancho), 8,42 (1H, d), 8,16 (1H, dd), 7,78 (1H, d), 7,24 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,07 - 7,11 (1H, m), 7,05 (1H, dd), 3,95 - 4,02 (1H, m), 3,19 - 3,27 (1H, m), 1,57 - 1,76 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,26 (6H, d), 0,91 (3H, t); UPLC_ipqc: 1,20 min, 439 [M+H]⁺.

Intermedio 188

- 15 (2R)-2-amino-N-((6-((4-ciano-2-ciclopropilfenil)oxi)-3-piridinil)amino)butanamida



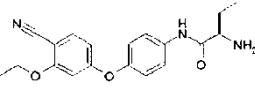
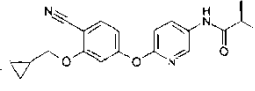
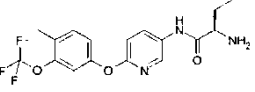
- 20 Se disolvió ((1R)-1-((6-((4-ciano-2-ciclopropilfenil)oxi)-3-piridinil)amino)carbonil)propil)carbamato de 1,1-dimeteleto (Intermedio 168, 133 mg) en DCM (6 mL) y, a 0°C, se añadió TFA (3,0 mL) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 2 h. Después de separar los volátiles, el crudo obtenido se cargó en un cartucho de SCX y se eluyó con MeOH y después NH₃ 2M en MeOH, rindiendo 102 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,68 (1H, br. s), 8,32 - 8,18 (2H, m), 7,51- 7,43 (1H, m), 7,25-7,31 (1H, m), 7,08 (1H, d), 6,99 (1H, d), 3,59 - 3,51 (1H, m), 2,06- 1,95 (2H, m), 1,73- 1,63 (1H, m), 1,03 (3H, t), 0,95 - 0,89 (2H, m), 0,74 - 0,63 (2H, m); UPLC_ipqc: 0,68 min, 337 [M+H]⁺.

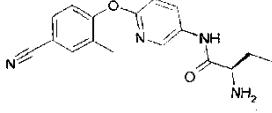
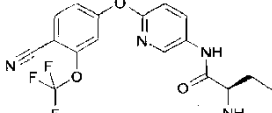
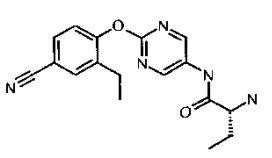
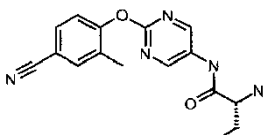
- 25 Los compuestos siguientes se prepararon usando la metodología anterior, reemplazando ((1R)-1-((6-((4-ciano-2-ciclopropilfenil)oxi)-3-piridinil)amino)carbonil)propil)carbamato de 1,1-dimeteleto (Intermedio 168) con la amina protegida N-BOC apropiada, como se describe en los Esquemas de Reacción anteriores. Los productos finales se purificaron por SCX (MeOH y después disolución de amoníaco 2M en MeOH) y las fracciones eluidas con amoníaco, que contenían el producto, se concentraron para proporcionar la base libre. Alternativamente, después de eliminar los volátiles, se añadió al crudo recogido en un disolvente orgánico apropiado, disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se separaron las dos fases y la capa orgánica se secó, se filtró y se evaporó rindiendo el compuesto final como la base libre.

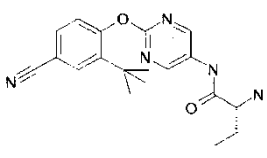
- 30

| Int. | Estructura | Nombre | Amina protegida N-BOC | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|------|------------|--|--|--|----------------------------------|
| 189 | | (2R)-2-amino-N-(6-[[4-ciano-2-(1,1-dimetiletil)fenil]oxi]-3-piridinil)butanamida | ((1R)-1-[[[6-[[4-ciano-2-(1,1-dimetiletil)fenil]oxi]-3-piridinil]amino]carbonil]propil) carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 169) | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,43 (1H, br. s), 8,25 - 8,15 (1H, m), 7,78 (1H, br. s), 7,70 - 7,65 (1H, m), 7,14 (1H, d), 7,05 (1H, d), 3,20 - 3,15 (1H, m), 1,74 - 1,61 (1H, m), 1,57 - 1,45 (1H, m), 1,36 (9H, s), 0,93 (3H, t) | 0,79 min, 353 [M+H] ⁺ |
| 190 | | (2R)-2-amino-N-(6-[[4-ciano-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)butanamida | ((1R)-1-[[[6-[[4-ciano-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil]amino]carbonil]propil) carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 170) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,67 (1H, br. s.) 8,25 - 8,39 (2H, m) 7,53 (1H, d) 7,00 (1H, d) 6,63 - 6,85 (2H, m) 3,89 (3H, s) 3,40 - 3,57 (1H, m) 1,94 - 2,10 (1H, m) 1,66 - 1,75 (1H, m) 1,04 (3H, t) | 0,61 min, 327 [M+H] ⁺ |
| 191 | | N ¹ -(4-[[4-ciano-3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-2-metilalaninamida | {2-[[4-[[4-ciano-3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil]amino]-1,1-dimetil-2-oxoetil} carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 171) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,96 (1 H, s ancho), 7,62 - 7,71 (2 H, m) 7,45 (1 H, d) 6,99 - 7,09 (2 H, m) 6,54 (1 H, d) 6,49 (1 H, dd) 3,85 (3 H, s) 1,47 (6 H, s) | 0,65 min, 326 [M+H] ⁺ |
| 192 | | (2R)-2-amino-N-(4-[[4-ciano-3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)butanamida | ((1R)-1-[[[4-[[4-ciano-3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil]amino]carbonil]propil) carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 172) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,59 (1H, br. s.) 7,66 (2H, d) 7,44 (1H, d) 7,04 (2H, d) 6,41 - 6,62 (2H, m) 3,85 (3H, s) 3,41 - 3,54 (1H, m) 1,92 - 2,11 (1H, m) 1,65 - 1,79 (1H, m) 0,97 - 1,11 (3H, m) | 0,67 min, 326 [M+H] ⁺ |
| 193 | | N ¹ -(4-[[4-ciano-3-(etiloxi)fenil]oxi]fenil)-2- | {2-[[4-[[4-ciano-3-(etiloxi)fenil]oxi]fenil]amino]-1,1-dimetil-2- | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,99 (1H, br. s.) 7,61 - 7,74 | 0,73 min, 340 [M+H] ⁺ |

| Int. | Estructura | Nombre | Amina protegida N-BOC | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|------|---|--|--|---|------------------------------------|
| | | metilalaninamida | oxoetil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 173) | (2H, m) 7,46 (1H, d) 7,01 - 7,12 (2H, m) 6,53 (1H, d) 6,49 (1H, dd) 4,06 (2H, q) 1,49 (6H, s) 1,47 (3H, t) | |
| 194 |  | (2R)-2-amino-N-(4-((4-ciano-3-etiloxi)fenil)oxi}fenil)butanamida | ((1R)-1-((4-((4-ciano-3-etiloxi)fenil)oxi}fenil)amino}carbonil)propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 174) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,61 (1H, br. s.), 7,61 - 7,69 (2H, m), 7,45 (1H, d), 7,00 - 7,08 (2H, m), 6,52 (1H, d), 6,47 (1H, dd), 4,05 (2H, q), 3,48 (1H, dd), 1,95 - 2,07 (1H, m), 1,63 - 1,69 (1H, m), 1,45 (3H, t), 1,04 (3H, t) | 0,74 min, 340 [M+H] ⁺ . |
| 195 |  | (2R)-2-amino-N-[6-((4-ciano-3-((ciclopropilmetil)oxi}fenil)oxi)-3-piridinil]butanamida | [(1R)-1-((6-((4-ciano-3-((ciclopropilmetil)oxi}fenil)oxi)-3-piridinil)amino}carbonil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 175) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,70 (1H, br. s.), 8,27 - 8,34 (2H, m), 7,54 (1H, d), 7,00 (1H, d), 6,67 - 6,72 (2H, m), 3,89 (2H, d), 3,50 (1H, dd), 1,96 - 2,10 (1H, m), 1,62 - 1,73 (1H, m), 1,24 - 1,38 (1H, m), 1,06 (3H, t), 0,63 - 0,71 (2H, m), 0,35 - 0,43 (2H, m) | 0,73 min, 367 [M+H] ⁺ |
| 196 |  | (2R)-2-amino-N-[6-((4-metil-3-((trifluorometil)oxi}fenil)oxi)-3-piridinil]butanamida | [(1R)-1-((6-((4-metil-3-((trifluorometil)oxi}fenil)oxi)-3-piridinil)amino}carbonil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 176) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,61 (1H, br. s.), 8,19 - 8,26 (2H, m), 7,24 (1H, d), 6,99 - 7,03 (1H, m), 6,97 (1H, dd), 6,92 (1H, d), 3,43 - 3,52 (1H, m), 2,29 (3H, s), 1,92 - 2,06 (1H, m), 1,81 (2H, br. s.), 1,59 - 1,73 (1H, m), 1,03 (3H, t) | 0,83 min, 370 [M+H] ⁺ . |

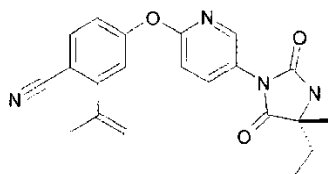
| Int. | Estructura | Nombre | Amina protegida N-BOC | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|------|------------|--|---|---|----------------------------------|
| 197 | | (2R)-2-amino-N-{6-[(4-ciano-3-ciclopropilfenil)oxi]-3-piridinil}oxi-3-piridinil}butanamida | {(1R)-1-[[6-[(4-ciano-3-ciclopropilfenil)oxi]-3-piridinil]amino]carbonil]propil} carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 177) | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,46 (1H, d), 8,21 (1H, dd), 7,77 (1H, d), 7,11 (1H, d), 7,00 (1H, dd), 6,81 (1H, d), 3,23 - 3,29 (1H, m), 2,14 - 2,24 (1H, m), 1,63 - 1,75 (1H, m), 1,45 - 1,57 (1H, m), 1,09 - 1,16 (2H, m), 0,92 (3H, t), 0,79 - 0,87 (2H, m) | 0,71 min, 337 [M+H] ⁺ |
| 198 | | (2R)-2-amino-N-{6-[(4-ciano-3-(1-metiletil)fenil)oxi]-3-piridinil}oxi-3-piridinil}butanamida | {(1R)-1-[[6-[(4-ciano-3-(1-metiletil)fenil)oxi]-3-piridinil]amino]carbonil]propil} carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 187) | ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 8,48 (1H, d) 8,22 (1H, dd) 7,79 (1H, d) 7,24 (1H, d) 7,15 (1H, d) 7,05 (1H, dd) 3,19 - 3,30 (2H, m) 1,61 - 1,74 (1H, m) 1,45 - 1,56 (1H, m) 1,26 (6H, d) 0,91 (3H, t) | 0,76 min, 339 [M+H] ⁺ |
| 199 | | (2R)-2-amino-N-{6-[(4-ciano-3-etilfenil)oxi]-3-piridinil}oxi-3-piridinil}butanamida | {(1R)-1-[[6-[(4-ciano-3-etilfenil)oxi]-3-piridinil]amino]carbonil]propil} carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 179) | ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 8,48 (1H, d) 8,22 (1H, dd) 7,80 (1H, d) 7,19 (1H, d) 7,15 (1H, d) 7,07 (1H, dd) 3,22 - 3,29 (1H, m) 2,79 (2H, q) 1,60 - 1,74 (1H, m) 1,44 - 1,56 (1H, m) 1,21 (3H, t) 0,91 (3H, t) | |
| 200 | | (2R)-2-amino-N-[2-((4-metil-3-((trifluorometil)oxi)fenil)oxi)-5-pirimidinil]butanamida | {(1R)-1-[[2-((4-metil-3-((trifluorometil)oxi)fenil)oxi)-5-pirimidinil]amino]carbonil]propil} carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 180) | | 0,78 min, 371 [M+H] ⁺ |
| 201 | | (2R)-2-amino-N-[6-((4-ciano-3-((1-metiletil)oxi)fenil)oxi)-3-piridinil]butanamida | {(1R)-1-[[6-((4-ciano-3-((1-metiletil)oxi)fenil)oxi)-3-piridinil]amino]carbonil]propil} | ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,70 (1H, br. s.), 8,26 - 8,38 (2H, m), 7,54 (1H, | |

| Int. | Estructura | Nombre | Amina protegida N-BOC | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|------|---|--|--|--|---|
| | | butanamida | carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 181) | d), 7,01 (1H, d), 6,74 (1H, d), 6,68 (1H, dd), 4,52 - 4,66 (1H, m), 3,45 - 3,54 (1H, m), 1,97 - 2,10 (1H, m), 1,65 - 1,76 (1H, m), 1,41 (6H, d), 1,06 (3H, t) | |
| 202 |  | (2R)-2-amino-N-{6-[(4-ciano-2-metilfenil)oxi]-3-piridinil}butanamida | {{(1R)-1-[[6-((4-ciano-2-metilfenil)oxi)-3-piridinil]amino]carbonil}propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 182) | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,35 - 8,41 (1H, m), 8,15 - 8,25 (1H, m), 7,84 (1H, s), 7,69 (1H, d), 7,14 (2H, t), 3,23 - 3,39 (1H, m), 2,16 (3H, s), 1,58 - 1,75 (1H, m), 1,43 - 1,58 (1H, m), 0,90 (3H, t) | 0,63 min, 311 [M+H] ⁺ , 309 [M-H] ⁻ . |
| 203 |  | (2R)-2-amino-N-[6-[(4-ciano-3-[(trifluorometil)oxi]fenil)oxi]-3-piridinil]butanamida | [(1R)-1-[[6-((4-ciano-3-[(trifluorometil)oxi]fenil)oxi)-3-piridinil]amino]carbonil}propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 183) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,76 (1H, s), 8,25 - 8,43 (2H, m), 7,70 (1H, d), 7,20 (1H, s), 7,16 (1H, dd), 7,06 (1H, d), 3,44 - 3,59 (1H, m), 1,53 - 2,12 (2H, m), 1,07 (3H, t) | 0,72 min, 381 [M+H] ⁺ , 379 [M-H] ⁻ . |
| 204 |  | (2R)-2-amino-N-{2-[(4-ciano-2-etilfenil)oxi]-5-pirimidinil}butanamida | {{(1R)-1-[[2-[(4-ciano-2-etilfenil)oxi]-5-pirimidinil]amino]carbonil}propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 184) | ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 8,90 (2H, s) 7,87 (1H, d) 7,75 (1H, dd) 7,34 (1H, d) 4,72 (2H, br. s.) 3,24 - 3,30 (1H, m) 2,52 - 2,58 (2H, m) 1,62 - 1,75 (1H, m) 1,45 - 1,57 (1H, m) 1,11 (3H, t) 0,91 (3H, t) | |
| 205 |  | (2R)-2-amino-N-{2-[(4-ciano-2-metilfenil)oxi]-5-pirimidinil}butanamida | {{(1R)-1-[[2-[(4-ciano-2-metilfenil)oxi]-5-pirimidinil]amino]carbonil}propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 185) | ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 8,90 (2H, s) 7,87 (1H, d) 7,75 (1H, dd) 7,35 (1H, d) 4,71 (2H, br. s.) 3,23 - 3,30 (1H, m) 2,14 (3H, s) 1,62 - 1,75 (1H, m) 1,44-1,57 (1H, m) | |

| Int. | Estructura | Nombre | Amina protegida N-BOC | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|------|---|--|---|-------------------------|-------------------------------|
| | | | | m) 0,91 (3H, t) | |
| 206 |  | (2R)-2-amino-N-(2-[[4-ciano-2-(1,1-dimetiletil)fenil]oxi]-5-pirimidinil)amino]carbonil]propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 186) | ((1R)-1-[[[2-[[4-ciano-2-(1,1-dimetiletil)fenil]oxi]-5-pirimidinil)amino]carbonil]propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 186) | | 0,73 min, 354 [M+H]+. |

Intermedio 207

4-((5-[(4R)-4-etil]-4-metil)-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil)oxi)-2-(1-metiletenil)benzonitrilo

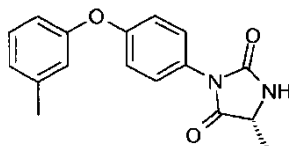


- 5 A una disolución de trifosgeno (118 mg, 0,40 mmoles) en DCM seco (3 mL) a 0°C se añadió DIPEA (0,695 mL, 4,0 mmoles) seguido de una disolución de 4-[[5-amino-2-piridinil)oxi]-2-(1-metiletenil)benzonitrilo (Intermedio 154, 100 mg) en DCM seco (6 mL) lentamente (5 minutos). Después de esto, se añadió cloruro de (2R)-2-metil-1-(metiloxi)-1-oxo-2-butanaminio (268 mg, 1,6 mmoles) disuelto en DCM seco (3 mL) a la misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a 0°C. La reacción se paró con agua y se añadió tampón acuoso (pH 3) mientras se dejaba que el pH alcanzara ~5-6. Se añadió acetato de etilo (40 mL) y las dos fases se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (2x10 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó rindiendo el intermedio urea como una espuma amarilla. Esta urea se disolvió en MeOH (10 mL), se añadió NaOMe (10 mg) y la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 45 minutos con agitación. Después de enfriar, la mezcla se paró con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL) y se diluyó con acetato de etilo (20 mL). Las dos fases se separaron y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (SNAP de 10 g) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo de 75:25 a 50:50 rindiendo el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg).

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,31 (1H, d), 7,87 (1H, dd), 7,71 (1H, d), 7,14 - 7,20 (2H, m), 7,12 (1H, d), 5,94 (1H, br. s.), 5,42 (1H, s), 5,34 (1H, s), 2,20 (3H, s), 1,95 - 2,05 (1H, m), 1,79 (1H, dd), 1,56 (3H, s), 1,00 (3H, t); UPLC_ipqc: 1,04 min, 377 [M+H]⁺.

Ejemplo 1

(5R)-5-metil-3-[[4-[(3-metilfenil)oxi]fenil]-2,4-imidazolidindiona



- 25 A Boc-anhídrido (0,522 g, 2,394 mmoles) en diclorometano (4 mL) se añadió DMAP (0,248 g, 2,033 mmoles) seguido de la adición lenta con jeringa de una disolución de éster terciario de D-Alanina e diclorometano (4 mL) (preparado a partir de la sal HCl del éster terciario de D-Alanina) (0,410 g) que se repartió entre DCM y una disolución acuosa de Na₂CO₃. La capa orgánica se secó (K₂CO₃), los volátiles se evaporaron en vacío y se re-disolvió en diclorometano. La mezcla se agitó durante 10 minutos y se dividió en tres alícuotas iguales (disolución 1).

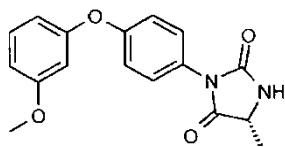
- 30 A 4-[(3-metilfenil)oxi]anilina (90 mg, 0,45 mmoles) en diclorometano (1 mL) se añadió con agitación a 35°C una alícuota de aproximadamente 1/3 de disolución 1 lentamente con jeringa (durante aproximadamente 1 min). Después de 30 min, se añadió HCl (aproximadamente 0,8 mL) y la mezcla heterogénea se calentó a 100°C durante 2 horas con agitación, permitiendo que el diclorometano se elimine por destilación a través de un capilar de vidrio. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el HCl acuoso se eliminó por pipeteo y el residuo se secó en vacío.

El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (instrumento Biotage, columna de 10 g) eluyendo con EtOAc/cHex 0-100% para proporcionar después de secar el compuesto del título como un sólido (30 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,40 - 7,34 (2H, m), 7,28 - 7,22 (1H, m), 7,12 - 7,05 (2H, m), 6,98 (1H, d), 6,91 - 6,84 (2H, m), 5,75 (1H, br. s), 4,28 (1H, m), 2,34 - 2,39 (3H, s), 1,59 (3H, m); LC-MS-A: 2,44 min, 295 [M-H]⁻

5 Ejemplo 2

(5R)-5-metil-3-(4-[[3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-2,4-imidazolidindiona

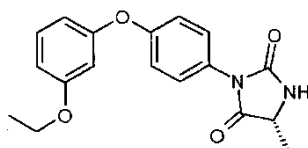


A una disolución de N1-(4-[[3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-D-alaninamida (Intermedio 2, 315 mg) y trietilamina (0,307 mL, 2,200 mmoles) en acetato de etilo seco (5 mL), se añadió trifosgeno (163 mg, 0,550 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadió DMAP (67,2 mg, 0,550 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos más. La reacción se paró con una disolución saturada de carbonato de sodio (5 mL), se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 veces 20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage, columna SNAP de 10 g) eluyendo con un gradiente ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 60/40 para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (115 mg).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8,46 (1H, s), 7,27 - 7,42 (3H, m), 7,09 (2H, d), 6,77 (1H, dd), 6,65 (1H, t), 6,60 (1H, dd), 4,26 (1H, m), 3,76 (3H, s), 1,36 (3H, d); LC-MS_A: 2,31 min, 311 [M-H]⁻

Ejemplo 3

(5R)-3-(4-[[3-(etiloxi)fenil]oxi]fenil)-5-metil-2,4-imidazolidindiona

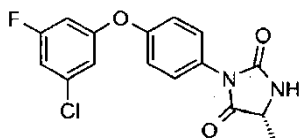


El compuesto del título se preparó de una forma similar a la preparación del Ejemplo 1 reemplazando 4-[[3-metilfenil]oxi]anilina con 4-[[3-etiloxifenil]oxi]anilina (Intermedio 4, 0,104 g). Después de cromatografía en gel de sílice, se obtuvo una goma marrón y se trituró con Et₂O:cHex (aproximadamente 1:2, aproximadamente 1,5 mL). Esto rindió después de secar, el compuesto del título como un sólido marrón tenue (9 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,38 (2H, m), 7,28 - 7,22 (1H, m), 7,14 - 7,07 (2H, m), 6,73 - 6,67 (1H, m), 6,66 - 6,60 (2H, m), 5,56 (1H, br. s), 4,29 (1H, m), 4,02 (2H, q), 1,61 - 1,57 (3H, m), 1,47 - 1,39 (3H, m); LC-MS_A: 2,46 min, 325 [M-H]⁻

Ejemplo 4

(5R)-3-(4-[[3-cloro-5-fluorofenil]oxi]fenil)-5-metil-2,4-imidazolidindiona

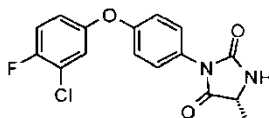


A trifosgeno (0,052 g, 0,177 mmoles) se añadió una disolución de 4-[[3-cloro-5-fluorofenil]oxi]anilina (Intermedio 6, 0,12 g) en tolueno (1 mL) y trietilamina (0,16 g) con agitación. Se formó inmediatamente una suspensión de sólidos espesa y se añadió tolueno adicional (1 mL). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y después se añadieron D-alanina (0,067 g, 0,757 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 mL) y agua (aproximadamente 2 mL) (disuelto apenas) rápidamente con pipeta. Se formó un sistema de dos capas que se agitó vigorosamente durante 2 horas y se mantuvo toda la noche a temperatura ambiente. Los volátiles se evaporaron, se añadió ácido clorhídrico (2 mL, 24,35 mmoles) y la mezcla heterogénea se calentó a 100°C durante 2 horas, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el HCl acuoso se eliminó por pipeteo y el residuo se secó en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (instrumento Biotage, columna de 10 g) eluyendo con EtOAc/cHex 0-100% para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (7 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,52 - 7,41 (2H, m), 7,21 - 7,11 (2H, m), 6,92 - 6,79 (2H, m), 6,72 - 6,58 (1H, m), 5,57 (1H, s), 4,31 (1H, dd), 1,61 (3H, d); LC-MS_A: 2,58 min, 333 [M-H]⁻

Ejemplo 5

(5*R*)-3-{4-[(3-cloro-4-fluorofenil)oxi]fenil}-5-metil-2,4-imidazolidindiona



5

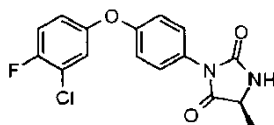
Una mezcla de *N*-[4-[(3-cloro-4-fluorofenil)oxi]fenil]amino]carbonil]-D-alanina (Intermedio 9, 352 mg) en 15 mL de 3N HCl se calentó a 100°C durante 16 horas. Después, se añadió carbonato de sodio y la mezcla se ajustó a pH=8. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces 50 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. La eliminación del disolvente rindió un residuo que se purificó por cromatografía en columna (MeOH /DCM=1/50) para proporcionar 42 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

10

^1H RMN (300 MHz, DMSO): δ ppm 8,47 (1H, s), 7,50 - 7,45 (1H, t), 7,38 - 7,36 (3H, m), 7,13 - 7,09 (3H, m), 4,28 - 4,23 (1H, q), 1,36 - 1,34 (3H, d); MS_2 (ESI): 335 [M+H]⁺

Ejemplo 6

15 (5*S*)-3-{4-[(3-cloro-4-fluorofenil)oxi]fenil}-5-metil-2,4-imidazolidindiona



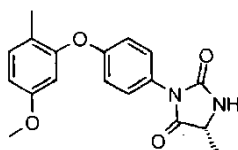
20

Una mezcla de *N*-[4-[(3-cloro-4-fluorofenil)oxi]fenil]amino]carbonil]-L-alanina (Intermedio 10, 352 mg) en 15 mL de 3N HCl se calentó a 100°C durante 16 horas. Después, se añadió carbonato de sodio y la mezcla se ajustó a pH=8. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de magnesio. La eliminación del disolvente rindió compuesto crudo que se purificó por cromatografía en columna (MeOH /DCM=1/50) para proporcionar 40 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,41 - 7,31 (2H, m), 7,15 - 7,09 (2H, m), 7,08 - 7,03 (2H, m), 6,94 - 6,90 (1H, m), 5,70 (1H, s), 4,30 - 4,25 (1H, q), 1,59 - 1,57 (3H, d); MS 1 (ESI): 335 [M+H]⁺

25 Ejemplo 7

(5*R*)-5-metil-3-(4-[[2-metil-5-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-2,4-imidazolidindiona



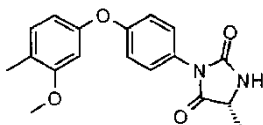
30

Se disolvió *N*¹-(4-[[2-metil-5-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-D-alaninamida (Intermedio 16, 118 mg) en diclorometano seco (18 mL). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió trietilamina 0,327 mL, 2,350 mmoles). Después, se añadió una disolución de trifosgeno en diclorometano seco (46,5 mg, 0,157 mmoles) disuelto en 7 mL de diclorometano. La reacción se agitó a 0°C durante 10 min bajo argón. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (18 mL) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano 4 veces (4 x 15 mL). Después de secar sobre sulfato de sodio, los disolventes se eliminaron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Companion, cartucho de 12 g) eluyendo con un gradiente cHex/EtOAc de 100/0 a 60/40 durante 20 min y 60/40 durante 30 min. Esto rindió el compuesto del título (91 mg).

35

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,34 - 7,28 (2H, m), 7,15 (1H, d), 7,01 - 6,92 (2H, m), 6,68 (1H, dd), 6,53 (1H, d), 5,63 (1H, s), 4,25 (1H, dd), 3,74 (3H, s), 2,14 (3H, s), 1,56 (3H, d); UPLC_B: 0,79 min, 326 [M+1]⁺

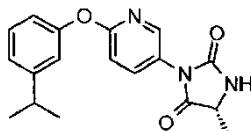
Ejemplo 8

(5*R*)-5-metil-3-(4-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-2,4-imidazolidindiona

5 A una disolución de N1-(4-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-D-alaninamida (Intermedio 22, 215 mg) en diclorometano seco (15 mL) se añadió trietilamina (0,499 mL, 3,58 mmoles) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente una disolución de trifosgeno (96 mg, 0,322 mmoles) en diclorometano seco (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La reacción se paró con agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage, columna SNAP) en gel de sílice usando como eluyente un gradiente ciclohexano/acetato de etilo de 80/20 a 40/60 para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (165 mg).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,45 (1H, s), 7,32 (2H, m), 7,16 (1H, d), 7,05 (2H, m), 6,74 (1H, d), 6,52 (1H, dd), 4,25 (1H, dd), 3,77 (3H, s), 2,14 (3H, s), 1,35 (3H, d); UPLC_B: RT 0,82 min, 327 [M+H]⁺

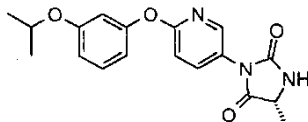
Ejemplo 9

15 (5*R*)-5-metil-3-(6-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona

20 Se disolvió N¹-(6-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-3-piridinil)-D-alaninamida (Intermedio 26, 35 mg) en diclorometano seco (3 mL). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (98 µl, 0,701 mmoles). Después, se añadió gota a gota una disolución de trifosgeno en diclorometano seco (13,88 mg, 0,047 mmoles disuelto en 1 mL de diclorometano). La mezcla de reacción se agitó a 0°C, bajo argón, durante 10 min. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (4 mL) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano 4 veces (4 x 5 mL). Después de secar sobre sulfato de sodio, los disolventes se eliminaron en vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Companion, 2 x cartuchos de sílice de 4g) con un gradiente ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 50/50 durante 10 min y 50/50 durante 20 min. Esto rindió el compuesto del título como una película (27 mg).

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,32 (1H, d), 7,78-7,75 (1H, dd), 7,36 (1H, t), 7,14 (1H, d), 7,05 (1H, t), 7,01-6,99 (2 H, m), 6,55 (1H, s), 4,27 (1H, q), 2,96 (1H, m), 1,59 (3H, d), 1,30 (6H, d); UPLC: 0,78 min, 326 [M+1]⁺

Ejemplo 10

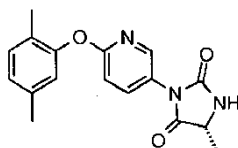
(5*R*)-5-metil-3-[6-((3-[(1-metiletil)oxi]fenil)oxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidindiona

30 A una disolución de N¹-[6-((3-[(1-metiletil)oxi]fenil)oxi)-3-piridinil]-D-alaninamida (Intermedio 32, 229 mg) y trietilamina (442 mg, 4,38 mmoles) en diclorometano (20 mL) se añadió una disolución de trifosgeno (216 mg, 0,73 mmoles) en diclorometano (10 mL) gota a gota a 0°C durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se repartió entre diclorometano (3 veces 50 mL) y agua (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 veces 10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para rendir un sólido gris, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE: EtOAc= 2:1) para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (120 mg).

35 ¹H RMN (300MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 8,54 (1H, s), 8,15 - 8,14 (1H, d), 7,86 - 784 (1H, dd), 7,33 - 7,28 (1H, t), 7,13 - 7,10 (1 H, d), 6,80 - 6,77 (1 H, dd), 6,71 - 6,67 (2H, m), 4,64 - 4,58 (1H, m), 4,30 - 4,25 (1 H, q), 1,37 - 1,35 (3H, d), 1,27 - 1,25 (6H, d).

40 MS 1 (ESI): 342 [M+H]⁺

Ejemplo 11

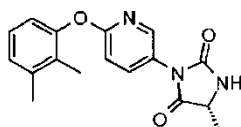
(5*R*)-3-{6-[(2,5-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil}-5-metil-2,4-imidazolidindiona

5 El compuesto del título se preparó de una forma similar a la preparación del Ejemplo 9 reemplazando N1-(6-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-3-piridinil]-D-alaninamida con N1-{6-[(2,5-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil}-D-alaninamida (Intermedio 36, 48 mg) para rendir el compuesto del título como un polvo amarillo (31 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,25 (1H, d), 7,74 - 7,71 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 6,98 - 6,88 (3H, m), 6,16 (1H, s), 4,25 (1H, q), 2,32 (3H, s), 2,14 (3H, s), 1,56 (3H, d); UPLC: 0,77 min, 312 [M+1]⁺

Ejemplo 12

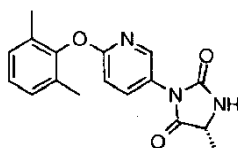
10 (5*R*)-3-{6-[(2,3-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil}-5-metil-2,4-imidazolidindiona



15 Se disolvió N1-{6-[(2,3-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil}-D-alaninamida (Intermedio 40, 13 mg) en diclorometano seco (2 mL). La mezcla de reacción (bajo argón) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (38,1 µl, 0,273 mmoles). Después, se añadió una disolución de trifosgeno en diclorometano seco (5,41 mg, 0,018 mmoles, 0,40 equiv disuelto en 1 mL de DCM) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0°C, bajo argón, durante 10 min. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 mL) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano 4 veces (4 x 4 mL). Después de secar sobre sulfato de sodio, los disolventes se eliminaron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Companion, cartucho de sílice de 4 g) con un gradiente ciclohexano/acetato de etilo de 100:0 a 55:45 durante 10 min y 55:45 durante 20 min. Esto rindió el compuesto del título (9 mg).

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,26 (1 H, d), 7,75 - 7,54 (2H, m), 7,16 - 6,92 (3H, m), 5,63 (1H, s), 4,24 (1H,m), 2,34 (3H, s), 2,11 (3H, s), 1,60 (3H, d); UPLC: 0,70 min, 312 [M+H]⁺

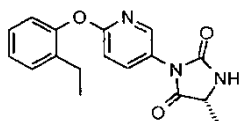
Ejemplo 13

(5*R*)-3-(6-[(2,6-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil)-5-metil-2,4-imidazolidindiona

25 En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvió N¹-{6-[(2,6-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil}-D-alaninamida (Intermedio 44, 173,8 mg) en diclorometano (5 mL) para proporcionar una disolución amarilla. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadieron *N,N*-dimetil-4-piridinamina (36,5 mg, 0,298 mmoles), trietilamina (0,208 mL, 1,492 mmoles) y trifosgeno (89 mg, 0,298 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C. Después de 20 min, el disolvente se evaporó en vacío para rendir un sólido amarillo. Este residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (instrumento Biotage, columna de sílice SNAP de 10g) eluyendo con Ciclohexano/EtOAc de 2:1 Ciclohexano/EtOAc a 1:3 Ciclohexano/EtOAc en 20 VC; después 1:3 Ciclohexano/EtOAc para 5 VC. Las fracciones recogidas rindieron el compuesto del título como un aceite incoloro (162 mg).

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) d ppm 8,26 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 7,07 - 7,19 (3H, m), 6,95 (1H, d), 6,67 (1H, br. s), 4,32 - 4,22 (1H, m), 2,17 (6H, s), 1,57 (3H, d); UPLC_s: 0,80 min, 312 [M+H]⁺.

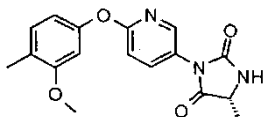
Ejemplo 14

(5*R*)-3-{6-[(2-etilfenil)oxi]-3-piridinil}-5-metil-2,4-imidazolidindiona

5 En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvió N¹-{6-[(2-etilfenil)oxi]-3-piridinil}-D-alaninamida (Intermedio 48, 170,0 mg) en diclorometano (5 mL) para proporcionar una disolución amarilla clara. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadieron *N,N*-dimetil-4-piridinamina (35,7 mg, 0,292 mmoles), trietilamina (0,203 mL, 1,460 mmoles) y trifosgeno (87 mg, 0,292 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C. Después de 20 min, la mezcla de reacción se evaporó en vacío rindiendo un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage, columna SNAP de 10g) eluyendo con un gradiente Ciclohexano/EtOAc de 2:1 a 1:3 en 20 VC; después 1:3 durante 10 5 VC. Las fracciones recogidas rindieron el compuesto del título como un aceite incoloro (153,2 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,29 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 7,36 (1H, dd), 7,31 - 7,20 (2H, m), 7,08 (1H, dd), 6,99 (1 H, d), 6,68 - 6,52 (1H, m), 4,32 - 4,23 (1H, m), 2,62 (2H, q), 1,57 (3H, d), 1,26 - 1,18 (3H, m); UPLC_B: 0,76 mins, 312 [M+H]⁺.

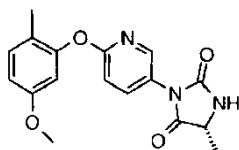
Ejemplo 15

15 (5*R*)-5-metil-3-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona

20 A una disolución de N¹-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-D-alaninamida (Intermedio 52, 255 mg) en diclorometano seco (15 mL), se añadió TEA (0,590 mL, 4,23 mmoles) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente una disolución de trifosgeno (113 mg, 0,381 mmoles) en diclorometano seco (DCM) (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La reacción se paró con agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (20mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage, columna SNAP de 10 g) usando como eluyente un gradiente ciclohexano/acetato de etilo de 70/30 a 30/70. Esto rindió el compuesto del título como un sólido blanco (172 mg, 0,525 moles).

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,54 (1H, br. s), 8,13 (1H, d), 7,81 - 7,86 (1H, m), 7,17 (1H, d), 7,09 (1H, d), 6,79 (1H, d), 6,63 (1H, dd), 4,27 (1H, q), 3,77 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,37 (3H, d); UPLC_B: 0,75 min, 328 [M+1]⁺

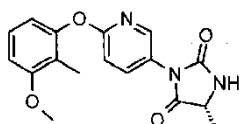
Ejemplo 16

(5*R*)-5-metil-3-(6-[[2-metil-5-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona

30 El compuesto del título se preparó de una forma similar a la preparación del Ejemplo 7 reemplazando N¹-(4-[[2-metil-5-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-D-alaninamida con N¹-(6-[[2-metil-5-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-D-alaninamida (Intermedio 56, 118 mg) para rendir el compuesto del título (78 mg)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,26 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 6,94 (1H, d), 6,74 (1H, dd), 6,64 (1H, d), 5,88 (1H, s), 4,36 - 4,14 (1H, m), 3,82 - 3,71 (3H, s), 2,10 (3H, s), 1,57 (3H, d); UPLC_B: 0,71 min, 328 [M+1]⁺

35 Ejemplo 17

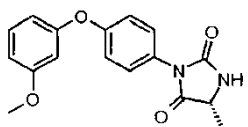
(5*R*)-5-metil-3-(6-[[2-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona

El compuesto del título se preparó de una forma similar a la preparación del Ejemplo 9 reemplazando N1-(6-((3-(1-metiletil)fenil)oxi)-3-piridinil)-D-alaninamida con N¹-(6-((2-metil-3-(metiloxi)fenil)oxi)-3-piridinil)-D-alaninamida (Intermedio 63, 200 mg) para rendir el compuesto del título (184 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,28 (1H, d), 7,77 (1H, m), 7,23 (1H, m), 6,98 (1H, d), 6,80 - 6,73 (2H, m), 6,49 (1H, s), 4,29 - 4,27 (1H, m), 3,89 (3H, s), 2,09 (3H, s), 1,58 (3H, d); UPLC_B: 0,72 min, 328 [M+1]⁺

Ejemplo 18

(5*R*)-5-etil-3-(4-((3-(metiloxi)fenil)oxi)fenil)-2,4-imidazolidindiona



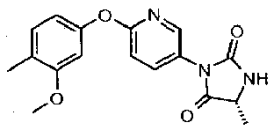
A ácido D-2-aminobutírico (60,4 mg, 0,586 mmoles) en diclorometano (1 mL) se añadió DIPEA (0,236 mL, 1,352 mmoles) y N-Metil-N-trifluoroacetamida (269 mg, 1,352 mmoles) y la suspensión se agitó a 40°C en un vial cerrado durante 2,5 horas, resultando en una disolución virtualmente clara (Disolución 1).

A Boc-anhídrido (138 mg, 0,631 mmoles) en diclorometano (1 mL) se añadió DMAP (55,1 mg, 0,451 mmoles) seguido de una disolución de 4-((3-(metiloxi)fenil)oxi)anilina (97 mg, 0,451 mmoles) en diclorometano (1 mL). La mezcla se agitó durante 10 min. La disolución marrón así obtenida se añadió a la Disolución 1 con jeringa con agitación a 35°C y la agitación se continuó a esta temperatura durante 2 horas. La disolución se mantuvo a temperatura ambiente durante aproximadamente 64 horas. Se añadió HCl ac. conc. (aproximadamente 0,8 mL) y la mezcla heterogénea se calentó a 100°C durante 2 horas con agitación, permitiendo que el DCM se elimine por destilación a través de un capilar de vidrio. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el residuo se diluyó con agua (aproximadamente 3 mL) y se extrajo con diclorometano (2 veces aproximadamente 2 mL). Los extractos de diclorometano se concentraron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage, columna de 10 g) eluyendo con un gradiente cHex/EtOAc de 95/5 a 0/100 para proporcionar un aceite marrón viscoso que se disolvió en Et₂O (aproximadamente 0,7 mL) y cHex (aproximadamente 0,1 mL) y se guardó toda la noche. La disolución marrón pálido en la parte superior se decantó de una pequeña cantidad de un aceite marrón que se había separado. Al dejar que el disolvente se evaporara de esta disolución se inició la cristalización. El material así obtenido se dejó secar y se trituró con Et₂O (2 veces aproximadamente 0,5 mL) para rendir, después de secar, el compuesto del título como un sólido (28 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,40 - 7,33 (2H, m), 7,28 - 7,23 (1H, m), 7,15 - 7,07 (2H, m), 6,75 - 6,69 (1H, m), 6,67 - 6,61 (2H, m), 5,64 (1H, br, s), 4,25 - 4,18 (1H, m), 3,81 (3H, s), 2,10 - 1,88 (2H, m), 1,09 (3H, t); LC-MS_A: 2,43 min, 325 [M-H]⁻

Ejemplo 19

(5*R*)-5-etil-3-(6-((4-metil-3-(metiloxi)fenil)oxi)-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona



Método A

A una solución de (2*R*)-2-amino-N-(6-((4-metil-3-(metiloxi)fenil)oxi)-3-piridinil)butanamida (Intermedio 65, 120 mg) en diclorometano seco (8 mL) se añadió TEA (0,265 mL, 1,903 mmoles) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente una disolución de trifosgeno (50,8 mg, 0,171 mmoles) en diclorometano seco (DCM) (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La reacción se paró con agua (2 mL) y se separaron dos fases. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage, columna SNAP de 10 g) con, como eluyente, un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 80/20 a ciclohexano/acetato de etilo 50/50, para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (108 mg).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,61 (1H, s), 8,12 (1H, d), 7,82 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 7,08 (1H, d), 6,79 (1H, d), 6,63 (1H, dd), 4,25 - 4,18 (1H, m), 3,77 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,89 - 1,62 (2H, m), 0,95 (3H, t); UPLC_B: 0,79 min, 342 [M+H]⁺.

Método B

Se suspendió (2*R*)-2-amino-N-(6-((4-metil-3-(metiloxi)fenil)oxi)-3-piridinil)butanamida·2HCl (Intermedio 65b) (750 g) en diclorometano (7,5 L) y se añadió una disolución acuosa al 7,5% de carbonato de sodio (6 L) y se agitó hasta la

disolución. Se separaron dos fases, la orgánica se lavó con disolución acuosa al 10% de NaCl (6 L) y se concentró en vacío a 45°C hasta aproximadamente 3,75 L para eliminar el agua mediante el azeótropo (agua ~0,05%). Se añadió diclorometano hasta 15 L y después se añadió Et₃N (1,35 L). Esta disolución se enfrió hasta 0°C.

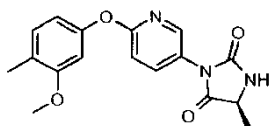
5 Se disolvió trifosgeno (201 g) en diclorometano (4,5 L) y esta disolución se añadió en aproximadamente 10 minutos a la disolución previa manteniendo la temperatura interna a aproximadamente 10°C. La línea se lavó con diclorometano (375 mL). Procesamiento: la mezcla orgánica se lavó con una disolución acuosa al 28% de ácido málico (7,5 L) después con una disolución acuosa al 2% p/p de carbonato de sodio (7,5 L) y finalmente con una disolución acuosa al 20% de NaCl (7,5 L): La fase orgánica se concentró hasta el menor volumen (aproximadamente 3,75 L), se añadió tolueno (2,25 L) y se concentró hasta un volumen menor (3 L). Se añadió tolueno adicional (1 L), y se concentró hasta un volumen menor (3 L) para eliminar todo el DCM. Se obtuvo una suspensión y se agitó durante 3 horas después se filtró y se lavó con tolueno (2 x 1L). El sólido se secó en vacío a 45°C hasta peso constante (471g) del compuesto del título. El sólido se re-cristalizó como sigue: 459 g del compuesto del título se suspendieron en Isopropanol (1.400 mL) y se calentó hasta la disolución completa (~70°C) después se enfrió hasta 20°C, se agitó durante 3 horas después se filtró y se lavó con IPA (2 x 700 mL). El sólido se secó en vacío a 45°C hasta peso constante (412g) del compuesto del título. El sólido se trituró adicionalmente como sigue: 412 g del compuesto del título se suspendieron en tolueno (1.200 mL) a 20°C, se agitó durante 2 horas después se filtró y se lavó con tolueno (2 x 420 mL). El sólido se secó en vacío a 45°C hasta peso constante (404g) del compuesto del título como un sólido blanco.

20 ¹³C-RMN (150,81 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 173,7, 162,7, 158,6, 155,9, 153,1, 145,8, 138,9, 131,1, 124,7, 122,6, 113,0, 111,3, 104,9, 58,0, 55,9, 24,9, 16,0, 9,3.

Cromatografía Quiral: (Tipo de columna: Chiralpack OJ-H 4,6 mm x 250 mm, 5µm; Temperatura de la columna a 40°C; Fase móvil: n-Hexano/Etanol en la proporción 55/45% v/v; Caudal 0,8 mL/min; detector UV DAD a 220 nm) 11,26 minutos, exceso enantiomérico: 99,58%.

Ejemplo 20

25 (5*S*)-5-etil-3-(6-{{4-metil-3-(metiloxi)fenil}oxi}-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona

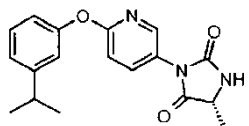


30 A una disolución de (2*S*)-2-amino-N-(6-{{4-metil-3-(metiloxi)fenil}oxi}-3-piridinil)butanamida (Intermedio 67, 43 mg) en diclorometano seco (3 mL), se añadió trietilamina (0,095 mL, 0,682 mmoles). La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo. Se añadió gota a gota una disolución de trifosgeno (18,21 mg, 0,061 mmoles) en diclorometano (0,750 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C. La reacción se paró con agua (10 mL). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna SNAP de 10g y ciclohexano/acetato de etilo de 80/20 a 40/60 como eluyente, para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (37,2 mg).

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ ppm 8,60 (1H, s), 8,12 (1H, d), 7,82 (1H, dd), 7,16 (1H, d), 7,08 (1H, d), 6,78 (1H, d), 6,63 (1H, dd), 4,21 - 4,19 (1H, m), 3,76 (3H, s), 2,14 (3H, s), 1,84 - 1,66 (2H, m), 0,95 (3H, t): UPLC: 0,76 min, 342 [M+H]⁺

Ejemplo 21

(5*R*)-5-etil-3-(6-{{3-(1-metiletil)fenil}oxi}-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona

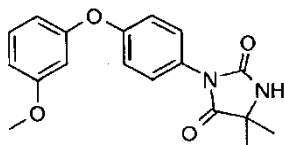


40 Se disolvió (2*R*)-2-amino-N-(6-{{3-(1-metiletil)fenil}oxi}-3-piridinil)butanamida (Intermedio 70, 930 mg) en diclorometano seco (100 mL). La mezcla de reacción, bajo argón, se enfrió en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (2,482 mL, 17,81 mmoles). Después, se añadió gota a gota una disolución de trifosgeno en diclorometano seco (352 mg, 1,187 mmoles disuelto en 40 mL de diclorometano). La mezcla de reacción se agitó a 0°C, bajo argón, durante 10 min. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 mL) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano 4 veces (4 x 80 mL). Después de secar sobre sulfato de sodio, el disolvente se eliminó en vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Companion, cartucho de 120 g de sílice) con un gradiente de ciclohexano/ acetato de etilo de 100/0 a 55/45. El compuesto del título (5*R*)-5-etil-3-(6-{{3-(1-metiletil)fenil}oxi}-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona se obtuvo como un polvo beige (768 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,27 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,32 (1H, t), 7,11 (1H, d), 7,01 (1H, t), 6,98 - 6,95 (2H, m), 6,40 (1 H, s), 4,18 (1 H, t), 2,96 - 2,89 (1 H, m), 1,99 - 1,97 (1 H, m), 1,93-1,63 (1H, m), 1,27 (3H, s), 1,25 (3H, s), 1,05 (3H, t); UPLC: 0,81 min, 340 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

5 5,5-dimetil-3-(4-[[3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-2,4-imidazolidindiona



A una disolución de 2-metil-N1-(4-[[3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)alaninamida (Intermedio 72, 1,33 g) y trietilamina (3,70 mL, 26,6 mmoles) en diclorometano seco (80 mL) a 0°C se añadió gota a gota una disolución de trifosgeno (600 mg, 2,022 mmoles) en diclorometano seco (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La reacción se paró con una disolución saturada de cloruro de amonio (100 mL) y las dos fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 mL) y las dos fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage, cartucho SNAP de 100g) usando como eluyente un gradiente y ciclohexano/acetato de etilo de 80/20 a 40/60 para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (950 mg).

15 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,54 (1H, br. s), 7,34 - 7,40 (2H, m), 7,31 (1H, t), 7,09 (2H, m), 6,73 - 6,79 (1H, m), 6,65 (1H, t), 6,56 - 6,62 (1H, m), 3,75 (3H, s), 1,40 (6H, s); UPLC_B-MS: 0,79 min, 327 [M+H]⁺

El compuesto del título también se obtuvo con la ruta alternativa siguiente. A ácido 2-aminoisobutírico (120 mg, 1,164 mmoles) en diclorometano (2 mL) se añadió DIPEA (0,467 mL, 2,68 mmoles) y N-metil-N-trifluoroacetamida (533 mg, 2,68 mmoles) y la suspensión se agitó a 40°C durante 3,5 horas y después a 50°C en un vial cerrado durante 1 hora, resultando en una disolución clara (Disolución 1). A Boc20 (406 mg, 1,862 mmoles) en diclorometano (8 mL) se añadió con enfriamiento en un baño de hielo DMAP (163 mg, 1,338 mmoles) seguido de la adición lenta (durante aproximadamente 5 min) con jeringa de una disolución de 4-[[3-(metiloxi)fenil]oxi]anilina (288 mg, 1,338 mmoles) en diclorometano (2 mL). La mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La disolución marrón así obtenida se añadió a la Disolución 1 con jeringa con agitación y la agitación se continuó durante 1 hora. Los volátiles se evaporaron en vacío.

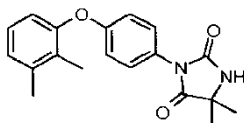
Se añadió HCl acuoso concentrado (aproximadamente 2 mL) y la mezcla heterogénea se calentó a 100°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el residuo se diluyó con agua (aproximadamente 10 mL) y se extrajo con diclorometano (3 veces aproximadamente 5 mL). Los extractos de diclorometano se concentraron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage, columna SNAP de 25 g) eluyendo con un gradiente de cHex/EtOAc de 95/5 a 0/100. Se recogieron fracciones con buena pureza, se trituraron con Et2O (2 veces aproximadamente 0,5 mL) y se secaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido (40 mg)

Las fracciones que contenían producto pero menos puras (por TLC) se combinaron para proporcionar 0,14 g de material marrón. Esto se purificó de nuevo por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage, 95/5 a 40/60) y se dejó cristalizar de Et2O (aproximadamente 2 mL) y se lavó con algo de Et2O (2 veces aproximadamente 0,5 mL). Esto rindió después de secar en vacío una cantidad adicional del compuesto del título (15 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,43 - 7,35 (2H, m), 7,28 - 7,24 (1H, m), 7,11 (2H, d), 6,75 - 6,69 (1H, m), 6,67 - 6,61 (2H, m), 5,59 - 5,66 (1H, br, s), 3,81 (3H, s), 1,61 - 1,54 (6H, s); UPLC: 0,69 min, 325 [M-H]⁻

Ejemplo 23

40 3-{4-[(2,3-dimetilfenil)oxi]fenil}-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona



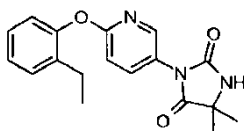
Se disolvió N1-{4-[(2,3-dimetilfenil)oxi]fenil}-2-metilalaninamida (Intermedio 76, 68 mg) en 2 mL de acetato de etilo bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió TEA (0,070 mL, 0,50 mmoles) seguido de una disolución de trifosgeno (33,8 mg, 0,11 mmoles) en 1,0 mL de acetato de etilo. Después de agitación durante 5 minutos, se añadió DMAP (13,9 mg, 0,11 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de parar con una disolución saturada de NaHCO_3 , la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, y los orgánicos recogidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo obtenido se purificó por

cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente cHex/EtOAc de 100/0 a 0/100. Esto rindió el compuesto del título (74 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ ppm 8,49 (1H, br. s), 7,38 - 7,28 (2H, m), 7,22 - 7,05 (2H, m), 6,99 - 6,87 (2H, m), 6,88 - 6,81 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,10 (3H, s), 1,41 (6H, s); UPLC: 0,74 min, 325 [M+H] $^+$.

5 Ejemplo 24

3-{6-[(2-etilfenil)oxi]-3-piridinil}-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona



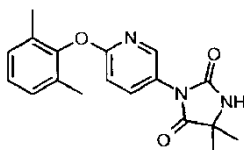
10 En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvió N^1 -{6-[(2-etilfenil)oxi]-3-piridinil}-2-metilalaninamida (Intermedio 78, 67,1 mg) en diclorometano (5 mL) para proporcionar una disolución amarilla clara. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C . Se añadieron *N,N*-dimetil-4-piridinamina (13,28 mg, 0,109 mmoles), trietilamina (0,076 mL, 0,544 mmoles) y trifosgeno (32,3 mg, 0,109 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C . Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se evaporó en vacío para rendir un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage, columna SNAP de 10g) eluyendo con un gradiente Ciclohexano/EtOAc de 2:1 a 1:3 en 20 VC; después 1:3 durante 5 VC. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título como un sólido blanco (60,9 mg).

15

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,30 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 7,33 - 7,39 (1H, m), 7,20 - 7,31 (2H, m), 7,06 - 7,12 (1H, m), 6,98 (1H, d), 6,25 (1H, br. s), 2,62 (2H, q), 1,58 (6H, s), 1,22 (3H, t); UPLC_B: 0,80 min, 326 [M+H] $^+$.

Ejemplo 25

3-{6-[(2,6-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil}-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona



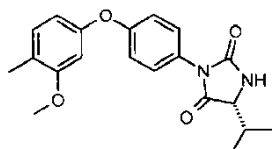
20 En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvió N^1 -{6-[(2,6-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil}-2-metilalaninamida (Intermedio 80, 144,4 mg) en diclorometano (5 mL) para proporcionar una disolución amarilla clara. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C . Se añadieron *N,N*-dimetil-4-piridinamina (27,7 mg, 0,227 mmoles), trietilamina (0,158 mL, 1,134 mmoles) y trifosgeno (67,3 mg, 0,227 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C . Después de 20 min, el disolvente se evaporó en vacío para rendir un sólido amarillo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (sistema Biotage, columna SNAP de 10g) usando como eluyente un gradiente Ciclohexano/EtOAc de 2:1 a 1:3 en 20 VC; después 1:3 durante 5 VC. Las fracciones recogidas rindieron el compuesto del título como un sólido blanco (139,7 mg).

25

30 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,30 - 8,26 (1H, m), 7,78 (1H, dd), 7,20 - 7,07 (3H, m), 6,94 (1H, d), 6,33 (1H, br. s), 2,17 (6H, s), 1,58 (6H, s); UPLC_s: 0,84 min, 326 [M+H] $^+$.

Ejemplo 26

(5*R*)-5-(1-metiletil)-3-(4-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-2,4-imidazolidindiona



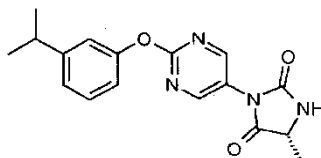
35 A una disolución de N^1 -{4-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil}-D-valinamida (Intermedio 83, 65 mg) en diclorometano seco (10 mL) se añadió TEA (0,138 mL, 0,990 mmoles) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C . Se añadió lentamente una disolución de trifosgeno (26,4 mg, 0,089 mmoles) en diclorometano seco (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C . La reacción se paró con agua (2 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 mL), y se extrajo con diclorometano (2 veces 10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (sistema Biotage, columna SNAP de 10 g) usando como eluyente un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 60/40 para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (55 mg).

40

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 8,52 (1H, s), 7,29 (2H, m), 7,16 (1H, d), 7,05 (2H, m), 6,74 (1H, d), 6,52 (1H, dd), 4,13 (1H, dd), 3,77 (3H, s), 2,14 (4H, s), 1,02 (3H, d), 0,88 (3H, d); UPLC_B: 0,91 min, 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 27

(5*R*)-5-metil-3-(2-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-5-pirimidinil)-2,4-imidazolidindiona



5

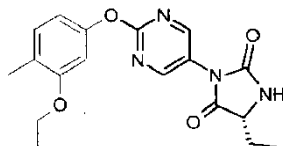
A una disolución de N^1 -(2-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-5-pirimidinil)-D-alaninamida (Intermedio 87, 100 mg) en diclorometano (30 mL) se añadieron trifosgeno (40 mg, 0,133 mmoles) y trietilamina (51 mg, 0,5 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos y se añadió agua (30 mL). Se extrajo con diclorometano (3 veces 30 mL) y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para rendir el compuesto del título (100 mg).

10

$^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,62 (2H, s), 7,26 - 7,30 (1H, t), 7,08 - 7,05 (2H, m), 6,99-6,92 (2H, m), 4,22 - 4,20 (1H, d), 2,88 - 2,84 (1H, m), 1,47 - 1,45 (3H, d), 1,19 - 1,18 (6H, d); MS_2 (ESI): 326 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 28

(5*R*)-5-etil-3-(2-[[3-(etiloxi)-4-metilfenil]oxi]-5-pirimidinil)-2,4-imidazolidindiona



15

A una disolución de ((2*R*)-2-amino- N -(2-[[3-(etiloxi)-4-metilfenil]oxi]-5-pirimidinil)butanamida (Intermedio 94, 62 mg) en diclorometano seco (4 mL), se añadió TEA (158 μl , 1,13 mmoles) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C . Se añadió gota a gota una disolución de trifosgeno (25,2 mg, 0,085 mmoles) en diclorometano seco (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se evaporó en vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (sistema Companion, cartucho de sílice de 12g) con ciclohexano/EtOAc como eluyentes de 100/0 a 50/50 en 20 minutos y después 50/50 durante 15 minutos para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (40 mg).

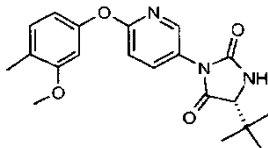
20

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,68 (1H, s), 7,16 (1H, d), 6,82 - 6,59 (2H, m), 6,29 (1H, s), 4,23 (1H, t), 4,12 (1H, q), 2,22 (3H, s), 2,04 (2H, s), 2,02 - 1,95 (1H, m), 1,96 - 1,80 (1H, m), 1,26 (3H, t), 1,06 (3H, t); UPLC: 0,72 min, 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25

Ejemplo 29

(5*R*)-5-(1,1-dimetiletil)-3-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona



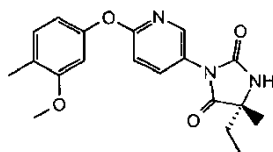
30

Se disolvió 3-metil- N^1 -(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-D-valinamida (Intermedio 97, 5,2 mg) en diclorometano seco (0,5 mL). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (12,6 μl , 0,091 mmoles) a 0°C . Después se añadieron gota a gota 0,5 mL de una disolución de trifosgeno en diclorometano seco (2,47 mg, 0,0083 mmoles). La mezcla de reacción se agitó bajo argón durante 20 min a 0°C . Se añadió algo de agua y la capa acuosa se extrajo con diclorometano 4 veces. Después de secar sobre sulfato de sodio, los disolventes se eliminaron en vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (sistema Companion, cartucho de sílice de 4 g) con ciclohexano/acetato de etilo como eluyentes de 100/0 a 60/40 durante 15 min y 60/40 durante 10 min. Esto rindió el compuesto del título (5,9 mg).

35

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,24 (1H, d), 7,69 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 7,00 (1H, d), 6,66 (2H, m), 6,46 (1H, br s), 3,89 (1H, s), 3,82 (3H, s), 2,23 (3H, s), 1,13 (9H, s); UPLC_ipqc: 1,11 min, 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 30

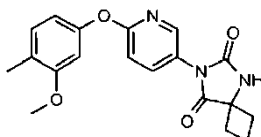
(5*R*)-5-etil-5-metil-3-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona

5 A una solución de N1-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-D-isovalinamida (Intermedio 99, 42 mg) en diclorometano seco (6 mL), se añadió TEA (0,089 mL, 0,638 mmoles). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una disolución de trifosgeno (17,03 mg, 0,057 mmoles) en diclorometano seco (1,500 mL). La mezcla se agitó a esa temperatura durante 1 hora, después se añadió gota a gota otra vez una disolución de trifosgeno (17,03 mg, 0,057 mmoles) en diclorometano seco (DCM) (1,500 mL). La reacción se agitó durante 30 minutos, se mantuvo en el baño de hielo y se paró con agua (10 mL). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y después se extrajo con diclorometano (3x7 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y ciclohexano/acetato de etilo de 80/20 a 50/50 como eluyentes (sistema Biotage). Esto rindió el compuesto del título como un sólido blanco (24 mg).

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,57 (1H, s), 8,13 (1H, d), 7,83 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 7,07 (1H, d), 6,79 (1H, d), 6,62 (1H, dd), 3,76 (3H, s), 2,14 (3H, s), 1,57-1,86 (2H, m), 1,39 (3H, s), 0,86 (3H, t); UPLC_B: 0,83 min, 354 [M-H]⁺.

Ejemplo 31

7-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-5,7-diazaespiro[3.4]octano-6,8-diona

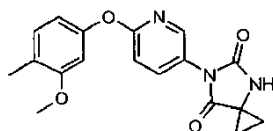


20 A una disolución de 1-amino-N-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)ciclobutanocarboxamida (Intermedio 102, 60 mg) en diclorometano seco (2 mL) se añadió TEA (0,128 mL, 0,916 mmoles). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, después se añadió gota a gota una solución de trifosgeno (24,47 mg, 0,082 mmoles) en diclorometano seco (0,500 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. La reacción se mantuvo a 0°C y se paró con agua (10 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (3x4 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna SNAP de 25 g y usando como eluyentes ciclohexano/acetato de etilo de 100:0 a 50:50. Esto rindió el compuesto del título (52 mg) como un sólido blanco.

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,96 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,84 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 7,08 (1H, d), 6,79 (1H, d), 6,63 (1H, dd), 3,77 (3H, s), 2,61 - 2,72 (2H, m), 2,42 - 2,26 (3H, m), 2,15 (3 H, s), 1,82 - 2,02 (1H, m); UPLC: 0,72 min, 354 [M+H]⁺.

Ejemplo 32

6-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona



35 A una disolución de 1-amino-N-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)ciclopropanocarboxamida (Intermedio 105, 58 mg) en diclorometano seco (2 mL) se añadió TEA (0,129 mL, 0,925 mmoles). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, después se añadió gota a gota una disolución de trifosgeno (24,72 mg, 0,083 mmoles) en diclorometano seco (0,500 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, después se añadió de nuevo la disolución de trifosgeno (24,72 mg, 0,083 mmoles) en diclorometano seco (0,500 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. La reacción se mantuvo en el baño de hielo y se paró con agua (10 mL).

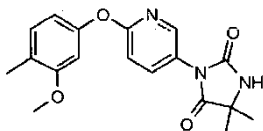
40 La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna SNAP de 25 g y ciclohexano/acetato de etilo como eluyentes de 100:0 a 50:50. Esto rindió el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,71 (1H, s), 8,18 (1H, d), 7,88 (1H, dd), 7,18 (1H, d), 7,09 (1H, d), 6,79 (1H, d), 6,64 (1H, dd), 3,77 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,20 - 1,47 (4H, m); UPLC: 0,68 min, 340 [M+H] $^+$.

Ejemplo 33

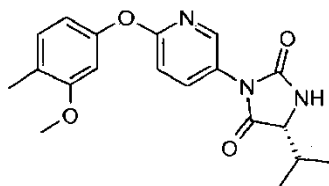
5,5-dimetil-3-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona

5



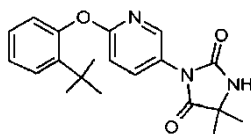
Ejemplo 34

(5*R*)-5-(1-metiletil)-3-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona



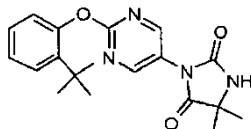
Ejemplo 35

10 3-(6-[[2-(1,1-dimetiletil)fenil]oxi]-3-piridinil)-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona



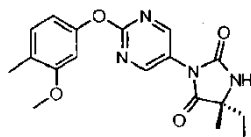
Ejemplo 36

3-(2-[[2-(1,1-dimetiletil)fenil]oxi]-5-pirimidinil)-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona



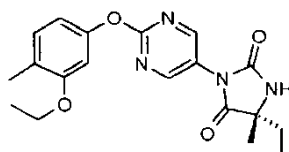
15 Ejemplo 37

(5*R*)-5-etil-5-metil-3-(2-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-5-pirimidinil)-2,4-imidazolidindiona



Ejemplo 38

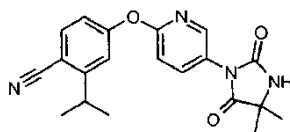
(5*R*)-5-etil-3-(2-[[3-(etiloxi)-4-metilfenil]oxi]-5-pirimidinil)-5-metil-2,4-imidazolidindiona



20

Ejemplo 39

4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-2-(1-metiletil)benzonitrilo

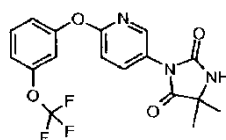


5 Se disolvió 4-hidroxi-2-(1-metiletil)benzonitrilo (30 mg) en 1 mL de dimetilformamida. Se añadieron 3-(6-fluoro-3-piridinil)-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (Intermedio 106, 41,5 mg) y carbonato de potasio (51,4 mg, 0,372 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 40 horas. Se añadió algo de dietiléter (4 mL) y agua (4 mL). La capa acuosa se extrajo 4 veces con dietiléter. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron proporcionando un residuo que se purificó por purificación dirigida a masa (MÉTODO H).
10 Después de evaporar la fracción, adición de una disolución de NaHCO₃ saturado (3 mL) y extracción con diclorometano (cuatro veces 4 mL), evaporación rindió el compuesto del título (13 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,32 (1H,d), 7,88 (1H, dd), 7,66 (1H, d), 7,17 (1H, dd), 7,08 (2H, m); 5,57 (s, 1H), 3,40 (1H, m), 1,57 (6H, s), 1,33 (6H, d); UPLC_ipqc: 1,01 min, 365 [M+H]⁺.

Ejemplo 40

5,5-dimetil-3-[6-((3-[trifluorometil]oxi)fenil)oxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidindiona

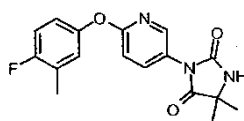


15 Se disolvió 3-[(trifluorometil)oxi]fenol (19,95 mg, 0,112 mmoles) en 1 mL de dimetilformamida. Se añadieron 3-(6-fluoro-3-piridinil)-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (Intermedio 106, 25 mg) y carbonato de potasio (31,0 mg, 0,224 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 22 horas. Se añadió algo de dietiléter (4 mL) y agua (4 mL). La capa acuosa se extrajo 4 veces con dietiléter. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron proporcionando un residuo que se purificó por purificación dirigida a masa (MÉTODO I).
20 Después de evaporar la fracción, adición de una disolución de NaHCO₃ saturado (3 mL) y extracción con diclorometano (cuatro veces 4 mL), la evaporación rindió el compuesto del título como un sólido blanco (23 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,30 (1 H,d), 7,83 (1H, dd), 7,42 (1 H, t), 7,06 (4H, m), 6,36 (s br, 1H), 1,55 (6H, s); UPLC_ipqc: 1,01 min, 382 [M+H]⁺

25 Ejemplo 41

3-{6-[(4-fluoro-3-metilfenil)oxi]-3-piridinil}-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona

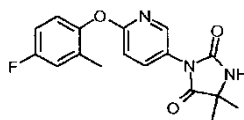


30 El compuesto del título se preparó de una forma similar a la preparación del Ejemplo 39 reemplazando 4-hidroxi-2-(1-metiletil)benzonitrilo con 4-fluoro-3-metilfenol (11,30 mg, 0,090 mmoles)). Para la purificación dirigida a masa se usó el MÉTODO J (en lugar del MÉTODO H). Esto rindió el compuesto del título como un sólido blanco (17 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,26 (1H,d), 7,77 (1H, dd), 7,03-6,92 (4H, m), 5,50 (1H, s br), 2,29 (3H, s), 1,57 (6H, s); UPLC_ipqc: 0,96 min, 330 [M+H]⁺.

Ejemplo 42

3-{6-[(4-fluoro-2-metilfenil)oxi]-3-piridinil}-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona



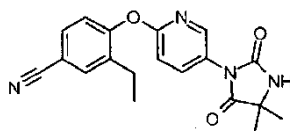
35

El compuesto del título se preparó de una forma similar a la preparación del Ejemplo 40 reemplazando 3-[(trifluorometil)oxi]fenol con 4-fluoro-2-metilfenol (14,13 mg, 0,112 mmoles) para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (13 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,26 (1H,d), 7,77 (1H, dd), 7,03-6,93 (4H, m), 5,50 (1H, s br), 2,29 (3H, s), 1,57 (6H, s); UPLC_ipqc: 0,94 min, 330 [M+H]⁺.

Ejemplo 43

4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-3-etilbenzonitrilo

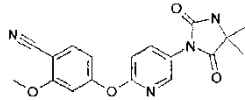
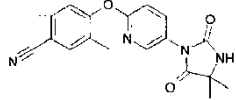


Se disolvió 3-etil-4-hidroxibenzonitrilo (Intermedio 115, 70 mg) en 2 mL de dimetilformamida. Se añadieron 3-(6-fluoro-3-piridinil)-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (Intermedio 106, 102 mg) y carbonato de potasio (126 mg, 0,915 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 96 horas. Se añadió algo de dietil éter (4 mL) y agua (4 mL). La capa acuosa se extrajo 4 veces con dietil éter. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron proporcionando un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (sistema Companion, cartucho de Si de 12 g) usando como eluyente un gradiente ciclohexano/acetato de etilo 100/0, después de 100/0 a 55/45. La evaporación rindió el compuesto del título (54 mg) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,27 (1H,d), 7,87 (1H, dd), 7,62 (1H, d), 7,55 (1H, dd), 7,16 (1H, dd); 6,40 (1H, s), 5,58 (1H, s), 2,65 (2H, q), 1,56 (6H, s), 1,21 (3H, t); UPLC_ipqc: 0,97 min, 349 [M-H]⁻.

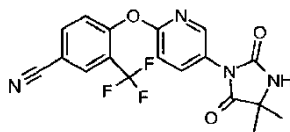
Los compuestos siguientes se prepararon usando la metodología anterior, haciendo reaccionar 3-(6-fluoro-3-piridinil)-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (Intermedio 106) con el fenol sustituido apropiadamente durante un tiempo que varió de 12 a 96 hrs, como se describe en los Esquemas de Reacción anteriores. Algunos productos finales se purificaron por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice o NH; Ciclohexano/EtOAc u otro sistema de disolvente apropiado) y se aislaron como la base libre; alternativamente, algunos productos se purificaron por purificación dirigida a masa (MÉTODO K condiciones cromatográficas ácidas: Columna= Waters Sunfire OBD (150mm x 30mm, tamaño de partícula de 5µm) a temperatura ambiente; Fase móvil= A (agua + ácido fórmico al 0,1% en agua), B (acetonitrilo+ ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo); Caudal= 40 mL/min; Gradiente= de 1% (B) a 100% (B) en 8,5 min, 100% (B) durante 6,5 min, vuelta a 1% (B) en 0,5 min) y las fracciones que contenían el producto se basificaron con NaHCO₃ y se extrajeron con un disolvente orgánico apropiado, se secaron y se concentraron para proporcionar la base libre. Finalmente, en un caso (Ejemplo 77) se operó una purificación adicional por SCX (DCM y MeOH como disolventes).

| Ej. | Estructura | Nombre | Fenol | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|-----|------------|---|---|--|----------------------------------|
| 44 | | 2-cloro-4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]benzonitrilo | 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,35 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 7,71 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,21 (1H, dd); 7,14 (1H, d), 5,58 (s, 1H), 1,59 (6H, s) | 1,94 min, 357 [M+H] ⁺ |
| 45 | | 5,5-dimetil-3-[6-((4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil)oxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidindiona | 4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenol (Intermedio 116) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,28 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 7,23 - 7,34 (1H, m), 7,00 - 7,09 (2H, m), 6,19 (1H, br. s.), 2,32 (3H, s), 1,56 (6H, s) | 1,13 min, 396 [M+H] ⁺ |

| Ej. | Estructura | Nombre | Fenol | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|-----|---|--|--|---|---|
| 46 |  | 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-2-(metiloxi)benzonitrilo | 4-hidroxi-2-(metiloxi)benzonitrilo | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,33 (1H, d) 7,88 (1H, dd) 7,58 (1H, d) 7,10 (1H, d) 6,76 - 6,83 (2H, m) 5,92 (1H, br. s.) 3,92 (3H, s) 1,58 (6H, s) | 0,86 min, 353 [M+H] ⁺ |
| 47 |  | 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-3-metilbenzonitrilo | 4-hidroxi-3-metilbenzonitrilo (Intermedio 118) | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,66 (1H, s), 8,11 - 8,19 (1H, m), 7,91 - 8,00 (1H, m), 7,87 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,29 (2H, t), 2,17 (3H, s), 1,41 (6H, s) | 0,89 min, 337 [M+H] ⁺ , 335 [M-H] ⁻ |

Ejemplo 48

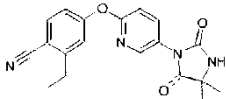
4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-3-(trifluorometil)benzonitrilo

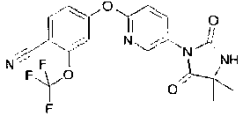


- 5 Una disolución de *N*-{[(6-[[4-ciano-2-(trifluorometil)fenil]oxi]-3-piridinil)amino]carbonil}-2-metilalaninato de metilo (Intermedio 165, 49 mg) en MeOH (10 mL) se calentó a reflujo durante 10 min. Se añadió metóxido de sodio (4 mg) a la mezcla de reacción caliente y se dejó con reflujo durante 2,5 horas. El disolvente se evaporó a sequedad y el residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema companion, cartucho de Si de 12 g), con ciclohexano/EtOAc como eluyentes de 70/30 a 50/50, para proporcionar dos lotes. El segundo lote se purificó de nuevo por purificación dirigida a masa (MÉTODO K), dando lugar al compuesto deseado que se reunió con el primer lote, para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (8,2 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,30 (1H, d), 8,02 (1H, s), 7,90 - 7,99 (1H, m), 7,87 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,21 (1H, d), 5,68 (1H, br. s.), 1,59 (6H, s); UPLC_ipqc: 0,98 min, 391 [M+H]⁺.

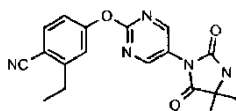
- 15 Los compuestos siguientes se prepararon usando la metodología anterior, reemplazando *N*-{[(6-[[4-ciano-2-(trifluorometil)fenil]oxi]-3-piridinil)amino]carbonil}-2-metilalaninato de metilo (Intermedio 165) con la urea apropiada, como se describe en los Esquemas de Reacción anteriores. Los productos finales se purificaron por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice; Ciclohexano/EtOAc u otro sistema de disolvente apropiado) y se aislaron como la base libre.

| Ej. | Estructura | Nombre | Urea | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|-----|---|--|---|---|------------------------------------|
| 49 |  | 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-2-etilbenzonitrilo | <i>N</i> -{[(6-[[4-ciano-3-etilfenil]oxi]-3-piridinil)amino]carbonil}-2-metilalaninato de metilo (Intermedio 166) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,32 (1H, d), 7,84 - 7,90 (1H, m), 7,65 (1H, d), 7,04 - 7,16 (3H, m), 5,49 (1H, s), 2,90 (2H, q), 1,57 - 1,59 (6H, s), 1,32 (3H, t) | 0,97 min, 351 [M+H] ⁺ . |

| Ej. | Estructura | Nombre | Urea | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|-----|---|--|---|--|---|
| 50 |  | 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-2-benzonitrilo | <i>N</i> -{[6-({4-ciano-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)-3-piridinil]amino}carbonil)-2-metilalaninato de metilo (Intermedio 167) | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,66 (1H, s), 8,21 - 8,28 (1H, m), 8,13 (1H, d), 7,97 - 8,05 (1H, m), 7,64 (1H, s), 7,41 - 7,49 (1H, m), 7,35 (1H, d), 1,41 (6H, s) | 1,01 min, 407 [M+H] ⁺ , 405 [M-H] ⁻ . |

Ejemplo 51

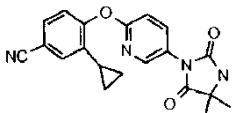
4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-2-etilbenzonitrilo

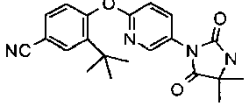
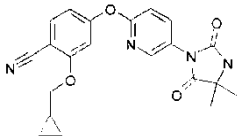
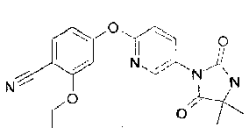
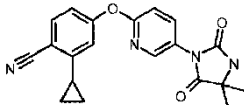
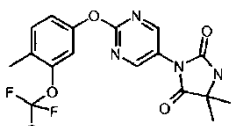
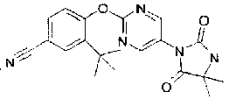


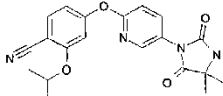
- 5 A una disolución de trifosgeno (20,8 mg, 0,07 mmoles) en EtOAc (0,5 mL) a 0°C, se añadió una disolución de 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-etilbenzonitrilo (Intermedio 144, 35 mg) / TEA (0,037 mL, 0,27 mmoles) en EtOAc (1,0 mL) gota a gota con agitación. Después, se añadió lentamente una disolución de hidrocloreto de 2-metilalaninato de metilo (Intermedio 107, 33,6 mg) / TEA (0,073 mL, 0,52 mmoles) en 1.0 mL de EtOAc a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 10 minutos. La mezcla se paró con una disolución acuosa de tampón pH 3 a pH
- 10 5-6 y se extrajo con EtOAc (tres veces). Las capas orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El crudo obtenido se disolvió en MeOH (1,0 mL) y se añadieron 3,0 mg (0,056 mmoles) de metóxido de sodio y la mezcla se calentó a 60°C durante 5 minutos. Después de enfriar hasta r.t., la mezcla se evaporó, se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl (disolución acuosa saturada) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (tres veces). Las capas orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El crudo obtenido se cargó en
- 15 una columna de gel de sílice y se eluyó con ciclohexano/EtOAc (de 70:30 ciclohexano/EtOAc a 60:40 en 20 VC, plató a 60:40 en 20 VC) rindiendo 11,5 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,77 (2H, br. s), 7,69 (1H, d), 7,21 (1H, br. s), 7,16 (1H, d), 5,89 (1H, br. s), 2,91 (2H, q), 1,60 (6H, s), 1,33 (3H, t); UPLC_ipqc: 0,92 min, 352 [M+H]⁺.

- 20 Los compuestos siguientes se prepararon usando la metodología anterior, reemplazando 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-etilbenzonitrilo (Intermedio 144) con la anilina apropiada, como se describe en los Esquemas de Reacción anteriores. Los productos finales se purificaron por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice o NH; ciclohexano/EtOAc, diclorometano/metanol u otro sistema de disolvente apropiado); alternativamente, algunos productos se purificaron por purificación dirigida a masa y las fracciones que contenían el producto se basificaron con NaHCO₃ y se extrajeron con un disolvente orgánico apropiado, se secaron y se concentraron para proporcionar
- 25 el producto deseado.

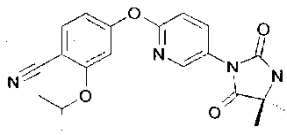
| Ej. | Estructura | Nombre | Anilina | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|-----|---|---|---|--|----------------------------------|
| 52 |  | 3-ciclopropil-4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]benzonitrilo | 4-[[5-amino-2-piridinil]oxi]-3-ciclopropilbenzonitrilo (Intermedio 145) | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,65 (1H, br. s), 8,16 (1H, br. s), 7,99 - 7,91 (1H, m), 7,73 - 7,66 (1H, m), 7,52 (1H, br. s), 7,29 (2H, d), 1,97 - 1,86 (1H, m), 1,41 (6H, s), 0,91 - 0,83 (2H, m), 0,80 - 0,74 (2H, m) | 0,97 min, 363 [M+H] ⁺ |

| Ej. | Estructura | Nombre | Anilina | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|-----|---|--|--|--|----------------------------------|
| 53 |  | 4-5-[[4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-3-(1,1-dimetiletil) benzonitrilo | 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-3-(1,1-dimetiletil)benzonitrilo (Intermedio 146) | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,66 (1H, br. s), 8,25 - 8,19 (1H, m), 8,02 - 7,95 (1H, m), 7,83 (1H, br. s), 7,76 - 7,70 (1H, m), 7,31 (1H, d), 7,19 (1H, d), 1,42 (6H, s), 1,36 (9H, m) | 1,08 min, 379 [M+H] ⁺ |
| 54 |  | 2-[[ciclopropilmetil]oxi]-4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi] benzonitrilo | 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-2-ciclopropilbenzonitrilo (Intermedio 151) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,32 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,58 (1H, d), 7,09 (1H, d), 6,74 - 6,79 (2H, m), 6,00 (1H, br. s.), 3,91 (2H, d), 1,58 (6H, s), 1,29 - 1,39 (1H, m), 0,63 - 0,72 (2H, m), 0,36 - 0,44 (2H, m) | 1,01 min, 393 [M+H] ⁺ |
| 55 |  | 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-2-(etiloxi) benzonitrilo | 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-2-(etiloxi)benzonitrilo (Intermedio 152) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,32 (1H, dd), 7,87 (1H, dd), 7,58 (1H, d), 7,09 (1H, d), 6,74 - 6,80 (2H, m), 5,88 (1H, br. s.), 4,12 (2H, q), 1,58 (6H, s), 1,49 (3H, t) | 0,93 min, 367 [M+H] ⁺ |
| 56 |  | 2-ciclopropil-4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi] benzonitrilo | 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-2-ciclopropilbenzonitrilo (Intermedio 153) | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,64 (1H, s), 8,22 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,25 (1H, d), 7,13 (1H, dd), 6,93 (1H, d), 2,16 - 2,26 (1H, m), 1,43 (6H, s), 1,09 - 1,18 (2H, m), 0,86 (2H, dd) | 0,98 min, 363 [M+H] ⁺ |
| 57 |  | 5,5-dimetil-3-[[2-((4-metil-3-((trifluorometil)oxi)fenil]oxi)-5-pirimidinil)-2,4-imidazolidindiona | 2-[[4-metil-3-((trifluorometil)oxi)fenil]oxi]-5-pirimidinamina (Intermedio 164) | ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,76 (2H, s), 7,33 (1H, d), 7,12 - 7,16 (1H, m), 7,12 (1H, dd), 4,68 (1H, br. s.), 2,36 (3H, s), 1,61 (6H, s). | 1,08 min, 397 [M+H] ⁺ |
| 58 |  | 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-3-(1,1-dimetiletil) benzonitrilo | 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-3-(1,1-dimetiletil)benzonitrilo (Intermedio 163) | ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 8,80 (2H, s) 7,79 (1H, d) 7,58 (1H, dd) 7,16 (1H, d) 5,59 (1H, br. s.) 1,62 (6H, s) | 1,03 min, 380 [M+H] ⁺ |

| Ej. | Estructura | Nombre | Anilina | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|-----|---|--|--|--|----------------------------------|
| | | | | 1,41 (9H, s) | |
| 59 |  | 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-2-[(1-metiletil)oxi]benzonitrilo | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-[(1-metiletil)oxi]benzonitrilo (Intermedio 156) | ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 8,66 (1H, s), 8,23 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 7,76 (1 H, d), 7,27 (1 H, d), 7,16 (1 H, d), 6,83 (1H, dd), 4,74 - 4,85 (1H, m), 1,42 (6H, s), 1,31 (6H, d) | 0,98 min, 381 [M+H] ⁺ |

Ejemplo 60

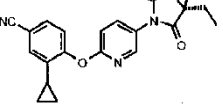
4-[(5-[(4R)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil)oxi]-2-[(1-metiletil)oxi]benzonitrilo

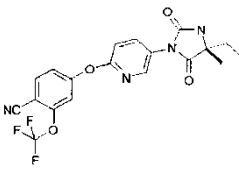
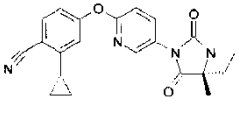
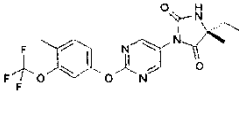
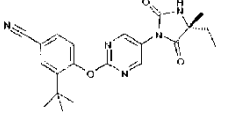
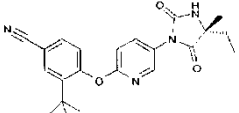


- 5 En un matraz de fondo redondo de 2 bocas, se disolvió carbonato de bis(triclorometilo) (174,5 mg, 0,59 mmoles) en DCM (10 mL). Se añadió a esto N,N-dietiletanamina (0,651 mL, 3,74 mmoles). La disolución obtenida se enfrió hasta 0°C. En un vial separado, se disolvió 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-[(1-metiletil)oxi]benzonitrilo (Intermedio 156, 145,4 mg) en DCM (10 mL). La disolución obtenida se añadió gota a gota en 5 min a la disolución enfriada de carbonato de bis(triclorometilo). Al final de la adición, a 0°C, habiendo comprobado que el 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-[(1-metiletil)oxi]benzonitrilo había desaparecido completamente, se añadió una disolución en DCM (5 mL) de N,N-dietiletanamina (0,280 mL, 1,60 mmoles) y cloruro de (2R)-2-metil-1-(metiloxi)-1-oxo-2-butanaminio (Tetrahedron 1988, 44(15), 4793-6, 179.2 mg, 1,07 mmoles) a la mezcla de reacción y se agitó durante 25 min. La mezcla de reacción se paró con 10 mL de agua, se diluyó con 50 mL de DCM, y se acidificó hasta pH ~5-6 usando una disolución acuosa de tampón pH 3. Las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con 15 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó en vacío para obtener una espuma blanca. Esta espuma se disolvió en 8 mL de metanol y se añadió metóxido de sodio (17,3 mg, 0,32 mmoles) a la mezcla de reacción. El vial se selló y se agitó en PLS a 60°C. Después de 15 min, se añadió más metóxido de sodio (17,3 mg, 0,32 mmoles) por partes a la mezcla de reacción y se agitó hasta 1,5 hr. La mezcla de reacción se evaporó en vacío usando un aparato biotage V10 para obtener un sólido amarillo claro. Este crudo se purificó por Biotage SP1 (Sílice; de 100:0 a 50:50 ciclohexano/EtOAc en 10 VC) para proporcionar el compuesto del título (116,5 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,30 (1H, d), 7,84 (1H, dd), 7,56 (1H, d), 7,08 (1H, d), 6,78 (1H, d), 6,75 (1H, dd), 6,10 (1H, br. s.), 4,49 - 4,69 (1H, m), 1,91 - 2,04 (1H, m), 1,71 - 1,83 (1H, m), 1,55 (3H, s), 1,41 (3H, s), 1,40 (3H, s), 0,98 (3H, t); UPLC_ipqc: 1,03 min, 395 [M+H]⁺.

- 25 Los compuestos siguientes se prepararon usando la metodología anterior, reemplazando 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-[(1-metiletil)oxi]benzonitrilo (Intermedio 156) con la anilina apropiada, como se describe en los Esquemas de Reacción anteriores.

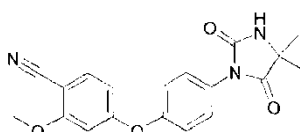
| Ej. | Estructura | Nombre | Anilina | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|-----|---|---|---|--|------------------------------------|
| 61 |  | 3-ciclopropil-4-[(5-[(4R)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil)oxi]benzonitrilo | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-3-ciclopropilbenzonitrilo (Intermedio 145) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,27 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 7,52 (1H, dd), 7,30 (1H, d), 7,17 (1H, d), 7,11 (1H, d), 5,41 (1H, br. s.), 1,95 - 2,07 (2H, m), 1,73 - 1,84 (1H, m), 1,57 | 1,02 min, 377 [M+H] ⁺ . |

| Ej. | Estructura | Nombre | Anilina | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|-----|---|--|--|--|------------------------------------|
| | | | | (3H, s), 1,00 (3H, t), 0,92 - 0,98 (2H, m), 0,68 - 0,75 (2H, m) | |
| 62 |  | 4-((5-((4R)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil)oxi)-2-((trifluorometil)oxi) benzonitrilo | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-[(trifluorometil)oxi] benzonitrilo (Intermedio 161) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,34 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,29 - 7,32 (1H, m), 7,25 (1H, dd), 7,16 (1H, d), 5,49 (1H, br. s.), 1,96 - 2,08 (1H, m), 1,74 - 1,85 (1H, m), 1,58 (3H, s), 1,01 (3H, t) | 1,06 min, 421 [M+H] ⁺ . |
| 63 |  | 2-ciclopropil-((5-((4R)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil)oxi) benzonitrilo | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-2-ciclopropilbenzonitrilo (Intermedio 153) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,29 (1H, dd), 7,84 (1H, dd), 7,64 (1H, d), 7,08 (1H, d), 7,02 (1H, dd), 6,75 (1H, d), 5,47 (1H, br. s.), 2,28 - 2,37 (1H, m), 1,96 - 2,07 (1H, m), 1,73 - 1,84 (1H, m), 1,57 (3H, s), 1,14 - 1,21 (2H, m), 1,00 (3H, t), 0,79 - 0,85 (2H, m) | 1,02 min, 377 [M+H] ⁺ . |
| 64 |  | (5R)-5-etil-5-metil-3-[2-((4-metil-3-((trifluorometil)oxi)fenil)oxi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidindiona | 2-((4-metil-3-((trifluorometil)oxi)fenil)oxi)-5-pirimidinamina (Intermedio 164) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,73 (2H, s), 7,32 (1H, d), 7,12 - 7,16 (1H, m), 7,11 (1H, dd), 5,51 (1H, br. s.), 2,35 (3H, s), 1,95 - 2,07 (1H, m), 1,74 - 1,85 (1H, m), 1,00 (3H, t) | 1,12 min, 411 [M+H] ⁺ . |
| 65 |  | 3-(1,1-dimetiletil)-4-((5-((4R)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-pirimidinil)oxi) benzonitrilo | 4-[(5-amino-2-pirimidinil)oxi]-3-(1,1-dimetiletil)benzonitrilo (Intermedio 163) | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,78 (2H, s), 8,74 (1H, br. s.), 7,86 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 7,41 (1H, d), 1,74 - 1,86 (1H, m), 1,62 - 1,74 (1H, m), 1,41 (3H, s), 1,33 (9H, s), 0,88 (3H, t) | 1,08 min, 394 [M+H] ⁺ . |
| 66 |  | 3-(1,1-dimetiletil)-4-((5-((4R)-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil)oxi) benzonitrilo | 4-[(5-amino-2-piridinil)oxi]-3-(1,1-dimetiletil)benzonitrilo (Intermedio 146) | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,62 (1H, s), 8,21 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 7,84 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,31 (1H, d), 7,21 (1H, d), 1,74 - 1,86 (1H, m), | 1,13 min, 393 [M+H] ⁺ . |

| Ej. | Estructura | Nombre | Anilina | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|-----|------------|--------|---------|---|-------------------------------|
| | | | | 1,62 - 1,73 (1H, m), 1,41 (3H, s), 1,37 (9H, s), 0,88 (3H, t) | |

Ejemplo 67

4-((4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)fenil)oxi)-2-(metiloxi)benzonitrilo

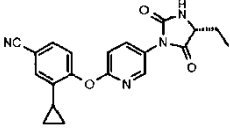
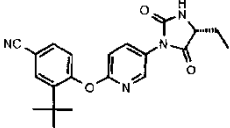
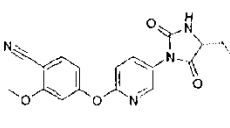
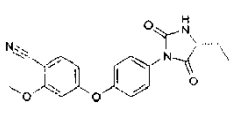
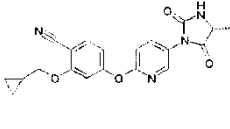


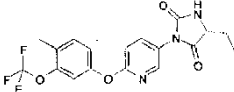
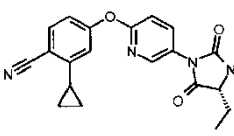
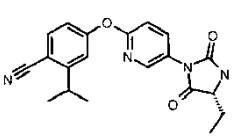
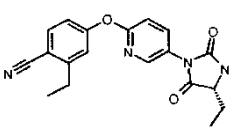
- 5 Se disolvió N¹-(4-[[4-ciano-3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-2-metilalaninamida (Intermedio 191, 77,0 mg) en DCM (10 mL). Se añadió trietilamina (0,218 mL, 1,57 mmoles) y la mezcla obtenida se enfrió a 0°C. Se disolvió el carbonato de bis(triclorometilo) (68,1 mg, 0,22 mmoles) en 5 mL de DCM y la disolución obtenida se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 0°C. Después de 15 min, la mezcla de reacción se evaporó en vacío para obtener el producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/EtOAc de 100:0 a 50:50 en 10 VC; después ciclohexano/EtOAc 50:50 durante 10 VC) para obtener 65,1 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

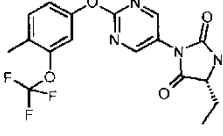
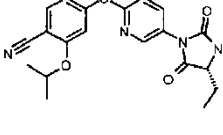
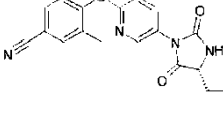
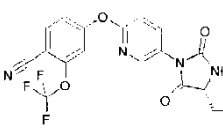
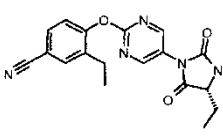
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,56 (1 H, s ancho), 7,72 (1 H, d) 7,42 - 7,49 (2 H, m) 7,19 - 7,29 (2 H, m) 6,97 (1 H, d) 6,57 (1 H, dd) 3,89 (3 H, s) 1,41 (6 H, s); UPLC_ipqc: 0,93 min, 352 [M+H]⁺.

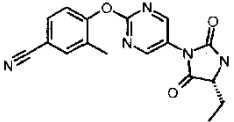
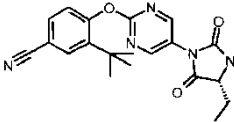
- 15 Los compuestos siguientes se prepararon usando la metodología anterior, reemplazando N¹-(4-[[4-ciano-3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-2-metilalaninamida (Intermedio 191) con la amina apropiada, como se describe en los Esquemas de Reacción anteriores. Los productos finales se purificaron por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice; ciclohexano/EtOAc u otro sistema de disolventes apropiado).

| Ej. | Estructura | Nombre | Amina | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|-----|------------|--|--|--|----------------------------------|
| 68 | | 4-[[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)fenil]oxi]-2-(etiloxi)benzonitrilo | N ¹ -(4-[[4-ciano-3-(etiloxi)fenil]oxi]fenil)-2-metilalaninamida (Intermedio 193) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7,50 (1H, d) 7,45 - 7,50 (2H, m) 7,12 - 7,17 (2H, m) 6,60 (1H, d) 6,55 (1 H, dd) 5,77 (1H, br. s.) 4,08 (2H, q) 1,58 (6H, s) 1,47 (3H, t) | 1,00 min, 366 [M+H] ⁺ |
| 69 | | 4-((4-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]fenil)oxi)-2-(etiloxi)benzonitrilo | (2R)-2-amino-N-(4-[[4-ciano-3-(etiloxi)fenil]oxi]fenil)butanamida (Intermedio 194) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7,49 (1H, d), 7,43 - 7,48 (2H, m), 7,12 - 7,18 (2H, m), 6,61 (1H, d), 6,55 (1H, dd), 5,64 (1H, br. s.), 4,22 (1H, ddd), 4,09 (2H, q), 1,98 - 2,09 (1H, m), 1,88 - 1,98 (1H, m), 1,48 (3H, t), 1,08 (3H, t) | 1,00 min, 366 [M+H] ⁺ |

| Ej. | Estructura | Nombre | Amina | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|-----|---|---|---|--|------------------------------------|
| 70 |  | 3-ciclopropil-4-((5-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil)oxi)benzonitrilo | (2R)-2-amino-N-[6-[(4-ciano-2-ciclopropilfenil)oxi]-3-piridinil]butanamida (Intermedio 188) | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,64 (1H, br. s), 8,14 - 8,11 (1H, m), 7,96 - 7,84 (1H, m), 7,71 - 7,66 (1H, m), 7,52 (1H, br. s), 7,29 (2H, d), 4,24 - 4,18 (1H, m), 1,97 - 1,89 (1H, m), 1,86 - 1,78 (1H, m), 1,75 - 1,67 (1H, m), 0,95 (3H, t), 0,91 - 0,85 (2H, m), 0,81 - 0,75 (2H, m) | 0,98 min, 363 [M+H] ⁺ . |
| 71 |  | 3-(1,1-dimetiletil)-4-((5-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil)oxi)benzonitrilo | (2R)-2-amino-N-(6-[[4-ciano-2-(1,1-dimetiletil)fenil]oxi]-3-piridinil)butanamida (Intermedio 189) | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,64 (1H, br. s), 8,19 (1H, br. s), 7,96 - 7,90 (1H, m), 7,82 (1H, br. s), 7,76 - 7,68 (1H, m), 7,30 (1H, d), 7,19 (1H, d), 4,25-4,17 (1H, m), 1,86 - 1,77 (1H, m), 1,76 - 1,66 (1H, m), 1,35 (9H, s), 0,95 (3H, t) | 1,10 min, 379 [M+H] ⁺ . |
| 72 |  | 4-((5-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil)oxi)-2-(metiloxi)benzonitrilo | (2R)-2-amino-N-(6-[[4-ciano-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)butanamida (Intermedio 190) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,30 (1H, dd) 7,85 (1H, dd) 7,58 (1H, dt) 7,10 (1H, dd) 6,74 - 6,84 (2H, m) 6,22 (1H, br. s.) 4,20 - 4,26 (1H, m) 3,92 (3H, s) 1,97 - 2,08(1H,m) 1,85-1,97 (1H, m) 1,07 (3H, t) | 0,87 min, 353 [M+H] ⁺ . |
| 73 |  | 4-((4-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]fenil)oxi)-2-(metiloxi)benzonitrilo | (2R)-2-amino-N-(4-[[4-ciano-3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)butanamida (Intermedio 192) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7,50 (1H, d) 7,43 - 7,48 (2H, m) 7,12 - 7,19 (2H, m) 6,64 (1H, d) 6,56 (1H, dd) 6,08 (1H, br. s.) 4,18 - 4,24 (1H, m) 3,89 (3H, s) 1,98 -2,08 (1H, m) 1,87-1,98 (1H, m) 1,08 (3H, t) | 0,94 min, 352 [M+H] ⁺ . |
| 74 |  | 2-((ciclopropilmetil)oxi)-4-((5-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil)oxi)benzonitrilo | (2R)-2-amino-N-[6-[[4-ciano-3-[(ciclopropilmetil)oxi]fenil]oxi]-3-piridinil]butanamida (Intermedio 195) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,29 (1H, dd), 7,83 (1H, dd), 7,58 (1H, dd), 7,09 (1H, dd), 6,75 - 6,79 (2H, m), 6,07 (1H, br. s.), 4,23 (1H, | 1,01 min, 393 [M+H] ⁺ . |

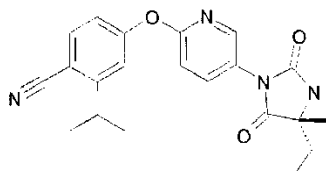
| Ej. | Estructura | Nombre | Amina | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|-----|---|---|---|---|----------------------------------|
| | | | | ddd), 3,91 (2H, d), 1,97 - 2,08 (1H, m), 1,86 - 1,98 (1H, m), 1,25 - 1,37 (1H, m), 1,07 (3H, t), 0,62 - 0,72 (2H, m), 0,35 - 0,46 (2H, m) | |
| 75 |  | (5R)-5-etil-3-[6-((4-metil-3-((trifluorometil)oxi)fenil)oxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidindiona | (2R)-2-amino-N-[6-((4-metil-3-((trifluorometil)oxi)fenil)oxi)-3-piridinil]butanamida (Intermedio 196) | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,26 (1H, dd), 7,77 (1H, dd), 7,28 (1H, m), 7,05 - 7,10 (1H, m), 7,00 - 7,05 (2H, m), 6,36 (1H, br. s.), 4,21 (1H, ddd), 2,32 (3H, s), 1,96 - 2,05 (1H, m), 1,84-1,96 (1H, m), 1,06 (3H, t) | 1,14 min, 396 [M+H] ⁺ |
| 76 |  | 2-ciclopropil-4-((5-((4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil)oxi)benzoniitrilo | (2R)-2-amino-N-[6-((4-ciano-3-ciclopropilfenil)oxi)-3-piridinil]butanamida (Intermedio 197) | ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8,63 (1H, br. s.), 8,19 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 7,82 (1H, d), 7,25 (1H, d), 7,13 (1H, dd), 6,93 (1H, d), 4,19 - 4,26 (1H, m), 2,16 - 2,26 (1H, m), 1,78 - 1,88 (1H, m), 1,67 - 1,77 (1H, m), 1,09 - 1,18 (2H, m), 0,97 (3H, t), 0,82 - 0,90 (2H, m) | 0,99 min, 363 [M+H] ⁺ |
| 77 |  | 4-((5-((4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil)oxi)-2-(1-metiletil)benzoniitrilo | (2R)-2-amino-N-[6-((4-ciano-3-(1-metiletil)fenil)oxi)-3-piridinil]butanamida (Intermedio 198) | ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8,66 (1H, s) 8,19 (1H, d) 7,93 (1H, dd) 7,84 (1H, d) 7,36 (1H, d) 7,28 (1H, d) 7,18 (1H, dd) 4,19 - 4,25 (1H, m) 3,21 - 3,30 (1H, m) 1,77 - 1,87 (1H, m) 1,65 - 1,76 (1H, m) 1,27 (6H, d) 0,96 (3H, t) | 1,03 min, 365 [M+H] ⁺ |
| 78 |  | 4-((5-((4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil)oxi)-2-(1-metiletil)benzoniitrilo | (2R)-2-amino-N-[6-((4-ciano-3-etilfenil)oxi)-3-piridinil]butanamida (Intermedio 199) | ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8,66 (1H, s) 8,19 (1H, dd) 7,93 (1H, dd) 7,85 (1H, d) 7,32 (1H, d) 7,28 (1H, dd) 7,19 (1H, dd) 4,19 - 4,25 (1H, m) 2,82 (2H, q) 1,77 - 1,88 (1H, m) 1,65 - 1,77 (1H, m) 1,23 (3H, t) 0,96 (3H, t) | 0,98 min, 351 [M+H] ⁺ |

| Ej. | Estructura | Nombre | Amina | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|-----|---|---|---|--|---|
| | | | | t) | |
| 79 |  | (5R)-5-etil-3-[2-((4-metil-3-((trifluorometil)oxi)fenil)oxi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidindiona | (2R)-2-amino-N-[2-((4-metil-3-((trifluorometil)oxi)fenil)oxi)-5-pirimidinil]butanamida (Intermedio 200) | ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 8,76 (1 H, br. s.), 8,70 (2 H, s), 7,48 (1 H, d), 7,33 - 7,37 (1 H, m), 7,26 (1 H, dd), 4,20 - 4,27 (1 H, m), 2,31 (3 H, s), 1,77 - 1,90 (1 H, m), 1,65 - 1,77 (1 H, m), 0,98 (3 H, t) | 1,08 min, 397 [M+H] ⁺ |
| 80 |  | 4-((5-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil)oxi)-2-[(1-metiletil)oxi]benzonitrilo | (2R)-2-amino-N-[6-((4-ciano-3-[(1-metiletil)oxi]-3-piridinil]butanamida (Intermedio 201) | ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 8,65 (1H, s), 8,20 (1H, d), 7,93 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,16 (1H, d), 6,84 (1H, dd), 4,74 - 4,85 (1H, m), 4,17 - 4,26 (1H, m), 1,76 - 1,89 (1H, m), 1,65 - 1,76 (1H, m), 1,31 (6H, d), 0,96 (3H, t) | 1,00 min, 381 [M+H] ⁺ |
| 81 |  | 4-((5-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil)oxi)-3-metilbenzonitrilo | (2R)-2-amino-N-[6-[(4-ciano-2-metilfenil)oxi]-3-piridinil]butanamida (Intermedio 202) | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,64 (1H, s), 8,08 - 8,14 (1H, m), 7,88 - 7,95 (1H, m), 7,86 (1H, s), 7,70 - 7,77 (1H, m), 7,28 (2H, t), 4,15 - 4,26 (1H, m), 2,17 (3H, s), 1,62 - 1,89 (2H, m), 0,95 (3H, t) | 0,90 min, 337 [M+H] ⁺ |
| 82 |  | 4-((5-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil)oxi)-2-[(trifluorometil)oxi]benzonitrilo | (2R)-2-amino-N-[6-[(4-ciano-3-((trifluorometil)oxi)fenil)oxi]-3-piridinil]butanamida (Intermedio 203) | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,67 (1H, s), 8,19 - 8,26 (1H, m), 8,14 (1H, d), 7,94 - 8,02 (1H, m), 7,66 (1H, s), 7,43 - 7,51 (1H, m), 7,36 (1H, d), 4,18 - 4,27 (1H, m), 1,63 - 1,91 (2H, m), 0,96 (3H, t) | 1,02 min, 407 [M+H] ⁺ , 405 [M-H] ⁻ |
| 83 |  | 3-etil-4-((5-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil)oxi)benzonitrilo | (2R)-2-amino-N-[2-[(4-ciano-2-etilfenil)oxi]-5-pirimidinil]butanamida (Intermedio 204) | ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 8,78 (1H, s) 8,73 (2H, s) 7,91 (1H, d) 7,79 (1H, dd) 7,45 (1H, d) 4,21 - 4,27 (1H, m) 2,53 - 2,58 (2H, m) 1,77 - 1,88 (1H, m) 1,66 - 1,76 (1H, m) 1,12 (3H, t) 0,97 (3H, | 0,93 min, 352 [M+H] ⁺ |

| Ej. | Estructura | Nombre | Amina | Caracterización por RMN | Caracterización por UPLC_ipqc |
|-----|---|---|---|---|----------------------------------|
| | | | | t) | |
| 84 |  | 4-({5-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-pirimidinil}oxi)-3-metilbenzonitrilo | (2R)-2-amino-N-{2-[[4-ciano-2-metilfenil]oxi]-5-pirimidinil}butanamida (Intermedio 205) | ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 8,77 (1H, s) 8,73 (2H, s) 7,91 (1H, d) 7,79 (1H, dd) 7,45 (1H, d) 4,21 - 4,27 (1H, m) 2,16 (3H, s) 1,77 - 1,88 (1H, m) 1,65 - 1,77 (1H, m) 0,97 (3H, t) | 0,85 min, 338 [M+H] ⁺ |
| 85 |  | 3-(1,1-dimetiletil)-4-({5-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-pirimidinil}oxi)benzonitrilo | (2R)-2-amino-N-(2-[[4-ciano-2-(1,1-dimetiletil)fenil]oxi]-5-pirimidinil)butanamida (Intermedio 206) | ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 8,78 (1H, br. s.), 8,75 (2H, s), 7,86 (1H, d), 7,79 (1H, dd), 7,42 (1H, d), 4,21 - 4,27 (1H, m), 1,78 - 1,89 (1H, m), 1,65 - 1,78 (1H, m), 1,33 (9H, s), 0,98 (3H, t) | 1,03 min, 380 [M+H] ⁺ |

Ejemplo 86

4-({5-[(4R)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)-2-(1-metiletil)benzonitrilo

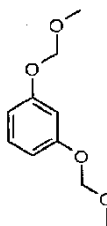


- 5 A una disolución de 4-({5-[(4R)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)-2-(1-metiletil)benzonitrilo (Intermedio 207, 98 mg) en MeOH (10 mL) se añadió Pd al 10% p/p sobre carbón activado (10 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora bajo atmósfera de H₂ (P= 1 atm). El catalizador se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (SNAP 10 g) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo de 75:25 a 40:60, rindiendo el compuesto del título (80 mg) como sólido blanco.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,61 (1H, br. s.), 8,21 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 7,84 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,18 (1H, dd), 3,21 - 3,30 (1H, m), 1,73 - 1,85 (1H, m), 1,60 - 1,72 (1H, m), 1,40 (3H, s), 1,28 (6H, d), 0,88 (3H, t); UPLC_ipqc: 1,08 min, 379 [M+H]⁺.

Intermedio de referencia 208

- 15 1,3-bis((metiloxi)metil)oxi]benceno



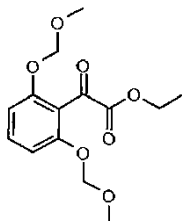
A una disolución de 1,3-benzenodiol (1,5 g, 13,62 mmoles) en N,N-Dimetilformamida seca (13,62 mL) a 0°C se añadió hidruro de sodio (0,981 g, 40,9 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a la misma

temperatura. Se añadió rápidamente MOM-Cl (3,10 mL, 40,9 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora mientras se dejaba que la temperatura alcanzara la temperatura ambiente. La reacción se paró con salmuera (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (2x30 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 50 g y ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 8:2 como eluyentes rindiendo el compuesto del título (1,59 g, 8,02 mmoles) como un aceite incoloro.

¹H RMN (400MHz, DMSO): δ ppm 7,16-7,23 (1H,d), 6,69-6,64 (3H, m), 5,17 (4H, s), 3,38 (6H, s).

Intermedio de referencia 209

(2,6-bis((metiloxi)metil]oxi}fenil)(oxo)acetato de etilo

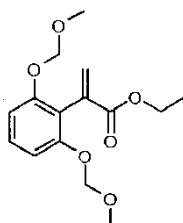


A una disolución de 1,3-bis(((metiloxi)metil]oxi}benceno (Intermedio de referencia 208, 2,19 g) en tetrahidrofurano seco (10 mL) a temperatura ambiente se añadió BuLi 1,6 M en hexano (8,29 mL, 13,26 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió (mediante cánula) a una disolución de cloro(oxo)acetato de etilo (2,263 g, 16,57 mmoles) en tetrahidrofurano seco (10 mL) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos. La reacción se paró con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 100 g y ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 8:2 como eluyente rindiendo el compuesto del título como un aceite amarillo claro (1,75 g).

¹H RMN (400MHz, DMSO): δ ppm 7,46 (1H, t), 6,87 (2H, d), 5,20 (4H, s), 4,29 (2H, q), 3,34 (6H, s), 1,27 (3H, t).

Intermedio de referencia 210

2-(2,6-bis((metiloxi)metil]oxi}fenil)-2-propenoato de etilo



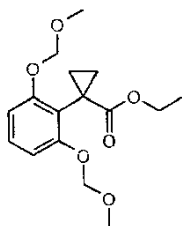
A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (3,13 g, 8,75 mmoles) en tetrahidrofurano seco (30 mL) a 0°C se añadió lentamente KHMDS (1,745 g, 8,75 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C y durante 45 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió lentamente una disolución de (2,6-bis(((metiloxi)metil]oxi}fenil)(oxo)acetato de etilo (Intermedio de referencia 209, 1,74 g) en tetrahidrofurano seco (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C. La reacción se paró con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL), se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 100 g y ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 8:2 como eluyentes rindiendo el compuesto del título como un aceite incoloro (1,37 g).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,21 (1H, t), 6,78 (2H, d), 6,44 (1H, d), 5,74 (1H, d), 5,12 (4H, s), 4,12 (2H, q), 3,32 (6H, s), 1,17 (3H, t).

35

Intermedio de referencia 211

1-(2,6-bis[[[(metiloxi)metil]oxi]fenil]ciclopropanocarboxilato de etilo

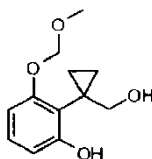


5 A una disolución de yoduro de trimetilsulfoxonio (1,805 g, 8,20 mmoles) en dimetilsulfóxido seco (20 mL) se añadió dispersión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0,310 g, 7,75 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió lentamente una disolución de 2-(2,6-bis[[[(metiloxi)metil]oxi]fenil]-2-propenoato de etilo (Intermedio de referencia 210, 1,35 g) en dimetilsulfóxido seco (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se paró con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL), se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 50 g y ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 8:2 como eluyentes rindiendo el compuesto del título como un aceite incoloro (1,14 g).

10 1H RMN (400MHz, DMSO): δ ppm 7,15 (1H, t), 6,71 (2H, d), 5,18 (4H, s), 3,97 (2H, q), 3,36 (6H, s), 1,53-1,58 (2H, m), 1,09-1,14 (2H, m), 1,04 (3H, t).

15 Intermedio de referencia 212

2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-3-[[[(metiloxi)metil]oxi]fenol

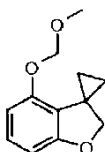


20 A una disolución de 1-(2,6-bis[[[(metiloxi)metil]oxi]fenil]ciclopropanocarboxilato de etilo (intermedio de Referencia 211, 490 mg) en etanol (10 mL) se añadió HCl 2 N en agua (0,789 mL, 1,579 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a 50°C. Se añadió tolueno (20 mL) y los disolventes combinados se separaron bajo presión reducida. El residuo se volvió a suspender en tolueno (20 mL) y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano seco (20 mL), la mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió dispersión de NaH al 60% en aceite mineral (126 mg, 3,16 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Después se añadió MOM-Cl (0,120 mL, 1,579 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C. Se añadió LiAlH4 (1 M en THF, 1,579 mL, 1,579 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó más durante 1 hora a la misma temperatura. La reacción se paró con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL), se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 25 g y ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 7:3 como eluyentes rindiendo el compuesto del título como un aceite incoloro (191 mg).

30 1H RMN (400MHz, DMSO): δ ppm 8,90 (1H, s ancho) 6,96 (1H, t), 6,50 (1H, d), 6,45 (1H, d), 5,16 (2H, s), 4,93 (1H, s ancho), 3,45 (2H, s), 3,40 (3H, s), 0,86-0,93 (2H, m), 0,56-0,62 (2H, m); UPLC: 0,59 min, 225 [M+H]⁺.

Intermedio de referencia 213

4-[[[(metiloxil)metil]oxi]espiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropano]



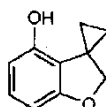
35 A una disolución de 2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-3-[[[(metiloxi)metil]oxi]fenol (Intermedio de referencia 212, 190 mg) en tetrahidrofurano seco (10 mL) se añadió trifetilfosfina (333 mg, 1,271 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó hasta disolución completa de PPh3. Después se añadió gota a gota DIAD (0,198 mL, 1,017 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El

residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 25 g y ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 9:1 como eluyentes dando el compuesto del título como un aceite amarillo claro (120 mg).

5 1H RMN (400MHz, DMSO): δ ppm 6,97 (1H, t), 6,51 (1H, d), 6,43 (1H, d), 5,12 (2H, s), 4,40 (2H, s), 3,35 (3H, s), 1,43-1,48 (2H, m), 0,85-0,90 (2H, m); UPLC_B: 0,88 min, 207 [M+H]⁺.

Intermedio de referencia 214

espiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-4-ol

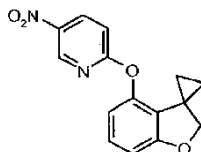


10 A una disolución de 4-[[[(metiloxi)metil]oxi]espiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropano] (Intermedio de referencia 213, 118 mg) en metanol (5 mL), se añadió HCl 2N en agua (0,286 mL, 0,572 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a 50°C. Los disolventes combinados se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se volvió a disolver en tolueno (10 mL) y se eliminó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 7:3 como eluyentes dando el compuesto del título como un sólido blanco (70 mg).

15 1H RMN (400MHz, DMSO): δ ppm 9,28 (1H, s), 6,81 (1H, t), 6,24 (1H, d), 6,22 (1H, d), 4,34 (2H, s), 1,40-1,45 (2H, m), 0,77-0,82 (2H, m).

Intermedio de referencia 215

5-nitro-2-(espiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)piridina

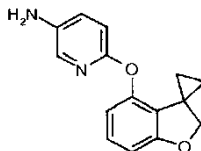


20 A una solución de espiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-4-ol (Intermedio de referencia 214, 70 mg) en N,N-dimetilformamida seca (2 mL) se añadieron carbonato de potasio (89 mg, 0,647 mmoles) y después 2-cloro-5-nitropiridina (75 mg, 0,475 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 100°C. La reacción se paró con salmuera (1 mL), se diluyó con agua (2 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 9:1 como eluyentes rindiendo el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg).

25 1H RMN (400MHz, DMSO): δ ppm 9,05 (1H, d), 8,63 (1H, dd), 7,23 (1H, d), 7,13 (1H, t), 6,73 (1H, d), 6,60 (1H, d), 4,45 (2H, s), 1,05-1,10 (2H, m), 0,88-0,93 (2H, m); UPLC: 0,79 min, 285 [M+H]⁺.

Intermedio de referencia 216

30 6-(espiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinamina

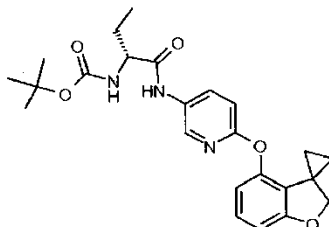


35 A una disolución de 5-nitro-2-(espiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)piridina (Intermedio de referencia 215, 99 mg) en tetrahidrofurano (5 mL)/agua (2,5 mL) se añadieron hierro (97 mg, 1,741 mmoles) y después cloruro de amonio (93 mg, 1,741 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El catalizador se eliminó por filtración y el residuo se diluyó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y ciclohexano/acetato de etilo 8:2 a ciclohexano/acetato de etilo 1:1 como eluyentes rindiendo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (85 mg).

40 1H RMN (400MHz, DMSO): δ ppm 7,52 (1H, d), 7,06 (1H, dd), 6,97 (1H, t), 6,70 (1H, d), 6,53 (1H, d), 6,23 (1H, d), 5,08 (2H, s), 4,43 (2H, s), 1,28-1,33 (2H, m), 0,86-0,91 (2H, m); UPLC: 0,62 min, 255 [M+H]⁺.

Intermedio de referencia 217

[(1*R*)-1-([6-(espiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]amino)carbonil]propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

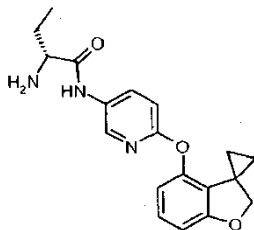


- 5 A una disolución de ácido (2*R*)-2-([[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino)butanoico (94 mg, 0,462 mmoles) en N,N-Dimetilformamida seca (2 mL) se añadieron DIPEA (0,115 mL, 0,661 mmoles) y después TBTU (159 mg, 0,496 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 6-(espiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinamina (Intermedio de referencia 216, 84 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a la misma temperatura. La reacción se paró con salmuera (2 mL), se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera enfriada con hielo (2x5 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 7:3 como eluyentes rindiendo el compuesto del título como un aceite incoloro (130 mg).

15 1H RMN (400MHz, DMSO): δ ppm 10,14 (1H, s ancho), 8,32 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,02-7,09 (2H, m), 6,96 (1H, d), 6,63 (1H, d), 6,42 (1H, d), 4,44 (2H, s), 3,93-4,01 (1H, m), 1,52-1,75 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,15-1,22 (2H, m), 0,85-0,95 (5H, m); UPLC: 0,80 min, 440 [M+H]⁺.

Intermedio de referencia 218

(2*R*)-2-amino-*N*-[6-(espiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]butanamida

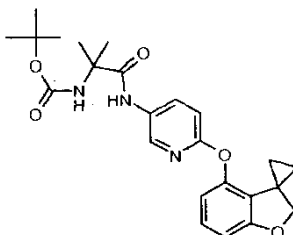


- 20 A una disolución de [(1*R*)-1-([6-(espiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]amino)carbonil]propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio de referencia 217, 128 mg) en diclorometano seco (3 mL) a 0°C se añadió lentamente TFA (0,9 mL, 11,68 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. La reacción se diluyó con diclorometano (10 mL) y se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ mientras se dejaba que el pH llegara a ~8. Se separaron dos fases y la capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano (10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron rindiendo el compuesto del título como un aceite incoloro (92 mg).

25 1H RMN (400MHz, DMSO): δ ppm 8,37 (1H, d), 8,13 (1H, dd), 7,05 (1H, t), 6,95 (1H, d), 6,63 (1H, d), 6,42 (1H, d), 4,44 (2H, s), 3,24 (1H, m), 1,61-1,72 (1H, m), 1,44-1,55 (1H, m), 1,16-1,21 (2H, m), 0,91 (3H, t), 0,86-0,91 (2H, m); UPLC_B: 0,74 min, 340 [M+H]⁺.

- 30 Intermedio de referencia 219

(1,1-dimetil-2-oxo-2-([6-(espiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]amino)etil)carbamato de 1,1-dimetiletilo.

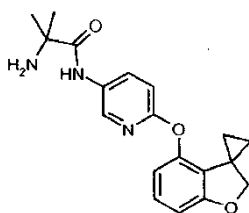


A una disolución de N-[[[1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-metilalanina (80 mg, 0,393 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (1,5 mL) se añadieron DIPEA (0,096 mL, 0,551 mmoles) y después HATU (150 mg, 0,393 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Esta disolución se añadió a una disolución de 6-(espiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinamina (Intermedio de referencia 218, 40 mg) en N,N-dimetilformamida seca (0,5 mL) y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se paró con agua (2 mL), se diluyó con salmuera (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y ciclohexano/acetato de etilo 8:2 a ciclohexano/acetato de etilo 1:1 como eluyentes rindiendo el compuesto del título como un sólido blanco (52 mg).

1H RMN (400MHz, DMSO): δ ppm 9,62 (1H, s ancho), 8,24-8,42 (1H, m ancho), 8,05 (1H, d), 6,98-7,10 (2H, m), 6,92 (1H, d), 6,61 (1H, d), 6,40 (1H, d), 4,44 (2H, s), 1,42 (6H, s), 1,36 (9H, s), 1,15-1,21 (2H, m), 0,85-0,91 (2H, m); UPLC: 0,81 min, 440 [M+H]⁺.

Intermedio de referencia 219

2-metil-N¹-[6-(espiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]alaninamida

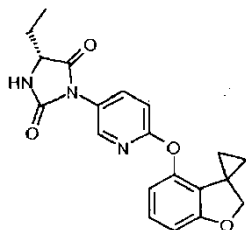


A una disolución de (1,1-dimetil-2-oxo-2-[[6-(espiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]amino]etil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio de referencia 219, 50 mg) en diclorometano seco (4 mL) a 0°C se añadió lentamente TFA (1 mL, 12,98 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. La reacción se diluyó con diclorometano (10 mL) y se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ mientras se dejaba que el pH llegara a ~8. Se separaron dos fases y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó rindiendo el compuesto del título (35 mg) como un aceite incoloro.

1H RMN (400MHz, DMSO): δ ppm 8,40 (1H, d), 8,15 (1H, dd), 7,04 (1H, t), 6,94 (1H, d), 6,62 (1H, d), 6,41 (1H, d), 4,43 (2H, s), 1,28 (6H, s), 1,15-1,20 (2H, m), 0,86-0,91 (2H, m); UPLC: 0,56 min, 340 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 87

(5R)-5-etil-3-[6-(espiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidindiona

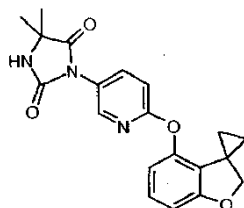


A una disolución de (2R)-2-amino-N-[6-(espiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]butanamida (Intermedio de referencia 218, 90 mg) en diclorometano seco (15 mL) se añadió TEA (0,185 mL, 1,326 mmoles) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente una disolución de trifosgeno (35,4 mg, 0,119 mmoles) en diclorometano seco (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La reacción se paró con agua (10 mL) y se separaron dos fases. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y ciclohexano/acetato de etilo 8:2 a ciclohexano/acetato de etilo 1:1 como eluyentes rindiendo el compuesto del título (65 mg, 0,178 mmoles) como un sólido blanco.

1H RMN (400MHz, DMSO): δ ppm 8,63 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 7,11 (1H, s), 7,09 (1H, t), 6,68 (1H, dd), 6,52 (1H, dd), 4,45 (2H, s), 4,18-1,24 (1H, m), 1,76-1,88 (1H, m), 1,64-1,76 (1H, m), 1,13-1,18 (2H, m), 0,96 (3H, t), 0,89-0,94 (2H, m); UPLC_B: 0,78 min, 366 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 88

5,5-dimetil-3-[6-(espiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidindiona



5 A una disolución de 2-metil-N1-[6-(espiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]alaninamida (Intermedio de referencia 219, 34 mg) en diclorometano seco (6 mL) se añadió TEA (0,070 mL, 0,501 mmoles) y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente una disolución de trifosgeno (13,38 mg, 0,045 mmoles) en diclorometano seco (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La reacción se paró con agua (3 mL) y se separaron dos fases. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y ciclohexano/acetato de etilo 7:3 a ciclohexano/acetato de etilo 3:7 como eluyentes rindiendo el compuesto del título como un sólido blanco (23 mg).

10 1H RMN (400MHz, DMSO): δ ppm 8,63 (1H, s), 8,17 (1H, d), 7,88 (1H, d), 7,06-7,12 (2H, m), 6,67 (1H, d), 6,51 (1H, d), 4,45 (2H, s), 1,41 (6H, s), 1,12-1,17 (2H, m), 0,88-0,93 (2H, m); UPLC: 0,73 min, 366 [M+H]⁺.

Ejemplo 89

15 Ensayo Biológico

La capacidad de los compuestos de la invención para modular los subtipos de canales de potasio regulados por voltaje Kv3.2/3.1, se puede determinar usando el siguiente ensayo.

Biología celular

20 Se creó una línea estable que expresa canales Kv3.2 humanos (hKv3.2) transfectando células de ovario de hámster chino (CHO)-K1 con un vector pCIH5-hKv3.2. Las células se cultivaron en medio DMEM/F12 complementado por suero bovino fetal al 10%, 1X aminoácidos no esenciales (Invitrogen) y 500 ug/mL de higromicina B (Invitrogen). Las células se crecieron y mantuvieron a 37°C en un entorno humidificado que contenía 5% de CO₂ en aire.

25 Para evaluar los efectos de los compuestos en los canales Kv3.1 humanos (hKv3.1), células CHO/Gam/E1A-clon22 alias CGE22 se transdujeron usando un reactivo de hKv3.1 de BacMam. Esta línea celular se diseñó para ser un huésped basado en CHO-K1 mejorado, para la expresión de proteínas recombinantes potenciada comparada con la CHO-K1 de tipo salvaje. La línea celular se generó después de transducción de células CHO-K1 con un virus BacMam que expresaba la proteína Gam1 de adenovirus y selección con Geneticina-G418, para generar una línea celular estable, CHO/Gam-A3. Las células CHO/Gam-A3 se transfectaron con pCDNA3-E1A-Hygro, seguido de selección con higromicina B y separación por FACS para obtener clones de células individuales. Después se usaron virus BacMam-Luciferasa y BacMam-GFP en estudios de transducción transitorios para seleccionar el clon basado en la mayor transducción de BacMam y expresión de proteínas recombinantes. Se cultivaron células CGE22 en el mismo medio usado para la línea celular estable CHO-K1 hKv3.2 con la adición de higromicina B 300 ug/mL y G418 300 ug/mL. Todas las demás condiciones eran idénticas a las de las células CHO-K1 hKv3.2. El día antes de un experimento, se sembraron 10 millones de células CGE22 en un matraz de cultivo T175 y se añadió el reactivo BacMam hKv3.1 (pFBM/Kv3.1 humano) (MOI de 50). Las células transducidas se usaron 24 horas más tarde.

35 Preparación de las células para experimentos en el sistema Ionworks Quattro™

El día del experimento se retiraron las células del incubador y se separó el medio de cultivo. Las células se lavaron con 5 mL de PBS de Dulbecco (DPBS) exento de calcio y magnesio y se desprendieron por la adición de 3 mL de Versene (Invitrogen, Italia) seguido de una breve incubación a 37°C durante 5 minutos. El matraz se golpeó ligeramente para soltar las células y se añadieron 10 mL de DPBS que contenía calcio y magnesio para preparar una suspensión celular. La suspensión celular después se puso en un tubo de centrifuga de 15 mL y se centrifugó durante 2 min a 1.200 rpm. Después de centrifugar, el sobrenadante se separó y el sedimento celular se volvió a suspender en 4 mL de DPBS que contenía calcio y magnesio usando una pipeta de 5 mL para romper el sedimento. El volumen de suspensión celular después se corrigió para proporcionar una concentración de células para el ensayo de aproximadamente 3 millones de células por mL.

Todas las disoluciones añadidas a las células se calentaron previamente a 37°C.

Electrofisiología

Los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente usando la tecnología de electrofisiología de matrices planas IonWorks Quattro™ (Molecular Devices Corp.) con PatchPlate™ PPC. Los protocolos de estimulación y la adquisición de datos se llevaron a cabo usando un microordenador (Dell Pentium 4). Las resistencias de huecos de electrodos planos (Rp) se determinaron aplicando un paso de voltaje 10 mV a lo largo de cada pocillo. Estas mediciones se llevaron a cabo antes de la adición de las células. Después de la adición de las células y formación de sello, se llevó a cabo un ensayo de sello aplicando un paso de voltaje de -80 mV a -70 mV durante 160 ms. Después de esto, se añadió disolución de anfotericina B a la cara intracelular del electrodo para lograr el acceso intracelular. Las células se mantuvieron a -70mV. La sustracción de fugas se llevó a cabo en todos los experimentos aplicando prepulsos de hiperpolarización de 50 ms (10 mV) para producir corrientes de fuga seguido de un periodo de 20 ms en el potencial de mantenimiento antes de los pulsos de ensayo. Desde el potencial de mantenimiento de -70 mV, se aplicó un primer pulso a -15 mV durante 100 ms y después de otros 100 ms a -70 mV, se aplicó un segundo pulso a 40 mV durante 50 ms. Después las células se mantuvieron durante otros 100 ms a -100 mV y después se aplicó una rampa de voltaje de -100 mV a 40 mV a lo largo de 200 ms. En todos los experimentos, el protocolo de pulsos de ensayo se llevó a cabo en ausencia (lectura previa) y presencia (lectura posterior) del compuesto de ensayo. Las lecturas previas y posteriores estaban separadas por la adición de compuesto seguido de una incubación de 3 minutos.

Disoluciones y fármacos

La disolución intracelular contenía lo siguiente (en mM): gluconato K 100, KCl 54, MgCl₂ 3,2, HEPES 5, ajustado a pH 7,3 con KOH. La disolución de anfotericina B se preparó como disolución madre de 50 mg/mL en DMSO y se diluyó hasta una concentración de trabajo final de 0,1 mg/mL en la disolución intracelular. La disolución externa era disolución salina tamponada con fosfato Dulbecco (DPBS) y contenía lo siguiente (en mM): CaCl₂ 0,90, KCl 2,67, KH₂PO₄ 1,47, MgCl₂·6H₂O 0,493, NaCl 136,9, Na₃PO₄ 8,06, con un pH de 7,4.

Los compuestos de la invención (o compuestos de referencia tales como *N*-ciclohexil-*N*-[(7,8-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil)metil]-*N*-fenilurea se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) en una concentración de disolución madre 10 mM. Estas disoluciones se diluyeron más con DMSO usando un Biomek FX (Beckman Coulter) en una placa de 384 compuestos. Cada dilución (1 µl) se transfirió a otra placa de compuestos y se añadió disolución externa que contenía ácido plurónico al 0,05% (66 µl). Se añadieron 3,5 µl de cada placa que contenía un compuesto de la invención, y se incubaron con las células durante el experimento de IonWorks Quattro™. La dilución de ensayo final era 200 y las concentraciones de compuestos finales estaban en el intervalo de 50 µM a 50 nM.

Análisis de datos

Los registros se analizaron y filtraron usando tanto la resistencia de sello (>20 MΩ) como la amplitud de la corriente máxima (>500 pA en el paso de voltaje de 40 mV) en ausencia de compuestos para eliminar las células no adecuadas del posterior análisis. Se usaron comparaciones por pares entre las adiciones pre- y post-fármaco medidas para el paso de voltaje -15 mV para determinar el efecto de modulación positiva de cada compuesto. Los datos se normalizaron respecto al efecto máximo del compuesto de referencia (50 microM de *N*-ciclohexil-*N*-[(7,8-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil)metil]-*N*-fenilurea) y respecto al efecto de un control de vehículo (DMSO al 0,5%). Los datos normalizados se analizaron usando el software ActivityBase. La concentración de compuesto requerida para incrementar las corrientes un 50% (pCE50) se determinó ajustando los datos de respuesta a la concentración usando una función logística de cuatro parámetros en ActivityBase. La *N*-ciclohexil-*N*-[(7,8-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil)metil]-*N*-fenilurea se obtuvo de ASINEX (número de registro: 552311-06-5).

Todos los compuestos de Ejemplo se ensayaron en el ensayo anterior y se demostró potenciación de las corrientes de célula entera de Kv3.1 o Kv3.2 o Kv3.1 y Kv3.3.2 (en la presente memoria "Kv3.1 y/o Kv3.2") de, como media, al menos 20% de la observada con 50microM de *N*-ciclohexil-*N*-[(7,8-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil)metil]-*N*-fenilurea. Por lo tanto, en los ensayos de células recombinantes del Ejemplo x, todos los Ejemplos actúan como moduladores positivos. Tal y como se usa en la presente memoria, un modulador positivo de Kv3.1 y/o Kv3.2 es un compuesto que se ha mostrado que produce al menos 20% de potenciación de las corrientes de célula entera mediadas por canales Kv3.1 humanos y/o Kv3.2 humanos expresados de forma recombinante en células de mamífero, determinado usando los ensayos descritos en el Ejemplo 89 (Ensayos Biológicos).

Un análisis secundario de los datos de los ensayos descritos en el Ejemplo 89, investiga el efecto de los compuestos en la velocidad de elevación de la corriente desde el inicio de los pulsos de voltaje despolarizantes. La magnitud del efecto de un compuesto se puede determinar a partir de la constante de tiempo (Tau_{act}) obtenida a partir de un ajuste no lineal, usando la ecuación dada a continuación, de la elevación en las corrientes de Kv3.1 o Kv3.2 después del inicio del pulso de voltaje despolarizante.

$$Y = (Y_0 - Y_{max}) * \exp(-K*X) + Y_{max}$$

en la que:

Y0 es el valor de la corriente al inicio del pulso de voltaje despolarizante;

Ymáx es la corriente plató;

K es la constante de velocidad, y Tau_{act} es la constante de tiempo de activación, que es el recíproco de K.

5 Igualmente, también se puede investigar el efecto de los compuestos sobre el tiempo que tardan las corrientes de Kv3.1 y Kv3.2 en decaer hasta el cierre de los canales al final de los pulsos de voltaje despolarizantes. En este último caso, la magnitud del efecto de un compuesto en el cierre de los canales se puede determinar a partir de la constante de tiempo (Tau_{desact}) de un ajuste no lineal del decaimiento de la corriente ("corriente de cola") inmediatamente después del final del pulso de voltaje despolarizante.

10 Se ha determinado la constante de tiempo para la activación (Tau_{act}) para varios de los compuestos de los Ejemplos. La Figura 1 muestra los datos para dos compuestos de la invención. La Tabla 1 proporciona los datos de Tau_{act} para todos los Ejemplos analizados de esta forma.

15 La Figura 1a muestra corrientes de hKv3.2 registradas usando el ensayo descrito en el Ejemplo 89. Los datos mostrados son las corrientes individuales a lo largo del periodo del paso de voltaje despolarizante a -15 mV registradas de 4 células diferentes en dos concentraciones del compuesto (Ejemplo 19). Los datos se ajustan por una sola curva exponencial (líneas negras) usando el procedimiento de ajuste de Prism versión 5 (Graphpad Software Inc).

20 La Figura 1b muestra corrientes de hKv3.2 registradas usando el ensayo descrito en el Ejemplo 89. Los datos mostrados son las corrientes individuales a lo largo del periodo del paso de voltaje despolarizante a -15 mV registradas de 2 células diferentes en dos concentraciones del compuesto del Ejemplo 71. Los datos se ajustan por una sola curva exponencial (líneas negras) usando el procedimiento de ajuste de Prism versión 5 (Graphpad Software Inc).

Tabla 1: Resumen de los datos de hKv3.2 del análisis del tiempo de activación (Tau_{act}). Para permitir la comparación entre compuestos, la concentración de compuesto elegida era la que producía una corriente similar (~0,3 nA) al final del pulso de voltaje, con la excepción del vehículo, donde las corrientes máximas eran <0,1 nA.

| Ejemplo | Concentración (µM) | Tau_{act} medio (ms) | Desviación estándar | Número de experimentos |
|----------|--------------------|------------------------|---------------------|------------------------|
| Vehículo | - | 7,1 | 1,7 | 6 (células) |
| 19 | 6,25 | 9,9 | 2,2 | 5 |
| 30 | 12,5 | 7,3 | 1,8 | 4 |
| 87 | 0,2 | 50,1 | 7,5 | 5 |
| 88 | 0,4 | 19,3 | 1,0 | 4 |
| 71 | 0,2 | 23,0 | 6,2 | 4 |
| 77 | 0,8 | 9,2 | 2,3 | 2 |
| 70 | 3,1 | 13,0 | 2,3 | 2 |
| 76 | 3,1 | 7,6 | 1,9 | 2 |
| 78 | 3,1 | 8,2 | 2,0 | 2 |
| 82 | 3,1 | 10,4 | 2,8 | 2 |
| 80 | 3,1 | 9,7 | 1,0 | 2 |

25

Como puede observarse de la Tabla 1, los Ejemplos 87, 88 y 71 incrementan de forma marcada el valor de τ_{act} . Mientras, los demás compuestos analizados no tuvieron un efecto marcado en τ_{act} comparado con el control de vehículo (DMSO al 0,5%).

5 Los canales Kv3.1 y Kv3.2 deben activarse y desactivarse muy rápidamente con el fin de permitir que todas las neuronas disparen potenciales de acción a frecuencia alta (Rudy y McBain, 2001, Trends in Neurosciences 24, 517-526). La ralentización de la activación retrasará el inicio de la repolarización del potencial de acción; la ralentización de la desactivación dará lugar a corrientes de hiperpolarización que reducen la excitabilidad de la neurona y retrasan el tiempo antes de que la neurona pueda disparar otro potencial de acción. Conjuntamente, estos dos efectos de
10 ralentización darán lugar a una reducción en lugar de una facilitación de la capacidad de las neuronas para disparar a altas frecuencias. Así, los compuestos que tienen este efecto de ralentización en los canales Kv3.1 y/o Kv3.2 se comportarán efectivamente como moduladores negativos de los canales, dando lugar a una ralentización del disparo neuronal. Este último efecto puede observarse a partir de registros hechos de interneuronas "de disparo rápido" en la corteza del cerebro de rata, usando técnicas electrofisiológicas, *in vitro* (Figura 2).

15 La Figura 2 muestra registros hechos de interneuronas identificadas de "disparo rápido" en la corteza somatosensorial del ratón. Las neuronas son inducidas a disparar a altas frecuencias por trenes de pulsos de corrientes despolarizantes de alta frecuencia a 100, 200 y 300Hz. Se determina la capacidad de la neurona para disparar un potencial de acción en cada pulso. Una probabilidad de potencial de acción de 1 en el eje y de la gráfica indica que es generado un potencial de acción por la neurona en cada uno de los pulsos de corriente despolarizante. En ausencia de fármaco (círculos negros, n=9) las neuronas mantenían una probabilidad de potencial de acción de 1
20 hasta 300 Hz. Sin embargo, en presencia del Ejemplo 87 (1microM; círculos blancos, n=6), las neuronas no eran capaces de seguir trenes a la frecuencia más alta. * $p < 0,05$, ANOVA para mediciones repetidas.

Por lo tanto, aunque todos los Ejemplos identificados en la presente memoria actúan como moduladores positivos en el ensayo de células recombinantes del Ejemplo 89, aquellos compuestos que incrementan notablemente el valor del τ_{act} reducen la capacidad de las neuronas en los tejidos nativos para disparar a velocidades altas, y como
25 resultado actúan como moduladores negativos.

Los compuestos que actúan como moduladores positivos incluyen los Ejemplos 19, 30, 77, 70, 76, 78, 82 y 80

Los compuestos que actúan como moduladores negativos incluyen los Ejemplos 87, 88, y 71.

30 En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto que potencia el Kv3, que está asociado con un valor de tau medio que no es mayor que 2 desviaciones estándar mayor que el valor medio obtenido en presencia del vehículo (DMSO al 0,5%), para usar en el tratamiento de trastornos donde es beneficiosa la modulación positiva de la función de los canales Kv3.1 y/o Kv3.2, incluyendo esquizofrenia, trastorno bipolar, trastornos auditivos, trastornos del sueño, trastornos relacionados con sustancias y epilepsia.

35 En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto que potencia el Kv3 que está asociado con un valor de tau medio que es mayor que 2 desviaciones estándar mayor que el valor medio obtenido en presencia del vehículo (DMSO al 0,5%), para uso en el tratamiento de trastornos donde es beneficiosa la inhibición de la función de los canales Kv3.1 y/o Kv3.2, incluyendo hiperacusia, síndrome del cromosoma X frágil, y autismo.

Experimentos preclínicos

40 Todos los estudios *in vivo* se llevaron a cabo en cumplimiento de Licencias de Proyecto de acuerdo con la ley italiana (art. 7, Decreto Legislativo nº 116, 27 de enero de 1992), que reconoce la Directiva Europea 86/609/EEC, y la política de la empresa GlaxoSmithKline en el cuidado y uso de animales de laboratorio y los códigos de práctica relacionados.

En los estudios siguientes, el Compuesto 19 es el compuesto del Ejemplo 19.

Ejemplo 90

45 Evaluación de los efectos de los compuestos en el disparo de interneuronas en la corteza somatosensorial de ratones, *in vitro*

Animales

50 Se adquirieron ratones transgénicos [CB6-Tg (Gad1-EGFP) G42Zjh/J] en The Jackson Laboratory (Maine, EE.UU.). Estos ratones expresan selectivamente la proteína verde fluorescente potenciada (EGFP) en la subclase de interneuronas en cesta que expresan la proteína parvalbúmina (Pv) ligadora de calcio. No se ha descrito la expresión de la EGFP en otras clases de interneuronas positivas para la somatostatina (SOM), colecistoquinina (CCK), calretinina (CR), y VIP. Por lo tanto, estos ratones son útiles para la identificación del subconjunto de neuronas GABAérgicas que expresan Pv que expresan canales Kv3.1 y Kv3.2 y son capaces de disparar a frecuencia alta.

Preparación de los cortes

Los experimentos se llevaron a cabo en cortes de cerebro de 250 μm de grosor que contenían la corteza somatosensorial. Brevemente, los cerebros se retiraron de ratones de 25-35 días de edad Gad1-EGFP profundamente anestesiados (isoflurano). Se hicieron cortes usando una microcortadora DTK 1000 (DSK, Japón) en la siguiente disolución (en mM): KCl (2,5), CaCl_2 (0,1), NaH_2PO_4 (1,2), MgCl_2 (5), NaHCO_3 (26), sacarosa (189) y glucosa (10), mantenida a 2-6°C y pasando gases 95% de O_2 -5% de CO_2 . Después de cortar, los cortes se dejaron equilibrar en una cámara de recuperación durante al menos una hora en un líquido cefalorraquídeo artificial (LCRA) que contenía (en mM): NaCl (120), KCl (2,5), CaCl_2 (2), NaH_2PO_4 (2,5), MgCl_2 (1,5), NaHCO_3 (26), y glucosa (10), a temperatura ambiente y saturado con 95% de O_2 -5% de CO_2 .

10 Registros electrofisiológicos

Para los registros electrofisiológicos, se transfirió un corte a una cámara de sumersión montada en la platina de un microscopio vertical (Axioskop, Carl Zeiss, Alemania) y se superfundió con LCRA oxigenado. La visualización de las neuronas en los cortes se llevó a cabo con un objetivo 40x usando un microscopio de vídeo de contraste de interferencia diferencial de infrarrojos (IR-DIC) (Hamamatsu C5985, Hamamatsu City, Japón). Las interneuronas positivas para la parvalbúmina se identificaron iluminando la preparación con una lámpara fluorescente con un filtro para GFP y cambiando entre microscopio de fluorescencia y vídeo de IR-DIC. Se registraron solo las neuronas positivas para la GFP. Los registros de células enteras se hicieron usando pipetas de patch de vidrio de borosilicato que se extraen usando un extractor de electrodos Sutter P-97 y cargadas con una disolución interna que contenía (en mM): gluconato K (125), EGTA (10), HEPES (10), MgCl_2 (1), KCl (10) y MgATP (2); pH 7,3 ajustado con KOH. Cuando se cargaron con esta disolución interna, los electrodos patch tenían una resistencia en la punta de 4-7 M Ω . Los registros se llevaron a cabo a temperatura ambiente (20-22°C) usando un amplificador Multiclamp 700B (Axon Instruments, Foster City, CA, EE.UU.). Los protocolos de instrucciones de corrientes (indicados más adelante) y la adquisición de datos se llevaron a cabo usando el software pClamp 10.0 y un interfaz Digidata 1320A (Axon Instruments, Foster City, CA, EE.UU.). Los transitorios capacitivos se neutralizaron y se siguieron de forma continua la resistencia serie a lo largo del experimento. Si cambiaba > 20% la célula era descartada. Los datos se filtraron a 3 kHz y se probaron a 10 kHz.

Fármacos

Los compuestos de la invención se disolvieron en DMSO (100%), el tetraetilamonio (TEA) y tetrodotoxina (TTX), (ambos de Sigma, Italia) se disolvieron en agua destilada y se almacenaron a -20°C hasta su uso. Los fármacos se diluyeron a la concentración final el día del experimento. La concentración final más alta de DMSO usada era 0,1%.

Procedimiento experimental

La actividad de disparo de las interneuronas registradas se evaluó aplicando pasos de corriente largos con diferentes intensidades. Por lo tanto, después de la formación de un gigasello, el amplificador se cambió a modo de corriente de pinzamiento, permitiendo que la neurona alcanzara su potencial de membrana en reposo. Después se inyectó una corriente negativa en la célula con el fin de obtener un potencial de reposo cercano a -80 mV. A partir de este estado, se aplicaron inyecciones de corriente por pasos (incrementos de 50 pA, 600 ms) para producir los potenciales de acción. Este protocolo se repitió al menos 2 veces para cada célula.

Se llevó a cabo la compensación puente-equilibrio y se siguió continuamente el valor de R_m a lo largo del experimento.

40 Aplicación de fármaco

Los cortes se incubaron en la cámara de recuperación durante al menos 1 hora en presencia de vehículo (DMSO al 0,1%), TEA (0,5 mM) + 0,1% de DMSO, o TEA (0,5 mM) + Ejemplo 19 (1 ó 10 μM). Después de transferir un corte a la cámara de registro, se mantuvo el mismo estado del fármaco por superfusión de los fármacos apropiados en el LCRA circulante.

45 Adquisición y análisis de datos

Los datos no procesados se adquirieron usando Clampex 10.0 (Molecular Devices, EE.UU.). Los datos se analizaron usando el software Clampfit 10.0 (Molecular Devices, EE.UU.). La frecuencia del disparo de potencial de acción (expresada en Hz) en respuesta a inyecciones de pasos de corriente, se calculó a partir del número de potenciales de acción detectados a lo largo del paso de corriente de 600 ms. Los valores de frecuencia obtenidos en cada paso de corriente en las mismas condiciones experimentales y en la misma célula se promediaron. Puesto que el umbral para producir potenciales de acción difería de una célula a otra, la intensidad del paso de corriente se expresó como pA del umbral de corriente para la generación de potencial de acción, en lugar de en valores absolutos.

Para cada potencial de acción se calculó la semianchura del potencial de acción usando Clampfit. Los valores del 2°-5° o los últimos diez potenciales de acción producidos por un paso de corriente no saturante (típicamente 100-150 pA desde el umbral) se promediaron para cada una de las condiciones experimentales en cada célula analizada.

Análisis estadístico

Las diferencias estadísticas entre el efecto de los tratamientos en la frecuencia del disparo de acción se evaluaron usando un ANOVA de doble vía para mediciones repetidas y, si es necesario usando comparaciones planeadas a posteriori (las diferencias se consideraron significativas cuando $p < 0,05$). El efecto del tratamiento con el fármaco en la semianchura del potencial de acción y en su primera amplitud derivada se evaluó usando un ANOVA. Todos los análisis estadísticos se realizaron usando el software Statistica (StatSoft versión 8). Cuando era apropiado, los resultados se dieron como la media \pm EEM.

Criterios para la inclusión/exclusión de datos

Los criterios usados para incluir o excluir una célula del análisis se basaron en las condiciones de corriente-pinzamiento precisas y la estabilidad del registro a lo largo del experimento. La evaluación en línea permitía la exclusión de una célula cuando los valores de R_s y/o R_m cambiaban en $> 20\%$.

Resultados

Las interneuronas registradas de cortes incubados con TEA 0,5 mM disparaban a una frecuencia máxima menor en respuesta a pasos de corrientes comparadas con neuronas registradas de los cortes de control (Figura X). Este efecto se invertía de forma significativa en los cortes incubados con TEA (0,5 mM) más el Ejemplo 19 a 1 μ M ó 10 μ M (ANOVA de una vía para mediciones repetidas, $* p < 0,05$ con respecto a la TEA sola).

Figura 3. La frecuencia de los potenciales de acción registrada de interneuronas positivas para parvalbúmina en la corteza somatosensorial del ratón, producidos por pasos de corrientes despolarizantes (duración de 600 ms e incremento Δ de 50 pA) después de al menos 1 hora con vehículo (DMSO al 0,1%; círculos negros, $n=6$), TEA (0,5 mM) + 0,1% de DMSO (círculos blancos, $n=7$), TEA (0,5 mM) + Ejemplo 19 (1 μ M; triángulos negros, $n=9$), o TEA (0,5 mM) + Ejemplo 19 (10 μ M; triángulos blancos, $n=5$). $* p < 0,05$; ANOVA de una vía para mediciones repetidas.

Además, la semianchura del potencial de acción era significativamente mayor en células registradas de cortes incubados con TEA (0,5 mM) comparados con cortes control (DMSO al 0,1%) (Figura Y). En los cortes incubados con TEA (0,5 mM) más Ejemplo 19 a 1 μ M ó 10 μ M, la semianchura del potencial de acción medio disminuía significativamente un 24% y 36%, respectivamente, comparado con los cortes incubados con TEA (0,5 mM) solo (ANOVA y ensayo de Dunnett, $* p < 0,05$, $n=9$; $** p < 0,01$, $n=5$, respectivamente).

Figura 4. La semianchura de los potenciales de acción producidos a partir de interneuronas positivas para parvalbúmina en la corteza somatosensorial de ratón. Antes de los registros, los cortes se incubaron durante al menos 1 hora con vehículo (Control; DMSO al 0,1%, $n=6$), TEA (0,5 mM) + 0,1% de DMSO ($n=7$), TEA (0,5 mM) + Ejemplo 19 (1 μ M; $n=9$), o TEA (0,5 mM) + EJEMPLO 19 (10 μ M; $n=5$). $* p < 0,05$; $** p < 0,01$, $*** p < 0,001$, ANOVA seguido de ensayo de Dunnett.

Estos resultados demuestran la capacidad de los compuestos de la invención para modular el comportamiento de interneuronas de disparo rápido en el cerebro de ratón de una manera consistente con la modulación positiva de los canales Kv3. La capacidad de aumentar la función de Kv3 en áreas cerebrales corticales también es consistente con el potencial de estos compuestos para tratar esquizofrenia, trastorno bipolar, y epilepsia.

Ejemplo 91

Evaluación de los efectos de los compuestos en las corrientes de potasio registradas de neuronas en el núcleo medial del cuerpo trapezoide en ratones, *in vitro*

Animales

Se usaron ratones CBA/Ca macho (de 12 - 16 días de edad) en estos experimentos (de acuerdo con el Acta de procedimientos científicos con animales de Reino Unido, 1986). Los cortes de cerebro que contenían el núcleo medial del cuerpo trapezoide (MNTB) se prepararon como se ha descrito previamente (Brew y Forsythe, 2005).

Fármacos

Los productos químicos y reactivos se adquirieron en Sigma, (Poole, Reino Unido) salvo que se indique otra cosa. El EJEMPLO 19 se disolvió en DMSO y se diluyó en LCRA hasta la concentración requerida.

Registro electrofisiológico

Los registros de neuronas del MNTB identificadas se llevaron a cabo como se ha descrito previamente (Brew y Forsythe, 2005). Los cortes se pusieron en una cámara de superfusión en una platina de microscopio invertido y se perfundieron continuamente con LCRA gasificado (95% de O_2 -5% de CO_2) a una velocidad de 1 mL.min⁻¹ a temperatura ambiente. Los registros de célula entera se hicieron de neuronas de MNTB identificadas visualmente usando un amplificador Axopatch 700B (Molecular Devices, Union City, CA, EE.UU.). La disolución de patch contenía (en mM) gluconato de potasio (97,5), KCl (32,5), Hepes (40), EGTA (5), $MgCl_2$ (1), Na_2 fosfocreatina (5), pH

7,2 con KOH. Las pipetas tenían resistencias de 3-5 MΩ y las resistencias serie eran 6-10 MΩ (compensadas por 70%, 10 μs de retraso). La resistencia de acceso se siguió con frecuencia y se descartó el registro si los aumentos eran mayores que 2 MΩ.

- 5 Una vez obtenida una configuración de célula entera, las células se mantuvieron a -60 mV antes de la aplicación de los protocolos de voltaje como sigue: las células se pasaron del potencial de mantenimiento a -90 durante 700 ms y se pasaron a -40mV durante 25 ms y después se aplicó un pulso de voltaje a un intervalo de voltajes de -100 a +40 mV (incrementos de 10 mV) durante 220 ms antes de volver al potencial de mantenimiento. Después de completar este protocolo, se añadió TEA (1 mM) al medio de superfusión. Después de 5 minutos, se llevó a cabo un segundo conjunto de registros usando el mismo protocolo de voltajes. Después de esto, se añadió el Compuesto 19 (10 microM) al LCRA, en presencia continua de TEA (1 mM), y después de otros 5 minutos, se hizo un conjunto final de registros con el protocolo de voltaje.

Análisis estadístico

Las corrientes producidas por el paso de voltaje a +40 mV se compararon entre los tratamientos con fármaco para cada una de las células usando una prueba t para datos no pareados.

15 Resultados

La TEA (1 mM) redujo significativamente la amplitud de las corrientes de potasio activadas por alto voltaje, de salida, producidas por pasos de voltaje a +40 mV (Figura 5). Este efecto se invirtió por la aplicación posterior del EJEMPLO 19 (10 microM).

- 20 Figura 5. Corrientes de potasio activadas por alto voltaje registradas de neuronas MNTB identificadas visualmente en el ratón, in vitro. Los datos mostrados son la media (+/- d.e.) de la amplitud de corriente producida por pasos de voltaje a +40 mV en diferentes condiciones de fármacos. TEA (1 mM), TEA (1 mM) + EJEMPLO 19 (10 microM). El análisis estadístico se llevó a cabo usando una prueba t para datos no pareados.

- 25 Estos datos indican que los compuestos de la invención pueden modular corrientes de potasio activadas por alto voltaje (que se presume que está mediado por canales Kv3.1; Brew y Forsythe, 2005) en neuronas del MNTB, una región del tronco cerebral que procesa la información auditiva. Este resultado apoya la utilidad de los compuestos de la invención para el tratamiento de trastornos auditivos.

Ejemplo 92

Modelo de convulsiones por electrochoque en ratas

Preparación experimental

- 30 Las ratas CD macho (85-130 g) fueron proporcionadas por Charles River, Italia. Los animales se albergaron en grupo con acceso libre a alimento (alimento para roedores estándar) y agua con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h (las luces se encienden a las 06:00 h). En todos los casos se dejó un periodo de al menos 5 días entre la llegada a GSK y el estudio.

Protocolo Experimental

- 35 Se administró a los animales un compuesto de ensayo con la dosis, por la vía y tiempo de pretratamiento apropiados y se devolvieron a sus jaulas. El ensayo se hizo en una sala separada de la usada para albergarlos. El ensayo implicaba determinar el umbral para las convulsiones extensoras tónicas de las patas traseras usando un estimulador Hugo Sachs Elektronik que suministra una corriente constante de 0,3 segundos de duración, 50 Hz, forma de onda sinusoidal, completamente ajustable entre 1 y 300 mA. Los estímulos se suministraron mediante electrodos corneales (Stean TO, Atkins AR, Heidbreder CA, Quinn LP, Trail BK, Upton N. (2005) Br J Pharmacol, 144(5):628-35). El umbral de convulsiones se determinó usando el método de "arriba y abajo" de Kimball et al. (1957) (Kimball AW, Burnett WT Jr, Doherty DG. (1957) Radiat Res. 7(1):1-12). El primer animal ensayado en cada grupo se estimuló con una corriente que se podía esperar que fuera cercana al umbral para la inducción de una convulsión. Si no se inducía una convulsión tónica, entonces el siguiente animal del grupo recibía un estímulo 5 mA mayor. Si se inducía una convulsión tónica, entonces el siguiente animal recibía un estímulo 5 mA menor. Esto se repite para todos los animales dentro del grupo de control (vehículo). En el caso de grupos tratados con un compuesto de ensayo, se usaron pasos de 5 a 10 mA. Al final del estudio, se tomaron muestras de sangre para el análisis de las concentraciones de fármaco en este compartimento (n=4/grupo).

Fármacos y materiales

- 50 Todas las dosis se calcularon como base. Se suspendió valproato de sodio en Methocell al 1% (p/v) y se administró por vía oral (p.o.) a 5 mL/kg 1 hora antes del ensayo. El compuesto 19 se disolvió en DMSO y después se suspendió en Methocell al 1% (p/v) a una concentración final en DMSO de 5% (v/v). Después se administró el compuesto 19 vía p.o. a 5 mL/kg 2 horas antes del ensayo.

Análisis de datos

La inducción de convulsiones se mide como un efecto de todo o nada puntuado como presente (+) o ausente (0) para cada animal. Los datos para cada grupo de tratamiento se registraron como el número de + y de 0 en cada nivel de corriente usado y esta información después se usó para calcular el valor de CC50 (corriente requerida para que 50% de los animales muestren comportamiento de convulsiones) + error estándar de la media, según el método de Kimball et al. (1957). Los efectos de los fármacos se calcularon como el % de cambio de la CC50. Las diferencias significativas entre animales tratados con fármaco y grupos tratados con el vehículo apropiado, se evaluaron según los métodos de Litchfield y Wilcoxon (1949).

Resultados

- 10 El tratamiento previo con el Compuesto 19 se asoció con un aumento significativo del umbral de convulsiones a ambas dosis ensayadas: A la dosis de 30 mg/kg p.o., el Compuesto 19 producía un aumento de 91% del umbral de convulsiones, mientras que a la dosis de 60 mg/kg p.o., el aumento del umbral de convulsiones era +218%. El aumento producido por la dosis mayor del Compuesto 19 era similar al aumento producido por el control positivo, el valproato de sodio 300 mg/kg p.o. (+ 258%).
- 15 Las concentraciones en la sangre del Compuesto 19 medidas en animales satélite 2 horas después de la administración de la dosis eran 5,3 y 9,1 µg/mL después de dosis de 30 y 60 mg/kg p.o., respectivamente. Estas concentraciones son equivalentes a las concentraciones no unidas en la sangre de 1,3 y 2,2 µM, respectivamente, y por lo tanto están de acuerdo con las concentraciones del Compuesto 19 que producen un aumento significativo en las corrientes mediadas por Kv3 observadas en el ensayo de electrofisiología de Kv3 humano recombinante in vitro,
- 20 descrito antes.

Conclusiones

Estos resultados sugieren que el Compuesto 19 tiene eficacia anticonvulsiva, y que este efecto es probable que esté mediado por la modulación positiva de los canales de potasio Kv3.

Ejemplo 93

- 25 Hiperactividad inducida por psicoestimulantes en ratones

Preparación experimental

Los ratones macho CD-1 (25-35 g) fueron proporcionados por Charles River, Italia. Los animales se albergaron en grupo con acceso libre a alimento (alimento para roedores estándar) y agua con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h (las luces se encienden a las 06:00 h). En todos los casos se dejó un periodo de al menos 5 días entre la llegada a GSK y el estudio.

Protocolo Experimental

Se administró a los animales un compuesto de ensayo con la dosis, por la vía y tiempo de pretratamiento apropiados y se devolvieron a sus jaulas. El ensayo se hizo en una sala separada de la usada para albergarlos. Los ratones se trataron por vía oral (p.o.) con el compuesto de ensayo y se pusieron individualmente en una caja de Perspex (longitud 20,5 cm, anchura 20,5 cm, altura 34 cm) cubierta con una tapa perforada. Se colocaron sensores de seguimiento por infrarrojos alrededor de las paredes del perímetro (sensores horizontales). Se colocaron dos sensores adicionales 2,5 cm por encima del suelo en lados opuestos (sensores verticales). Los datos se recogieron y analizaron usando un sistema VersaMax System (Accuscan Instruments Inc., Columbus, OH) que a su vez transfería la información a un ordenador. Después de 30 min de habituación, los ratones se trataron con anfetamina administrada por vía intraperitoneal (i.p.) a 2 mg/kg a 10 mL/kg, y posteriormente se evaluó la actividad locomotora en el campo de ensayo a lo largo de otros 60 minutos. La actividad locomotora se determinó como la distancia total (cm) recorrida por cada ratón en el campo de ensayo en el periodo de ensayo de 60 minutos.

Fármacos y materiales

45 Todas las dosis se calcularon como base. La clozapina se disolvió en agua destilada y se administraron 3 mg/kg vía intraperitoneal (i.p.) a 10 mL/kg. El compuesto 19 (10, 30 ó 60 mg/kg) o vehículo (HPMC al 0,5% p/v, Tween80 al 0,1% v/v en agua) se administraron p.o. a 10 mL/kg. Tanto la clozapina como el Compuesto 19 se administraron inmediatamente antes poniendo el animal en el campo de ensayo (30 minutos antes de la administración de anfetamina).

Resultados

50 La anfetamina sola producía un aumento grande y significativo de la distancia total recorrida. Una dosis de 30 mg/kg p.o. del Compuesto 19 reducía significativamente el aumento de la distancia total recorrida producido por la anfetamina. Una dosis mayor, de 60 mg/kg p.o. del Compuesto 19, reducía más el aumento de la actividad

locomotora inducido por la anfetamina de una forma similar al control positivo, la clozapina (3 mg/kg i.p.). Los datos se resumen en la Tabla 1.

5 Tabla 1: Efectos del Compuesto 19 en la hiperlocomoción inducida por anfetamina en el ratón. El Compuesto 19 se administró p.o. 30 minutos antes de la anfetamina (2 mg/kg i.p.). La clozapina se administró i.p. 30 minutos antes de la anfetamina (2 mg/kg i.p.). La distancia total se evaluó a lo largo de 60 minutos empezando inmediatamente después de la administración de anfetamina. Los datos se expresan como media \pm eem. Los datos se sometieron a un análisis de varianza de una vía (ANOVA) seguido de ensayo de Dunnett (** = $p < 0,01$ frente a tratamiento solo con anfetamina).

| Tratamiento | Distancia total recorrida (cm) |
|-------------------------------------|--------------------------------|
| Vehículo | 1.049 \pm 522** |
| Anfetamina (AMPH) 2,0 mg/kg | 16.304 \pm 3.309 |
| AMPH 2mg/kg + Compuesto 19 10 mg/kg | 15.267 \pm 3.166 |
| AMPH 2mg/kg + Compuesto 19 30 mg/kg | 5.790 \pm 1.436** |
| AMPH 2mg/kg + Compuesto 19 60 mg/kg | 1.494 \pm 378** |
| AMPH 2 mg/kg + Clozapina 3 mg/kg | 932 \pm 362** |

10 Conclusiones

Estos resultados muestran que el Compuesto 19, a dosis similares a las que muestran eficacia anticonvulsiva, es capaz de prevenir la hiperactividad inducida por el psicoestimulante, anfetamina. El Compuesto 19 y otros compuestos que modulan de forma positiva los canales Kv3.1 y/o Kv3.2 pueden ser así útiles en el tratamiento de trastornos asociados con hiperactividad, tales como manía bipolar, o disrupción del sistema de la dopamina, tal como puede ocurrir en la dependencia de drogas, trastornos de déficit de atención con hiperactividad (ADHD), o esquizofrenia.

Ejemplo 94

Comportamiento del tití común

20 Los efectos ansiolíticos centrales de un compuesto de ensayo pueden evaluarse a partir de la capacidad del compuesto de reducir las posturas defensivas características de títes en respuesta a una estrategia amenazante por un ser humano. El ensayo también puede usarse para evaluar los efectos sedantes o hipnóticos de un compuesto de ensayo a partir de su capacidad de reducir el número de saltos hechos por los animales. El estudio se basó en el método descrito en Costall, B. et al (1988) Br. J. Pharmac. 95 p475P. Se usaron en el estudio títes comunes macho y hembra criados en el laboratorio (GSK SpA, Italia) con más de 2 años de edad, que pesaban 300-500 g. Los animales se pusieron en jaulas en parejas, en una habitación de estabulación mantenida a $25 \pm 1^\circ\text{C}$, 60% de humedad, y un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (las luces se encienden a las 06:00, con 30 minutos de amanecer y atardecer simulados). Se implicó en el ensayo a los dos animales en cada pareja, y se llevó a cabo con los animales en su jaula.

30 Como puede haber variabilidad en la respuesta de comportamiento entre diferentes títes, los animales "respondedores" se pre-seleccionaron para cumplir los criterios de línea base de al menos 10 posturas presentadas en el periodo de tiempo de 2 minutos después de la aproximación del operador humano.

Las posturas registradas en el ensayo fueron las descritas por Costall et al *supra*;

- Presentación genital ("Postura de la Cola"): la espalda del animal se vuelve hacia el observador con elevación de la cola para exponer la región genital;
- 35 - Marcaje por olor: el animal marca con olor las superficies de la jaula usando glándulas de olor circun-anales y circun-genitales;
- Mirada fija con ojos entrecerrados: el animal mira fijamente al observador con los mechones de las orejas aplanados y los ojos reducidos a "rendijas"

- Arco-piloerección: el animal se mueve alrededor de la jaula con la espalda arqueada back y piloerección de cuerpo completo, sin establecer contacto visual con el observador

5 El número de saltos desde la parte posterior de la jaula hacia la parte frontal de la jaula proporcionó un índice de la actividad locomotora, que podría usarse para evaluar el potencial de un efecto hipnótico, sedación, o estimulación locomotora producida por el compuesto de ensayo.

Fármacos y materiales

Una única dosis del Compuesto 19 (0,3, 1 ó 3mg/kg) o vehículo (HPMC al 0,5% (p/v), Tween80 al 0,1% (v/v) en agua) se administró oralmente (p.o.) 2 horas antes del ensayo (n=5 - 6 animales por grupo).

Resultados

10 El Compuesto 19 (1 y 3mg/kg p.o.) redujo significativamente el número de saltos hechos por los animales durante el periodo de ensayo de 2 minutos, sin ningún efecto en las posturas a ninguna dosis, indicativo de efecto sedante o hipnótico. Los datos se resumen en la Tabla 2.

15 Tabla 2: Efectos del Compuesto 19 en el comportamiento del tití. El Compuesto 19 se administró p.o. 2 horas antes del ensayo. Los datos se expresan como media ± eem. Los datos se sometieron a un análisis de varianza de una vía (ANOVA) seguido de ensayo de Dunnett, comparando cada dosis de compuesto con el tratamiento de vehículo relacionado (* = p<0,05 frente a los animales tratados con vehículo; ** = p<0,01 frente a los animales tratados con vehículo).

| Tratamiento | | Número de posturas | Números de Saltos |
|--------------|-----------|--------------------|-------------------|
| Vehículo | | 12,2 ± 0,3 | 22,3 ± 2,5 |
| Compuesto 19 | 0,3 mg/kg | 12,2 ± 1,03 | 21,3 ± 2,7 |
| Compuesto 19 | 1 mg/kg | 10,0 ± 1,2 | 15,3 ± 2,5* |
| Compuesto 19 | 3 mg/kg | 9,7 ± 1,1 | 11,5 ± 1,9** |

Conclusiones

20 Estos resultados sugieren que el Compuesto 19 tiene un perfil hipnótico o sedante en primates no humanos, e indica así que el Compuesto 19 y otros compuestos que modulan de forma positiva los canales Kv3.1 y/o Kv3.2 podrían ser útiles en el tratamiento de trastornos del sueño.

Ejemplo 95

Fármaco-electroencefalografía (fEEG) en el tití común

25 Animales y cirugía

30 Se usaron en este estudio titíes comunes (*Callithrix jacchus*) macho (con vasectomía) y hembras criados en el laboratorio con más de 2 años de edad, que pesaban 250-500 g. Los animales se pusieron en jaulas en parejas, en una habitación mantenida a 25 ± 1°C, 60% de humedad y un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (las luces se encienden a las 06:00, con 30 min de amanecer y atardecer simulados). Los animales recibían una dieta estándar y agua para beber a voluntad. Solo un animal de cada pareja estaba implicado en el ensayo, que se llevó a cabo con el animal situado en la jaula.

35 El efecto de los compuestos de la invención se evaluó usando registro telemétrico de la EEG cortical (ECoG). Se implanta un transmisor de telemetría de multicanal (DSI modelo TL11M2-F40-EET) de forma intraperitoneal usando técnicas quirúrgicas convencionales en titíes anestesiados. Los electrodos de registro se fijaron de forma permanente, con cemento dental, al cráneo directamente en contacto con la duramadre mediante dos agujeros taladrados en la región fronto-parietal. Después de cirugía, los animales se albergaron por parejas (uno de la pareja con implante y uno no operado) en sus jaulas con acceso a alimento y agua a voluntad. Los animales demostraron un repertorio de comportamientos normal inmediatamente después de recuperarse de la cirugía; sin embargo, el fEEG se evaluó al menos 3 semanas más tarde. Todos los estudios *in vivo* se llevaron a cabo de acuerdo con las
40 leyes italianas y conforme a los estándares éticos de GlaxoSmithkline.

Procedimiento experimental

5 Los animales se pusieron en las cajas nido en sus jaulas y se registraron las señales del EEG usando el software Dataquest ART durante un periodo de 5 min para cada tiempo de medición y se analizaron usando el software Spike2 (CED, Reino Unido). Se determinó la potencia espectral en cada banda de frecuencia para cada generación de 2 segundos durante el periodo de pretratamiento y se promediaron; de forma similar se determinó la potencia espectral en cada banda para generaciones de 2 segundos sucesivas de cada periodo de 5 min de registro después del tratamiento con vehículo o fármaco. El cambio en la potencia espectral absoluta, para cada una de las diferentes bandas (delta, theta, alfa y beta) se calculó fuera de línea.

10 Los tratamientos con fármacos se asignaron de acuerdo con un diseño cruzado completo: Todos los tratamientos se distribuyeron aleatoriamente entre animales, en sesiones experimentales separadas, cada animal recibió vehículo y cada dosis de fármaco, después de un periodo de lavado apropiado.

Seis animales se trataron por vía oral con el EJEMPLO 30 a las dosis de 0,3, 1 y 3 mg/kg (1 mL/kg) y las señales del EEG se registraron a los +15, 30, 60, 90, 120 y 180 minutos después del tratamiento. El EJEMPLO 30 se suspendió en disolución acuosa de captisol al 12,5% (p/v) que contenía Tween80 al 0,1% (p/v) y HPMC al 0,5% (p/v).

15 Análisis de datos

Se consideraron cuatro bandas de frecuencia diferentes: delta (1,50-6,00 Hz), theta (6,00-8,00 Hz), alfa (8,00-12,00 Hz) y beta (12,00-30,00 Hz). Los valores de la potencia espectral en cada banda en cada tiempo de medición primero se transformaron con el logaritmo y después se analizaron con un modelo de efecto mixto con el tiempo como el efecto fijo, el nivel base como covariable, y animal como término aleatorio. Los datos se resumen como la media de los cambios de porcentaje desde el valor de línea base y error estándar.

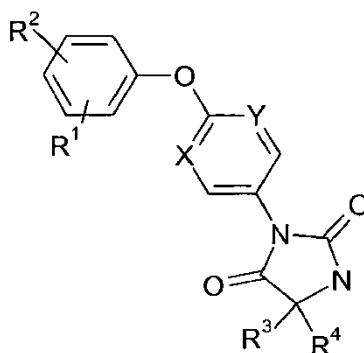
Resultados

25 Los cambios fármaco-EEG observados en estos estudios muestran que, comparado con el vehículo, el EJEMPLO 30 a la dosis más alta (3 mg/kg) inducía un incremento estadísticamente significativo de la potencia absoluta en la banda delta entre 30 y 120 minutos ($p < 0,05$) y un incremento estadísticamente significativo en la potencia de la banda theta a los 60 minutos ($p < 0,05$). A la dosis intermedia (1 mg/kg) el EJEMPLO 30 inducía un incremento ligeramente significativo ($p < 0,10$) en la potencia absoluta en la banda delta a los 30 minutos y una reducción significativa simultánea en la banda beta ($p < 0,05$). No se observaron efectos significativos en la banda alfa a ninguna de las dosis del EJEMPLO 30.

30 Estos resultados sugieren que los compuestos de la invención pueden tener un perfil semejante a antipsicótico, ya que puede observarse un patrón similar de cambios en EEG con agentes antipsicóticos en seres humanos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (Ia)



(Ia)

en la que:

- 5 R^1 es halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo-alquilo C_{1-4} , halo-alcoxi C_{1-4} , o ciano;
 R^2 es H, halo, ciano, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ; con la condición de que cuando R_2 es H, R_1 no está en la posición para;
 X es C o N;
 Y es C o N;
 R^3 es alquilo C_{1-4} ;
- 10 R^4 es H, deuterio, o alquilo C_{1-4} ; o R_3 y R_4 pueden fusionarse para formar un grupo espiro carbociclilo C_{3-4} ;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.
2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R^1 es halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo-alcoxi C_{1-4} o ciano y R^2 es H, halo, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ; con la condición de que cuando R_2 es H, R_1 no está en la posición para; o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.
- 15 3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2 en el que R^1 es halo, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ; o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.
4. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R^1 es alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , o halo-alcoxi C_{1-4} ; R^2 es H, ciano o alquilo; X es N, Y es N o C, R_3 es alquilo C_{1-4} , y R^4 es alquilo C_{1-4} o H; o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.
- 20 5. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 4 en el que R^1 es propilo, butilo, metoxi, propoxi, o trifluorometoxi; R^2 es H, ciano o metilo; X es N, Y es N o C, R^3 es etilo, y R^4 es metilo o H; o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.
6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo-alquilo C_{1-4} o halo-alcoxi C_{1-4} .
7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^2 es alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} .
8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^3 es metilo.
- 25 9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^4 es H o alquilo C_{1-4} .
10. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:
- (5R)-5-metil-3-{4-[(3-metilfenil)oxi]fenil}-2,4-imidazolidindiona;
 (5R)-5-metil-3-{4-[[3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil}-2,4-imidazolidindiona;
 (5R)-3-{4-[[3-(etiloxi)fenil]oxi]fenil}-5-metil-2,4-imidazolidindiona;
 30 (5R)-3-{4-[(3-cloro-5-fluorofenil)oxi]fenil}-5-metil-2,4-imidazolidindiona;
 (5R)-3-{4-[(3-cloro-4-fluorofenil)oxi]fenil}-5-metil-2,4-imidazolidindiona;
 (5S)-3-{4-[(3-cloro-4-fluorofenil)oxi]fenil}-5-metil-2,4-imidazolidindiona;

- (5R)-5-metil-3-(4-[[2-metil-5-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-5-metil-3-(4-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-5-metil-3-(6-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-5-metil-3-(6-[[3-((1-metiletil)oxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona;
- 5 (5R)-3-(6-[(2,5-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil)-5-metil-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-3-(6-[(2,3-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil)-5-metil-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-3-(6-[(2,6-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil)-5-metil-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-3-(6-[(2-etilfenil)oxi]-3-piridinil)-5-metil-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-5-metil-3-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona;
- 10 (5R)-5-metil-3-(6-[[2-metil-5-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-5-metil-3-(6-[[2-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-5-etil-3-(4-[[3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-5-etil-3-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona;
- (5S)-5-etil-3-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona;
- 15 (5R)-5-etil-3-(6-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona;
- 5,5-dimetil-3-(4-[[3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-2,4-imidazolidindiona;
- 3-(4-[[2,3-dimetilfenil]oxi]fenil)-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona;
- 3-(6-[(2-etilfenil)oxi]-3-piridinil)-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona;
- 3-(6-[(2,6-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil)-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona;
- 20 (5R)-5-(1-metiletil)-3-(4-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-5-metil-3-(2-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-5-pirimidinil)-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-5-etil-3-(2-[[3-(etiloxi)-4-metilfenil]oxi]-5-pirimidinil)-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-5-(1,1-dimetiletil)-3-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-5-etil-5-metil-3-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona;
- 25 7-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-5,7-diazaespiro[3.4]octano-6,8-diona;
- 6-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona;
- 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-2-(1-metiletil)benzonitrilo;
- 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-2-[(trifluorometil)oxi]benzonitrilo;
- 3-(6-[[4-fluoro-3-metilfenil]oxi]-3-piridinil)-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona;
- 30 3-(6-[[4-fluoro-2-metilfenil]oxi]-3-piridinil)-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona;
- 5,5-dimetil-3-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-5-(1-metiletil)-3-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona;
- 3-(6-[[2-(1,1-dimetiletil)fenil]oxi]-3-piridinil)-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona;
- 3-(2-[[2-(1,1-dimetiletil)fenil]oxi]-5-pirimidinil)-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona;
- 35 (5R)-5-etil-5-metil-3-(2-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-5-pirimidinil)-2,4-imidazolidindiona;
- (5R)-5-etil-3-(2-[[3-(etiloxi)-4-metilfenil]oxi]-5-pirimidinil)-5-metil-2,4-imidazolidindiona;
- 5,5-dimetil-3-(6-[[3-[(trifluorometil)oxi]fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona;

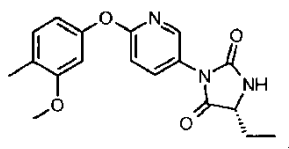
- 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-3-etilbenzotrilo;
 2-cloro-4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]benzotrilo;
 5,5-dimetil-3-[6-((4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil)oxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidindiona;
 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-2-(metiloxi)benzotrilo;
 5 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-3-metilbenzotrilo;
 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-3-(trifluorometil)benzotrilo;
 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-2-etilbenzotrilo;
 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-pirimidinil]oxi]-2-etilbenzotrilo;
 3-ciclopropil-4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]benzotrilo;
 10 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-3-(1,1-dimetiletil)benzotrilo;
 2-[(ciclopropilmetil)oxi]-4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]benzotrilo;
 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-2-(etiloxi)benzotrilo;
 2-ciclopropil-4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]benzotrilo;
 5,5-dimetil-3-[2-((4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil)oxi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidindiona;
 15 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-pirimidinil]oxi]-3-(1,1-dimetiletil)benzotrilo;
 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-2-[(1-metiletil)oxi]benzotrilo;
 4-((5-[(4*R*)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil)oxi)-2-[(1-metiletil)oxi]benzotrilo;
 3-ciclopropil-4-((5-[(4*R*)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil)oxi)benzotrilo;
 4-((5-[(4*R*)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil)oxi)-2-[(trifluorometil)oxi]benzotrilo;
 20 2-ciclopropil-4-((5-[(4*R*)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil)oxi)benzotrilo;
 (5*R*)-5-etil-5-metil-3-[2-((4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil)oxi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidindiona;
 3-(1,1-dimetiletil)-4-((5-[(4*R*)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-pirimidinil)oxi)benzotrilo;
 3-(1,1-dimetiletil)-4-((5-[(4*R*)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil)oxi)benzotrilo;
 4-[[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)fenil]oxi]-2-(metiloxi)benzotrilo;
 25 4-[[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)fenil]oxi]-2-(etiloxi)benzotrilo;
 4-((4-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]fenil)oxi)-2-(etiloxi)benzotrilo;
 3-ciclopropil-4-((5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil)oxi)benzotrilo;
 3-(1,1-dimetiletil)-4-((5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil)oxi)benzotrilo;
 4-((5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil)oxi)-2-(metiloxi)benzotrilo;
 30 4-((4-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]fenil)oxi)-2-(metiloxi)benzotrilo;
 2-[(ciclopropilmetil)oxi]-4-((5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil)oxi)benzotrilo;
 (5*R*)-5-etil-3-[6-((4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil)oxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidindiona;
 2-ciclopropil-4-((5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil)oxi)benzotrilo;
 4-((5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil)oxi)-2-(1-metiletil)benzotrilo;
 35 (5*R*)-5-etil-3-[2-((4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil)oxi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidindiona;
 4-((5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil)oxi)-2-[(1-metiletil)oxi]benzotrilo;
 4-((5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil)oxi)-3-metilbenzotrilo;

- 4-({5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)-2-[(trifluorometil)oxi]benzoniitrilo;
 3-etil-4-({5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-pirimidinil}oxi)benzoniitrilo;
 4-({5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-pirimidinil}oxi)-3-metilbenzoniitrilo;
 3-(1,1-dimetiletil)-4-({5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-pirimidinil}oxi)benzoniitrilo y
 5 4-({5-[(4*R*)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)-2-(1-metiletil)benzoniitrilo;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

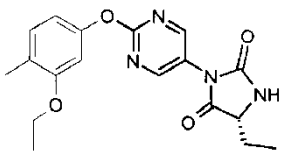
11. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- (5*R*)-5-etil-3-(6-{{4-metil-3-(metiloxi)fenil}oxi}-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona;
 (5*R*)-5-etil-5-metil-3-(6-{{4-metil-3-(metiloxi)fenil}oxi}-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona;
 10 4-({5-[(4*R*)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)-2-[(trifluorometil)oxi]benzoniitrilo;
 (5*R*)-5-etil-5-metil-3-[2-({4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidindiona;
 3-(1,1-dimetiletil)-4-({5-[(4*R*)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)benzoniitrilo;
 (5*R*)-5-etil-3-[6-({4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidindiona;
 4-({5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)-2-(1-metiletil)benzoniitrilo;
 15 (5*R*)-5-etil-3-[2-({4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidindiona;
 4-({5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)-2-[(1-metiletil)oxi]benzoniitrilo;
 4-({5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)-2-[(trifluorometil)oxi]benzoniitrilo;
 3-(1,1-dimetiletil)-4-({5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-pirimidinil}oxi)benzoniitrilo;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

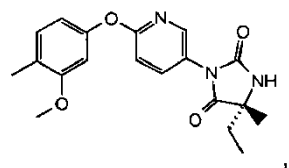
- 20 12. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en (5*R*)-5-etil-3-(6-{{4-metil-3-(metiloxi)fenil}oxi}-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona



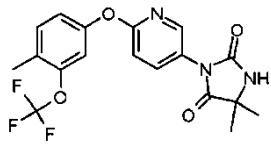
(5*R*)-5-etil-3-(2-{{3-(etiloxi)-4-metilfenil}oxi}-5-pirimidinil)-2,4-imidazolidindiona



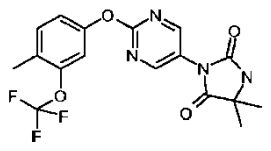
- 25 (5*R*)-5-etil-5-metil-3-(6-{{4-metil-3-(metiloxi)fenil}oxi}-3-piridinil)-2,4-imidazolidindiona



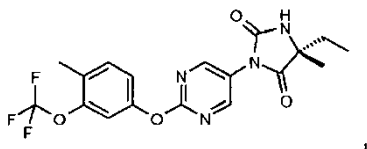
5,5-dimetil-3-[6-((4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil)oxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidindiona



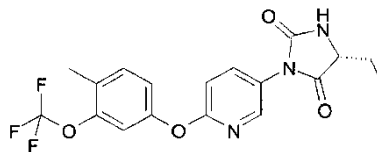
5,5-dimetil-3-[2-((4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil)oxi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidindiona



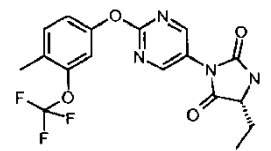
5 (5*R*)-5-etil-5-metil-3-[2-((4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil)oxi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidindiona



(5*R*)-5-etil-3-[6-((4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil)oxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidindiona



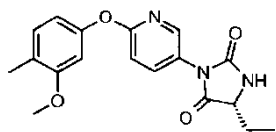
y (5*R*)-5-etil-3-[2-((4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil)oxi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidindiona



10

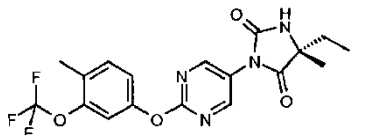
13. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que el compuesto es:

(5*R*)-5-etil-3-[6-((4-metil-3-(metiloxi)fenil)oxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidindiona



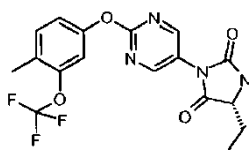
14. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que el compuesto es:

15 (5*R*)-5-etil-5-metil-3-[2-((4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil)oxi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidindiona



15. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que el compuesto es:

(5*R*)-5-etil-3-[2-((4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil)oxi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidindiona



16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica según la reivindicación 16, para uso en terapia.
18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica según la reivindicación 16, para uso para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en depresión y trastornos del estado de ánimo, trastornos auditivos, esquizofrenia, trastornos de abuso de sustancias, trastornos del sueño y epilepsia.
- 10 19. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en depresión y trastornos del estado de ánimo, trastornos auditivos, esquizofrenia, trastornos de abuso de sustancias, trastornos del sueño y epilepsia.
- 15 20. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica para uso según la reivindicación 18, en el que la enfermedad o trastorno es esquizofrenia.
21. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica para uso según la reivindicación 18, en el que la enfermedad o trastorno es un trastorno auditivo.
22. El uso según la reivindicación 19, en el que la enfermedad o trastorno es esquizofrenia.
23. El uso según la reivindicación 19, en el que la enfermedad o trastorno es un trastorno auditivo.

20

Figura 1a: corrientes registradas usando el ensayo descrito en el Ejemplo 89, a dos concentraciones del compuesto del Ejemplo 19

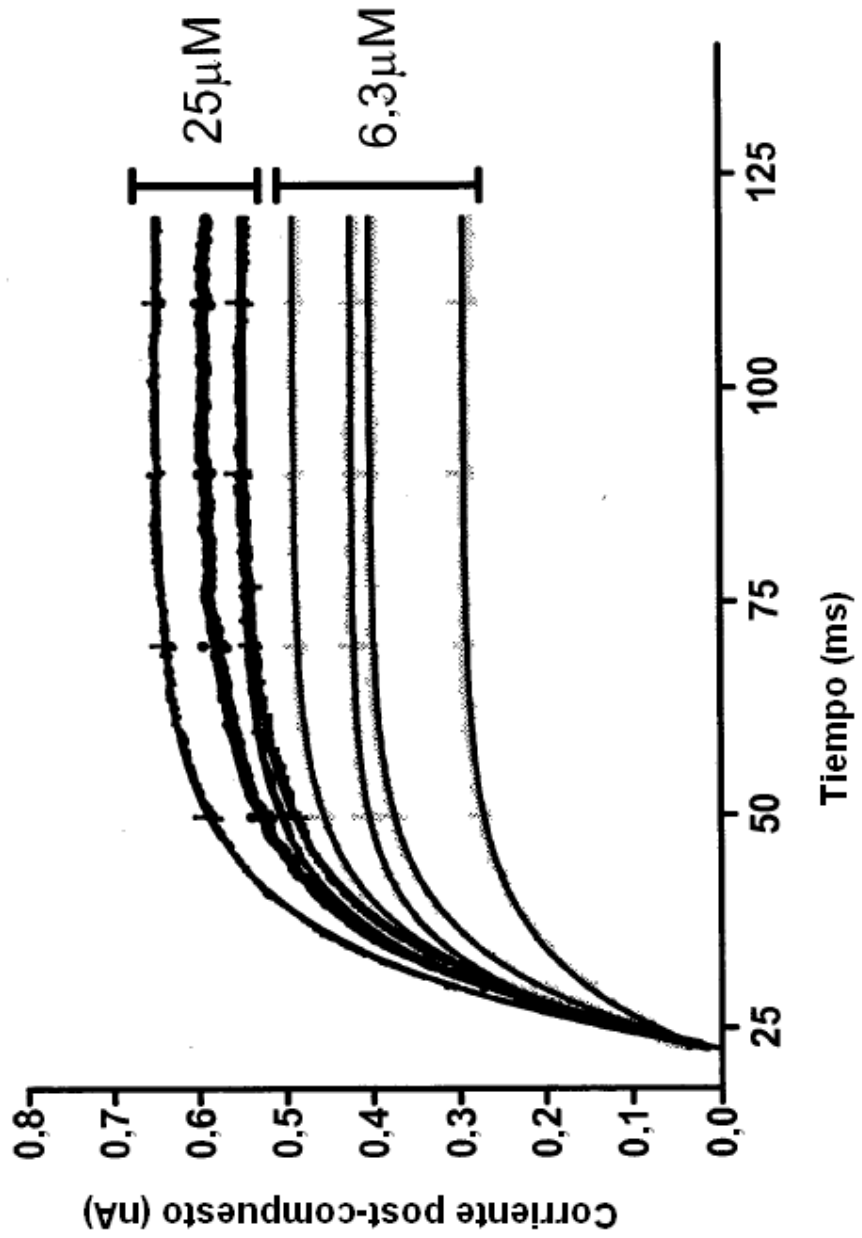


Figura 1b: corrientes hKv3.2 registradas usando el ensayo descrito en el Ejemplo 89, a dos concentraciones del compuesto del Ejemplo 71

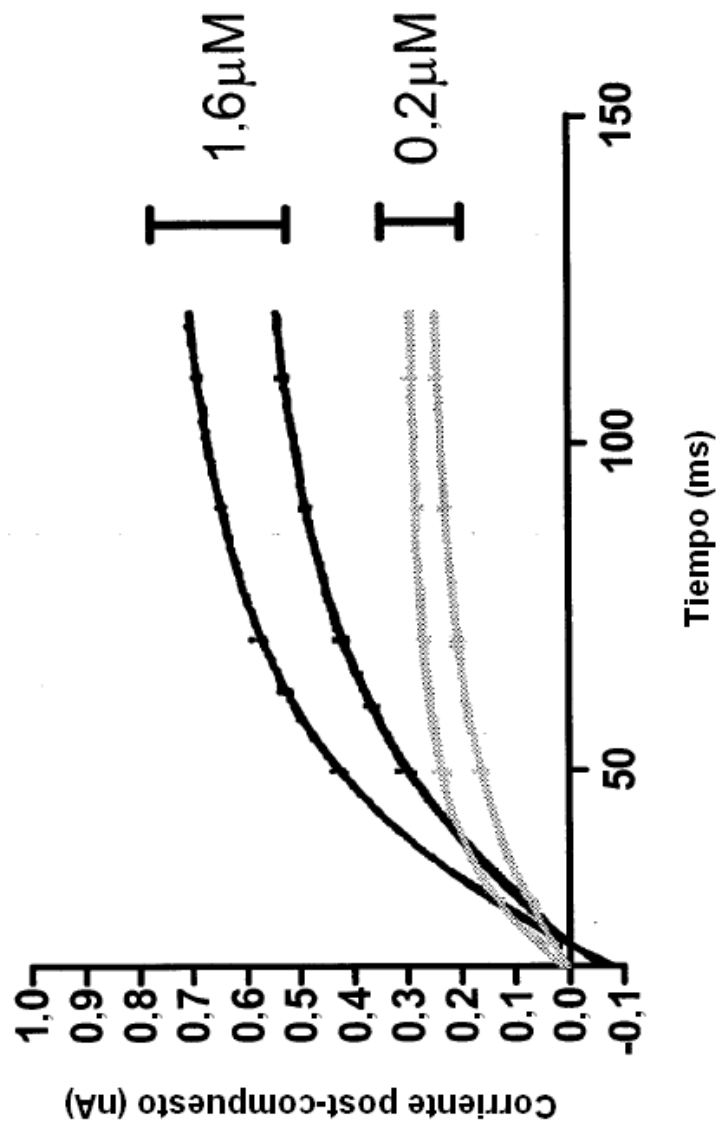


Figura 2

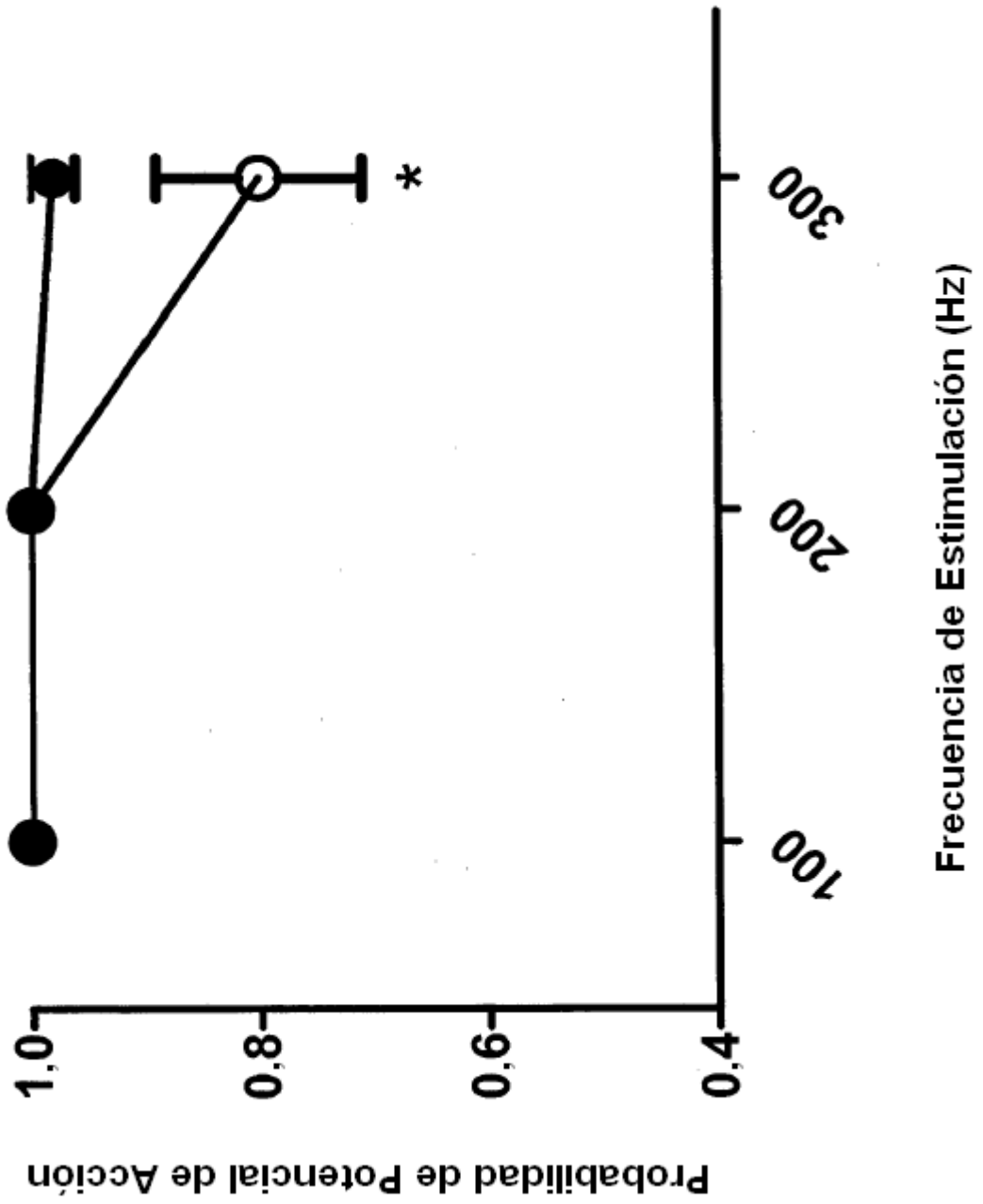


Figura 3

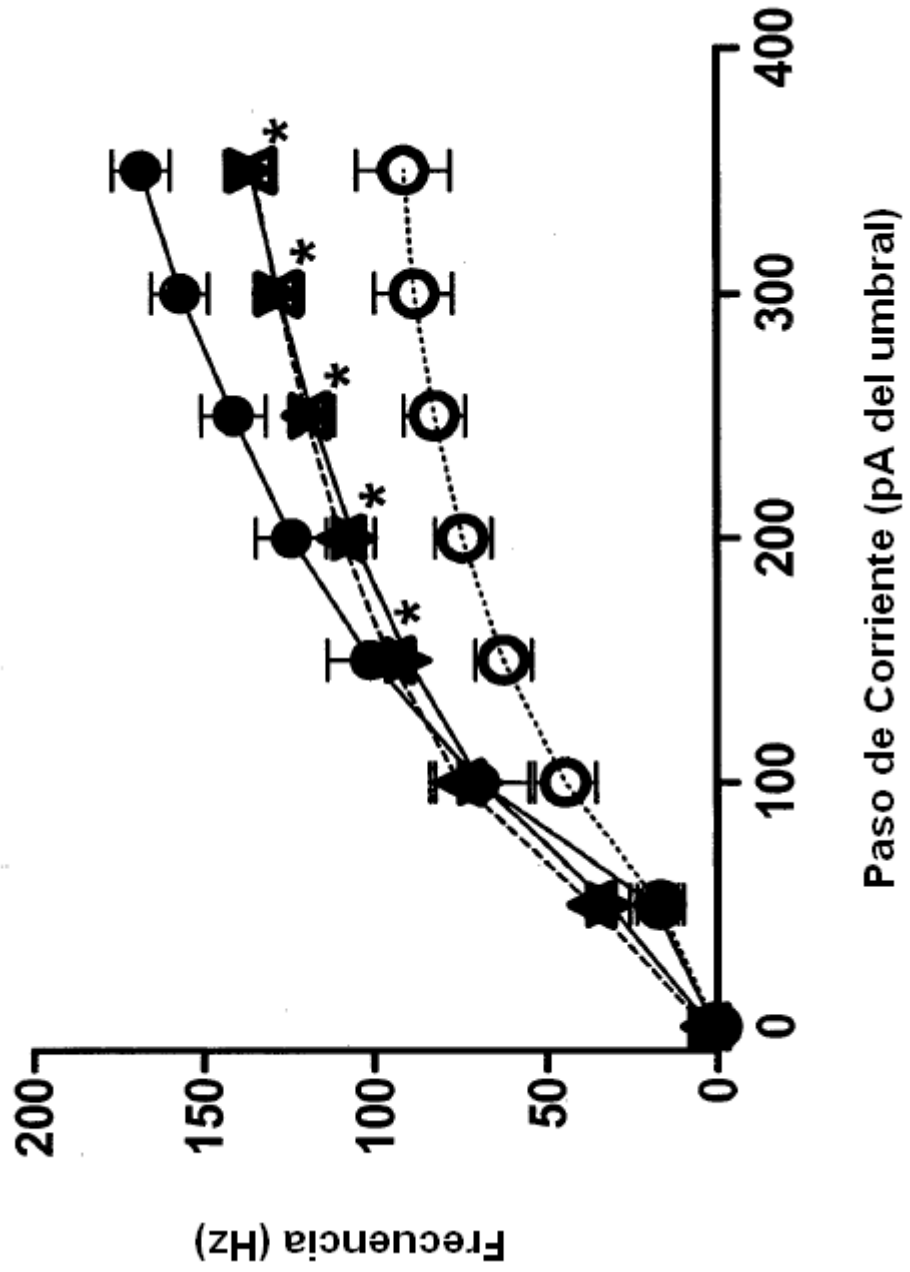


Figura 4

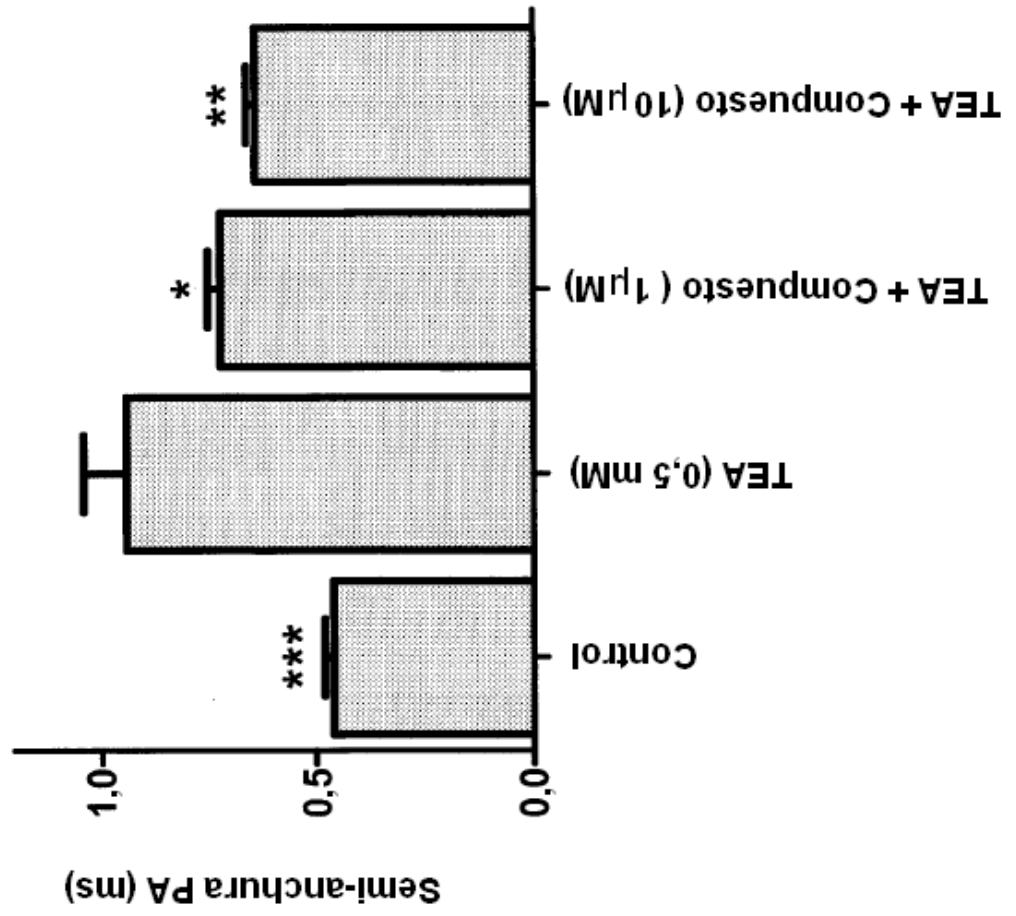


Figura 5

