

706

OK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-147437-00000-0000

Fecha: 2011-10-31 17:17:28 Dep. 2020 DIR: NUEVASCR
Tra. 11. PATENTE IYII Eje: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACIÓN Folios: 215

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT
SOLICITUD

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PATENTE DE INVENCION

NO
17

11-147437

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "COMPUESTOS 1-CIANOETILHETEROCICLILCARBOXAMIDA
SUSTITUIDOS 750"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 309/14

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SÖDERTÄLJE, SUECIA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

(FORMA P 10)

C. Rivas
07-12-2011
En

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-147437- -00000-0000

Fecha: 2011-10-31 17:17:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 215

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
② SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia. Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia. Lugar de Constitución: Suecia. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: FORD, Rhonan; METE, Antonio; MATHER, Andrew y MILLICHIP, Ian. Dirección: AstraZeneca R&D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH y c/o AstraZeneca Intellectual Property, AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire, SK10 4TG. Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.		
⑤ PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/GB2010/050736</u> Fecha: <u>05/05/10</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/128324 A1</u> Fecha: <u>11/11/10</u>			
⑥ Título (54) "COMPUESTOS 1-CIANOETILHETEROCICLILCARBOXAMIDA SUSTITUIDOS 750"			
⑦ Clasificación Internacional (51) <u>C07D 309/14</u>			
⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US US	(32) Fecha 07/05/09 10/06/09	(31) Número de Solicitud 61/176,279 61/185,629
⑨ Comprobante de Pago No. <u>11-0091993</u>		Fecha: <u>19 de Septiembre de 2011</u>	

Recibido: 11-11-01
14h 30min

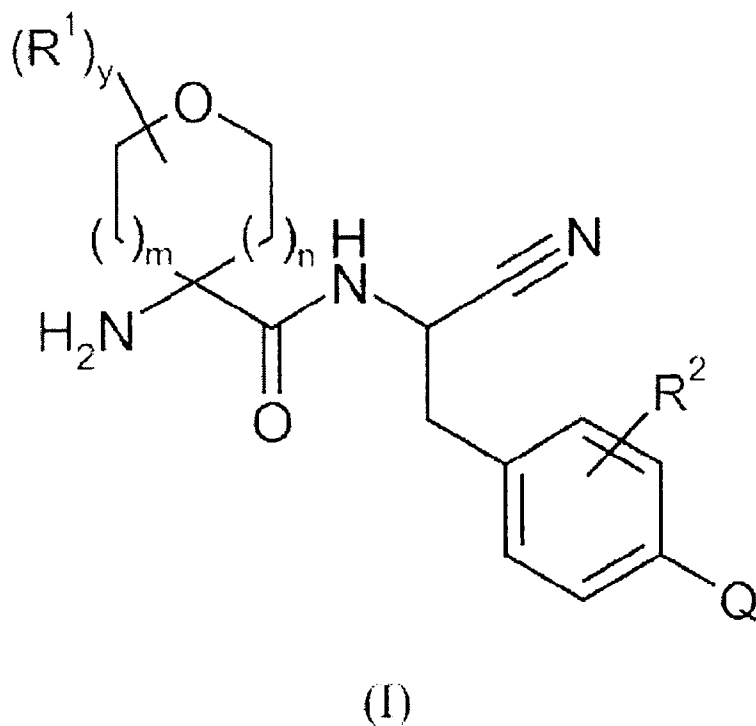
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional, publicación y documento de notificación de registro de cambio de dirección del inventor MILLICHIP, Ian.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0091993

Bogotá D.C., Septiembre 19 de 2011 - 16:44:30

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	414999535	19/09/2011	24.167.000.00

*** Conceptos Pagados ***

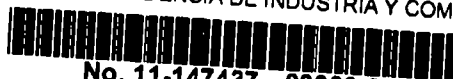
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-147437-00000-0000

Fecha: 2011-10-31 17:17:28
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 215

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 19 de 2011 - 16:47:25

ANEXO

Los documentos que acreditan la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de las sociedades peticionarias, que facultan a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se están presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia
Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

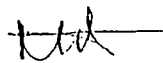
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

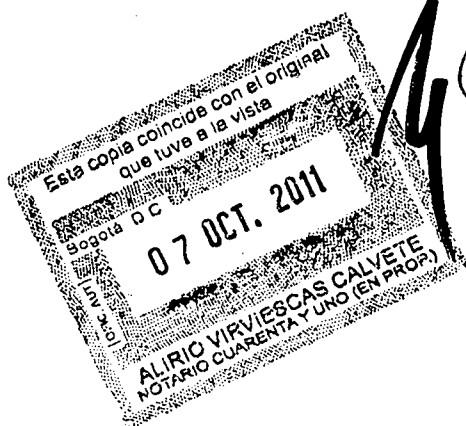
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello:
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

12-015
 ALIRIO VIRVIECAS CALVETE
 NOTARIO CUARENTA Y UNO EN PROPIA

250168
 MARIA ANA ARANIEGA
 COORDINADORA GENERAL
 DE LA OFICINA DE SERVICIO
 A LAS FAMILIAS INDICADAS

Esta copia coincide con el original
 que tuve a la vista
 Bogota D.C.
 07 OCT. 2011
 ALIRIO VIRVIECAS CALVETE
 NOTARIO CUARENTA Y UNO EN PROPIA

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una
sociedad organizada y existente de
conformidad con las leyes de Suecia,

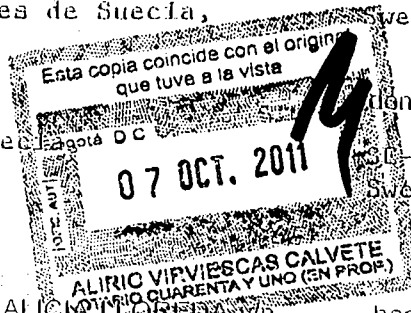
con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporat
organized and existing under the laws
Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden



nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá,
Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No.
5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
párrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de
1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos
designa, quedan especialmente facultados para
representarnos ante las autoridades colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en todos los
trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo
efecto les facultamos para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos,
recursos y presentar desistimientos; formular
descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las
solicitudes y los registros, presentar oposiciones y
apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total
o parcialmente a los registros, abonar todos los
impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago
determinado por la ley; recibir todos los documentos
y valores, dando el descargo respectivo; llenar
cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas
las medidas que creyeran conducentes al resguardo
de nuestros intereses; y adicionalmente quedan
facultados para tomar intervención como
demandantes o demandados ante los jueces que
sean competentes, pudiendo transar, someter a
árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas
las demás facultades que resulten necesarias, y por
el presente declaramos desde ahora válido y bueno
cuanto dichos representantes y/o los apoderados que
cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro
beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para
solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la
protocolización de este documento y de cualquier
poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre
nuestro.

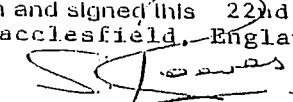
Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in s
town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true a
legal representatives in Bogotá, with power to rece
notifications and to appoint judicial or extrajudi
agents, so as to comply with paragraph 1o. of arti
543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, or the agents by any one of th
appointed, are especially empowered to represent
before the administrative, judicial or police authori
of Colombia, in all proceedings pertaining to indus
property, for which purpose we authorize them to t
before the said authorities all the necessary steps
the said end; to file petitions, declarations, clai
recourses and withdrawals, to draw up specificatio
to file amendments, to limit the scope of applicati
and registrations, file oppositions; file cancellati
total or partially waive registrations, to pay
installments and effect all other payments prescri
by law; to receive proper receipts, to comply with
other requirements and, in short, to take all th
measures which they may deem fit for the protec
of our interests; and additionally we authorize
agents to act on our behalf, as complainants as
as defendants, before the competent judges, with
powers to make arrangements, to submit
arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to ap
and, in short, with all such further powers as ma
required, and we hereby declare from now on as
and good all that said representatives and/or
agents by any one of them appointed may do for
benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA
y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to app
protocolization of this document and of any pow
attorney by any one of them conferred in our n
before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2
at Macclesfield, England


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

46716

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehammen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

On this 26th day of July 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at
Vastra-Malarehammen 9, SE-151 85 Sodert.
Sweden

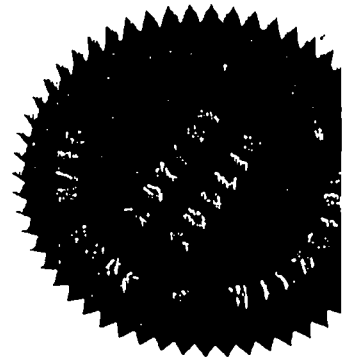
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM

under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsiao
Notary Public
Wilkesbarre
Peshawar
England



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by John Haig Ekserdjian
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté

6. the/le 02 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No

G479981

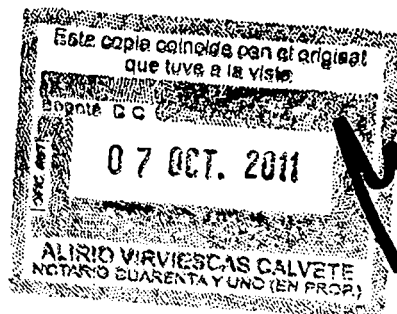
9. Stamp:
timbre:

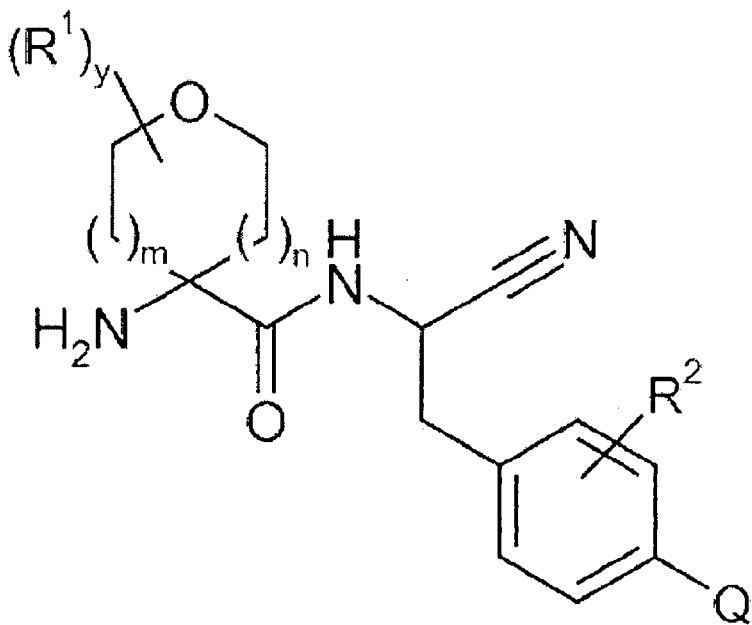
10. Signature: E. M. Fitzgerald



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.





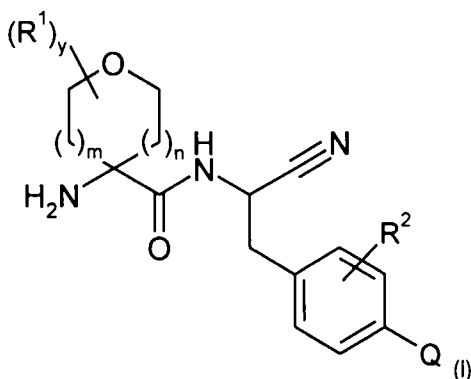
(I)

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl: C07D 309/14	
(22) Fecha de solicitud: 31-10-11				(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es): FORD, Rhonan; METE, Antonio; MATHER, Andrew y MILLICHIP, Ian.	
	61/176,279	07-05-09	US		
	61/185,629	10-06-09	US		
				(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 07-12-11			(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 11-11-10	
	Fecha de presentación de la solicitud: 05-05-10			N° publicación: WO 2010/128324 A1	
	No. de solicitud: PCT/GB2010/050736				
(54) Título: COMPUESTOS 1-CIANOETILHETEROCICLILCARBOXAMIDA SUSTITUIDOS 750					

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen:

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I),



donde y, m, n, R¹, R² y Q son como se definen en la descripción, un proceso para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

Sector: 1-cianoetilheterocicililcarboxamidas sustituidas para la elaboración de medicamentos para el tratamiento de enfermedades del sistema respiratorio.

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 31-10-11

(51) Clasificación Internacional: C07D 309/14

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es): FORD, Rhonan; METE, Antonio; MATHER, Andrew y MILLICHIP, Ian.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/176,279	07-05-09	US
	61/185,629	10-06-09	US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 07-12-11

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **11-11-10**

Fecha de presentación de la solicitud: 05-05-10

N° publicación: **WO 2010/128324 A1**

No. de solicitud: **PCT/GB2010/050736**

(54) Título: **COMPUESTOS 1-CIANOETILHETEROCICLILCARBOXAMIDA SUSTITUIDOS 750**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 31-10-11

(51) Clasificación Internacional: C07D 309/14

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es): FORD, Rhonan; METE, Antonio; MATHER, Andrew y MILLICHIP, Ian.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais
	61/176,279	07-05-09	US
	61/185,629	10-06-09	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07-12-11

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

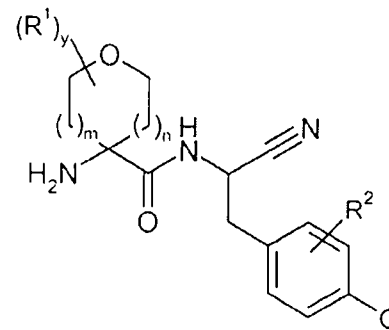
Fecha de presentación de la solicitud: 05-05-10

No. de solicitud: **PCT/GB2010/050736**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **11-11-10**

No. Publicación : **WO 2010/128324 A1**



(I)

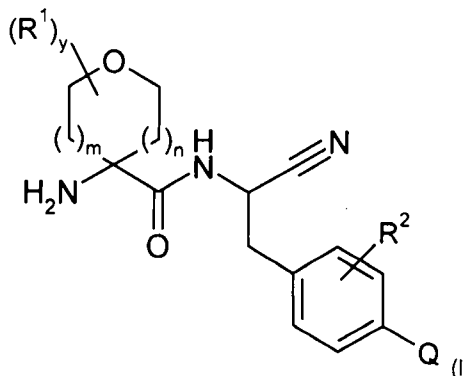
(54) Título:

COMPUESTOS 1-CIANOETILHETEROCICLILCARBOXAMIDA SUSTITUIDOS 750

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Resumen:

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I),



donde y, m, n, R¹, R² y Q son como se definen en la descripción, un proceso para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

Sector: 1-cianoetilheterociclicarboxamidas sustituidas para la elaboración de medicamentos para el tratamiento de enfermedades del sistema respiratorio.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 103750-1P WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/GB2010/050736	International filing date (day/month/year) 05/05/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 07/05/2009
Applicant ASTRAZENECA AB		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2010/050736

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D309/14 A61K31/351 A61P11/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/110988 A1 (COMBIO AS [DK]; BONDEBJERG JON [DK]; FUGLSANG HENRIK [DK]; NAERUM LARS) 23 December 2004 (2004-12-23) cited in the application See examples 1-8, pages 28-32. -----	1-16
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 1 July 2010		Date of mailing of the international search report 08/07/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Menchaca, Roberto

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2010/050736

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004110988 A1	23-12-2004	EP 1638925 A1 JP 2006527704 T	29-03-2006 07-12-2006

14



PCT

(51) International Patent Classification:

C07D 309/14 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)

[GB/GB]: AstraZeneca R&D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).

(21) International Application Number:

PCT/GB2010/050736

(74) Agent: ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje (SE).

(22) International Filing Date:

5 May 2010 (05.05.2010)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/176,279 7 May 2009 (07.05.2009) US
61/185,629 10 June 2009 (10.06.2009) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except MG, US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; SE-151 85 Södertälje (SE).

(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).

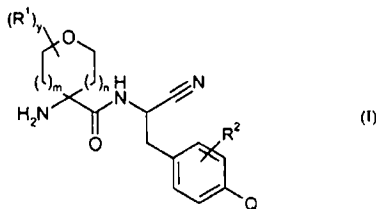
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FORD, Rhonan [GB/GB]; AstraZeneca R&D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). METE, Antonio [IT/GB]; AstraZeneca R&D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). MATHER, Andrew [GB/GB]; AstraZeneca R&D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). MILLICHIP, Ian

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: SUBSTITUTED 1-CYANOETHYLHETEROCYCLYL CARBOXAMIDE COMPOUNDS 750



(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I), in which y, m, n, R¹, R² and Q are as defined in the specification, a process for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/GB2010/050736

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
SUÈDEDate of mailing (day/month/year)
27 October 2011 (27.10.2011)Applicant's or agent's file reference
103750-1P WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/GB2010/050736International filing date (day/month/year)
05 May 2010 (05.05.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

MILLICHIP, Ian
AstraZeneca R&D Charnwood
Bakewell Road
Loughborough
Leicestershire LE11 5RH
United Kingdom

State of Nationality

GB

State of Residence

GB

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

MILLICHIP, Ian
c/o AstraZeneca Intellectual Property
AstraZeneca R&D Alderley
Alderley Park
Macclesfield
Cheshire, SK10 4TG
United Kingdom

State of Nationality

GB

State of Residence

GB

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

- ☐
- the receiving Office
-
- ☐
- the International Searching Authority
-
- ☐
- the Authority(ies) specified for supplementary search

- ☐
- the International Preliminary Examining Authority
-
- ☒
- the designated Offices concerned
-
- ☐
- the elected Offices concerned
-
- ☐
- other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Aliu Odile

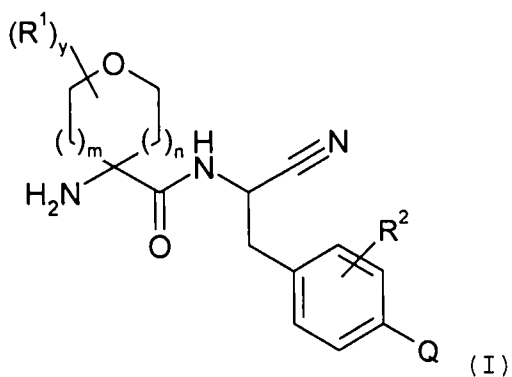
Facsimile No. +41 22 338 89 95

e-mail pt04.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 04

COMPUESTOS 1-CIANOETILHETEROCICLILCARBOXAMIDA SUSTITUIDOS 750**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

5 La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I),



10 donde y , m , n , R^1 , R^2 y Q son como se definen en la descripción, un proceso para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

SECTOR: 1-cianoetilheterociclicarboxamidas sustituidas para la elaboración de medicamentos para el tratamiento de
15 enfermedades del sistema respiratorio.

COMPUESTOS 1-CIANOETILHETEROCICLILCARBOXAMIDA SUSTITUIDOS 750

La presente invención se refiere a compuestos nitrílicos, a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia.

La dipeptidil peptidasa I (DPPI; EC 3.4.14.1), también conocida como catepsina C, es una cisteína proteasa lisosomal que pertenece a la familia de la papaína con un peso molecular de 200 kDa. La DPPI fue descubierta por primera vez por Gutman y Fruton en 1948 (*J Biol Chem*, **174**, 851-858); sin embargo, el ANDC de la enzima humana fue descrito por primera vez en 1995 (Paris et al. 1995, *FEBS Lett*, **369**, 326-330). La DPPI es el único miembro de la familia de la papaína que es funcional como un tetrámero compuesto por cuatro subunidades idénticas. Cada subunidad está compuesta por un fragmento N terminal, una cadena pesada y una cadena ligera (Dolenc et al. 1995, *J Biol Chem*, **270**, 21626-21631).

La DPPI se expresa constitutivamente en muchos tejidos encontrándose los niveles más altos en los pulmones, el riñón, el hígado y el bazo. La DPPI cataliza la eliminación de dipéptidos de extremos N terminales de sustratos polipeptídicos con amplia especificidad. Los datos recientes sugieren que aparte de ser una enzima importante en la degradación de proteínas lisosomales, la DPPI también funciona como enzima clave en la activación de serina proteasas granulares en linfocitos T citotóxicos y linfocitos citolíticos espontáneos (granzimas A y B), mastocitos (quimasa y triptasa) y neutrófilos (catepsina G y elastasa).

Los mastocitos se encuentran en muchos tejidos pero están presentes en mayor cantidad en los revestimientos epiteliales del cuerpo, tales como la piel, el aparato respiratorio y el aparato digestivo. En los seres humanos, se han identificado

dos tipos de mastocitos. El tipo T que expresa únicamente la tripasa y el tipo MC que expresa tanto la tripasa como la quimasa. En los seres humanos, los mastocitos de tipo T se encuentran principalmente en el tejido alveolar y la mucosa intestinal, mientras que los mastocitos de tipo TC predominan en la piel y la conjuntiva. La triptasa y la quimasa parecen ser importantes mediadores de enfermedades alérgicas participando en procesos de inflamación, broncoconstricción y secreción mucosa.

10 Los neutrófilos desempeñan una función crítica en la defensa del huésped contra patógenos invasores. Los neutrófilos se producen en la médula ósea y son completamente maduros cuando se liberan en la circulación para asumir su función como la primera línea de defensa celular. Los
15 mediadores proinflamatorios y atractores quimiotácticos activan neutrófilos y los dirigen hacia el sitio de la infección, donde actúan atrapando bacterias por fagocitosis, atacándolas con un arsenal de compuestos antibacterianos que usan tanto métodos de ataque oxidativos como no oxidativos.
20 La potente serina proteasa, elastasa de neutrófilo, es uno de los compuestos antibacterianos que participan claramente en la destrucción de bacterias. La elastasa de neutrófilo se libera en el fagolisoma que rodea al microorganismo, el cual procede a destruir. La elastasa de neutrófilo es capaz de atacar la
25 proteína de membrana externa, OmpA, en bacterias Gram negativas ayudando a aniquilar directamente el patógeno mediante la degradación de su membrana, así como también facilitando el acceso de otros compuestos antibacterianos al patógeno. Además, la elastasa de neutrófilo puede ayudar a
30 procesar otros compuestos antibacterianos al hacer que pasen de su estado de propéptidos inactivos a sus estados activos, tal como ocurre para la catelicidina.



La elastasa de neutrófilo también puede provocar problemas para su huésped. Es una de las enzimas más destructivas del cuerpo, con capacidad para degradar proteínas de la matriz extracelular (incluidos colágenos, proteoglicanos, fibronectina, receptores plaquetarios, receptor de complemento, trombomodulina, surfactante pulmonar y cadherinas) y proteínas plasmáticas clave (incluidos los factores de coagulación y complemento, inmunoglobulina, varias proteasas e inhibidores de proteasas). En condiciones fisiológicas, los inhibidores de proteasas endógenos, tales como la α_1 -antitripsina, regulan estrechamente la actividad de la elastasa de neutrófilo. Sin embargo, en sitios inflamatorios la elastasa de neutrófilo es capaz de evadir la regulación y al no estar regulada puede inducir la liberación de citocinas proinflamatorias, tales como la interleucina-6 y la interleucina-8, lo cual provoca lesiones pulmonares graves. Puede incluso impedir la defensa del huésped contra la infección al degradar los receptores superficiales fagocíticos y las opsoninas. Su función negativa queda demostrada por su participación en la destrucción y la inflamación de tejidos que caracterizan numerosas enfermedades que incluyen enfisema hereditario, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, lesión por isquemia-reperfusión y artritis reumatoide.

Existen pruebas contundentes que asocian la tripsina y la quimasa con varias enfermedades inflamatorias, inmunitarias y alergias mediadas por mastocitos. El hecho de que la elastasa de neutrófilo, la catepsina G y la proteinasa 3 también parecen desempeñar una función significativa en estos tipos de enfermedades apunta a que la DPPI pueda ser un objetivo terapéutico válido debido a su función central en la activación de estas proteasas (Adkison

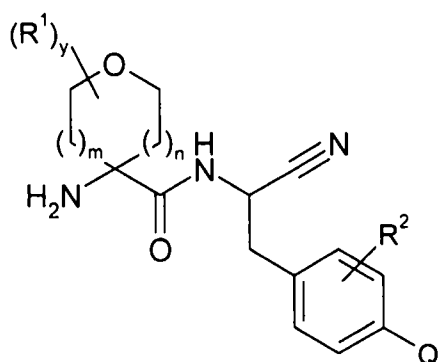
5

et al. **2002**, *J Clin Invest*, 109, 363-271; Pham et al. **2004**, *J Immunol*, 173, 7277-7281).

La Solicitud de Patente Internacional WO 2004/110988 revela que ciertos derivados nitrílicos son inhibidores de la DPPI. Uno de los compuestos presentados es la (S)-2-amino-N-((S)-2-(bifenil-4-il)-1-cianoetil)butanamida.

No se presenta en este documento ningún compuesto nitrílico con un heterociclo saturado que contenga oxígeno (por ejemplo, tetrahidro-2H-pirano) entre los grupos NH₂ y amida. Hemos descubierto que estos compuestos poseen una actividad de DPPI potente y/o presentan perfiles de actividad farmacológica deseables (por ejemplo, estabilidad en microsomas hepáticos humanos).

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (I)



(I)

donde

y representa 0, 1 ó 2;

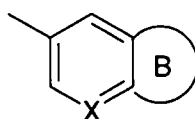
m y n son independientemente 0, 1, 2 ó 3 (de modo que la suma de m y n sea igual a 1, 2 ó 3);

R¹ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo o alcoxi C₁₋₃;

R² se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃;

6

Q representa fenilo, un sistema de anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o Q es de fórmula A:



A

donde X es CH o N y B es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

estando el fenilo, el sistema de anillo heteroarilo y el sistema anular de fórmula A opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, carboxilo, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, mercapto, un grupo alquilo C₁₋₆ (a su vez sustituido opcionalmente con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, NR⁶⁵R⁶⁶, fenilo o morfolinilo), cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₆, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con halógeno), alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, -NR⁵³R⁵⁴, -C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, NR⁵⁷C(O)R⁵⁸, SO₂NR⁵⁹R⁶⁰, NR⁶¹SO₂R⁶², S(O)_vR⁶³, OS(O₂)R⁶⁴, benciloxi y alquilpiperazinilo C₁₋₆;

R⁵³ y R⁵⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, o R⁵³ y R⁵⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

v es 0, 1 ó 2;

R⁵⁵ y R⁵⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, o R⁵⁵ y R⁵⁶ junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R⁵⁹ y R⁶⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, o R⁵⁹ y R⁶⁰ junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

5 cada R⁵⁷, R⁵⁸, R⁶¹, R⁶², R⁶³ y R⁶⁴ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;

R⁶⁵ y R⁶⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, o R⁶⁵ y R⁶⁶ junto con
10 el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Definiciones

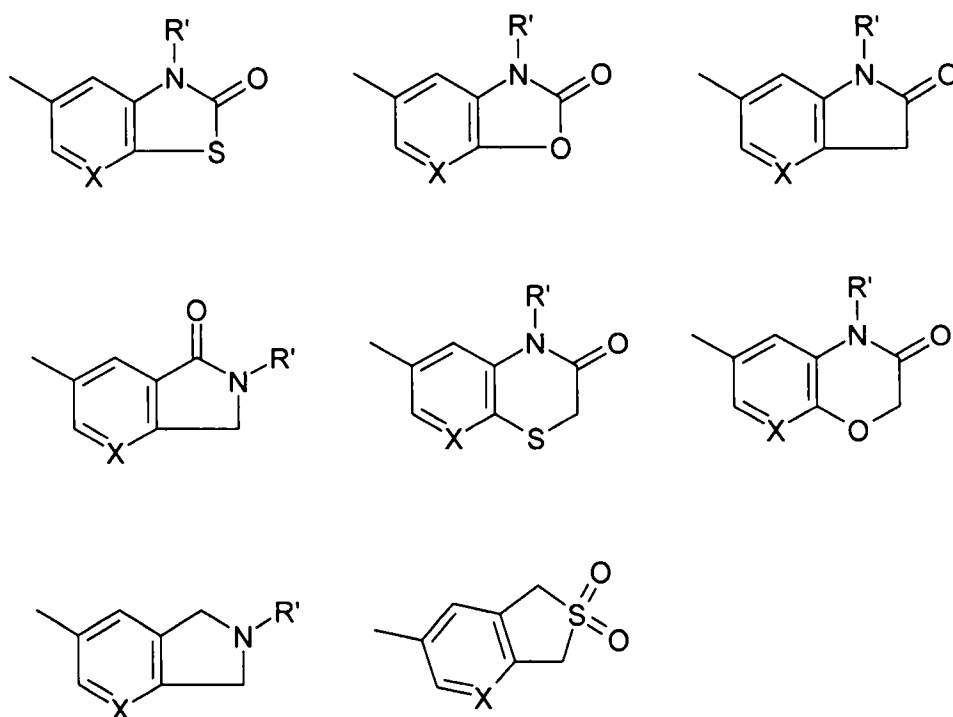
15 A menos que se indique lo contrario, halógeno es Cl, F, Br o I;

A menos que se indique lo contrario, cicloalquilo es un anillo carbocíclico no aromático que contiene el número requerido de átomos de carbono, que contiene opcionalmente,
20 cuando sea posible, hasta 3 dobles enlaces y que está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), -OH, -CN y halo, y donde cada sustituyente puede ser el mismo o diferente. Los ejemplos de grupos cicloalquilo adecuados
25 incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopenteno, ciclopenta-1,3-dieno, ciclohexeno y ciclohexa-1,4-dieno (opcionalmente sustituidos como se indicó anteriormente).

Los ejemplos de grupos alcoxi opcionalmente sustituidos
30 con halógeno incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi.

Los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen
furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo,
imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo,
oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo,
5 piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazenilo,
benzofuranilo, indolilo, benzotienilo, benzoxazolilo,
bencimidazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzofurazanilo,
quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo,
cinolinilo o naftiridinilo, preferentemente furilo, tienilo,
10 oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo,
isotiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo,
pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, benzotienilo,
benzoxazolilo, benzoxazinilo, benzotiazinilo, bencimidazolilo,
benzotiazolilo, indazolilo, benzofurazanilo, quinolilo,
15 isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo o naftiridinilo
más preferentemente furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo,
piridilo, benzotienilo, benzofurazanilo o quinolilo.

Los ejemplos de sistema anular A incluyen:



donde X es como se definió anteriormente en la presente, R' se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₄ y estando el sistema anular opcionalmente sustituido además como se definió anteriormente en la presente. En otro aspecto, el sistema anular A no tiene otros sustituyentes.

A menos que se indique lo contrario, los grupos alquilo y alcoxi que contienen el número requerido de átomos de carbono pueden estar ramificados o no. Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y *t*-butilo. Los ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi (-OCH₃), etoxi (-OCH₂CH₃), *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi y *t*-butoxi.

Un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros puede estar parcialmente insaturado pero no completamente insaturado. El anillo heterocíclico contendrá al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Para no dar lugar a dudas, se debe sobreentender que no se pretende que las definiciones de los anillos heterocíclicos en la fórmula (I) incluyan estructuras inestables ni ningún enlace O-O, O-S o S-S y que un sustituyente, si está presente, puede estar unido a cualquier átomo adecuado del anillo, siempre que el compuesto resultante no sea inestable.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal fisiológica o toxicológicamente tolerable e incluye, cuando proceda, sales de adición de base farmacéuticamente aceptables y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo (i) cuando un compuesto de la invención contiene uno o más grupos ácidos, por ejemplo, grupos carboxi, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables que se pueden formar incluyen sales de sodio, potasio, calcio, magnesio y

amonio, o sales con aminas orgánicas, tales como dietilamina, N-metilglucamina, dietanolamina o aminoácidos (por ejemplo, lisina) y similares; (ii) cuando un compuesto de la invención contiene un grupo básico, tal como un grupo amino, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables que se pueden formar incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, mesilatos, tosilatos, bencenosulfonatos, maleatos, fumaratos, xinafoatos, p-acetamidobenzoatos, succinatos, ascorbatos, oleatos, bisulfatos, furoatos, propionatos, estearatos, isetionatos y similares.

En una realización, las sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables, especialmente ácidos carboxílicos y sulfónicos, que incluyen, pero no se limitan a, acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato (besilato), benzoato, butirato, camforato, camforsulfonato, camsilato, citrato, p-clorobencenosulfonato, ciclopentato, 2,5-diclorobesilato, digluconato, edisilato, esilato, fumarato, formato, gluconato, glucoheptanoato, glutamato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, heptanoato, hexanoato, hipurato, 2-hidroxietano sulfonato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, malonato, mandelato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, napsilato, nicotinato, orotato, oxalato, pantotenato, pamoato, pamoico, pectinato, 3-fenilpropionato, pivalato, propionato, pivalato, sacarina, salicilato, estearato, succinato, tartrato, trans-cinamato, trifluoroacetato, xinafoato, xilato (ácido p-xileno-2-sulfónico), undecanoato; y de ácidos inorgánicos tales como bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, hemisulfato, tiocianato, persulfato, y de ácido fosfórico y sulfónico.

11

Las sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden tener además valor como intermedios. También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicálcicas.

5 Para consultar una reseña de las sales adecuadas, remítase a "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Los compuestos de la invención pueden existir tanto en formas solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se
10 utiliza en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas del solvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se utiliza cuando el solvente es agua.

15 Los compuestos de la invención existen en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas y tautoméricas incluidas, pero sin limitarse a, las formas *cis* y *trans*, formas *E* y *Z*, formas *R*, *S* y *meso*, y formas ceto y enol. A menos que se indique lo contrario, una referencia a un
20 compuesto particular incluye todas estas formas isoméricas incluidas sus mezclas racémicas y de otros tipos. Cuando proceda, tales isómeros se pueden separar de sus mezclas aplicando o adaptando métodos conocidos (por ejemplo, técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización). Cuando
25 proceda, tales isómeros se pueden preparar aplicando o adaptando métodos conocidos (por ejemplo, síntesis asimétrica).

En un aspecto, el carbono adyacente al grupo NH y que está sustituido con ciano tiene la estereoquímica *S*.

30 En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)
donde:

12

y representa 0, 1 ó 2;

m y n son independientemente 0, 1, 2 ó 3 (de modo que la suma de m y n sea igual a 1, 2 ó 3);

R^1 es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo o alcoxi C_{1-3} ;

R^2 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 , alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} ;

Q representa fenilo o un sistema de anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema de anillo fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre halógeno, carboxilo, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, mercapto, un grupo alquilo C_{1-6} (a su vez opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , $NR^{65}R^{66}$, fenilo o morfolinilo), cicloalquilo C_{3-6} , alquenilo C_{2-6} , trifluorometilo, alcoxi C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , alquilcarboniloxi C_{1-6} , alcoxicarbonilo C_{1-6} , $-NR^{53}R^{54}$, $-C(O)NR^{55}R^{56}$, $NR^{57}C(O)R^{58}$, $SO_2NR^{59}R^{60}$, $NR^{61}SO_2R^{62}$, $S(O)_vR^{63}$, $OS(O_2)R^{64}$, benciloxi y alquiltiperazinilo C_{1-6} ;

R^{53} y R^{54} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , o R^{53} y R^{54} junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

v es 0, 1 ó 2;

R^{55} y R^{56} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , o R^{55} y R^{56} junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R^{59} y R^{60} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , o R^{59} y R^{60} junto con

13

el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

cada R^{57} , R^{58} , R^{61} , R^{62} , R^{63} y R^{64} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

RR^{65} y R^{66} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , o R^{65} y R^{66} junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto de la invención, m es 1.

En un aspecto de la invención, n es 1.

En un aspecto de la invención, y es 0.

En un aspecto, R^2 es hidrógeno.

En un aspecto, Q está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes.

En otro aspecto, Q está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes.

En otro aspecto, Q está sustituido con 1 sustituyente.

En un aspecto de la invención, Q es fenilo o un anillo heteroarilo de 6 miembros.

En un aspecto de la invención, cuando Q es fenilo o un anillo heteroarilo de 6 miembros, entonces está sustituido en la posición 4.

En un aspecto de la invención, cuando Q es fenilo o un anillo heteroarilo de 6 miembros, entonces está sustituido en las posiciones 3 y 4.

En un aspecto de la invención, cuando Q es fenilo o un anillo heteroarilo de 6 miembros, entonces está sustituido únicamente en la posición 4.

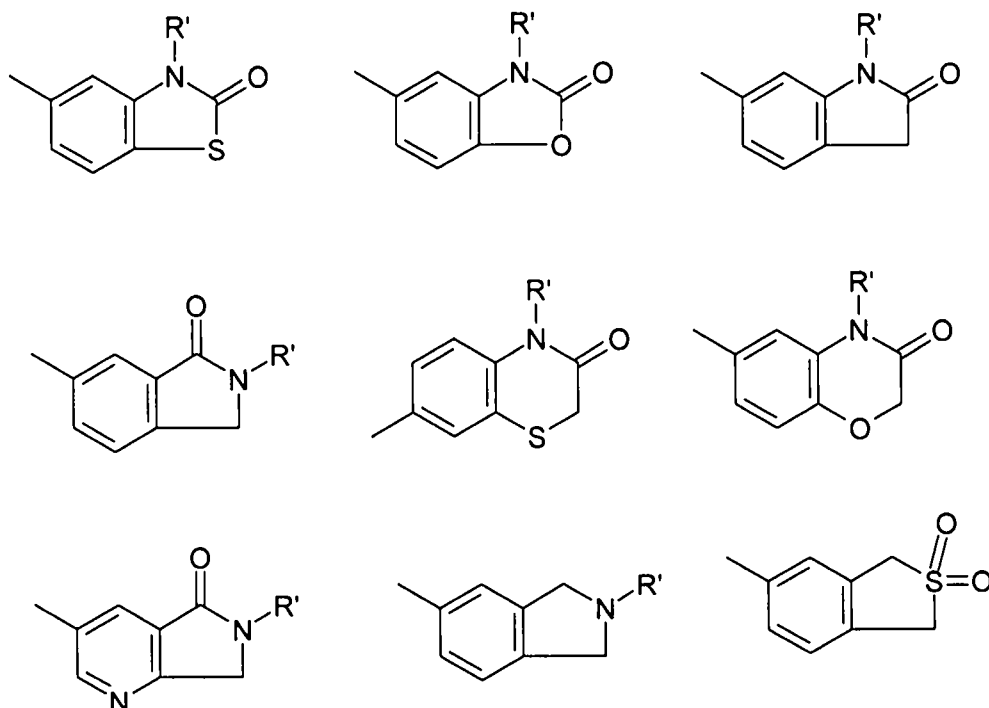
En un aspecto, Q es fenilo o piridilo.

En un aspecto, X en la fórmula A es CH.

En otro aspecto, X en la fórmula A es N.

14

En un aspecto de la invención, el sistema anular de fórmula A se selecciona entre:



donde R' se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₄ y estando el sistema anular opcionalmente sustituido además en un anillo como se definió anteriormente en la presente. En otro aspecto, el sistema anular A no tiene otros sustituyentes.

En un aspecto, R' es hidrógeno, metilo, etilo, 2-metoxietilo o 3-metoxipropilo.

En un aspecto de la invención, Q está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, carboxilo, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, mercapto, un grupo alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C₂₋₆, NR⁶⁵R⁶⁶, fenilo o morfolinilo), cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₆, trifluorometilo, alcoxi C₂₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilcaboniloxi C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, -NR⁵³R⁵⁴, -C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, NR⁵⁷C(O)R⁵⁸, SO₂NR⁵⁹R⁶⁰, NR⁶¹SO₂R⁶², S(O)_vR⁶³,

15

OS(O₂)R⁶⁴, benciloxi y alquilmipiperazinilo C₁₋₆ donde los valores de v y R son como se definieron anteriormente en la presente.

En un aspecto de la invención, cuando Q es fenilo o heteroarilo, está opcionalmente sustituido con de 1 a 3
5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, carboxilo, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, mercapto, un grupo alquilo C₁₋₆ (sustituido con hidroxilo, alcoxi C₂₋₆, NR⁶⁵R⁶⁶, fenilo o morfolinilo), cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₆, trifluorometilo, alcoxi C₂₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆,
10 alquilcaboniloxi C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, -NR⁵³R⁵⁴, -C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, NR⁵⁷C(O)R⁵⁸, SO₂NR⁵⁹R⁶⁰, NR⁶¹SO₂R⁶², S(O)_vR⁶³, OS(O₂)R⁶⁴, benciloxi y alquilmipiperazinilo C₁₋₆ donde los valores de v y R son como se definieron anteriormente en la presente.

En otro aspecto de la invención, Q está sustituido con 1 ó
15 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, carboxilo, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, trifluorometilo, -C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, SO₂NR⁵⁹R⁶⁰, S(O)₂R⁶³, OS(O₂)R⁶⁴, donde los valores de R son como se definieron anteriormente en la presente.

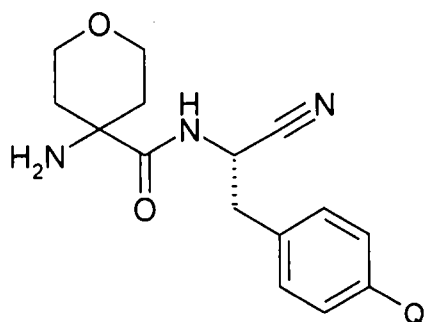
En un aspecto, cuando Q es de fórmula A, entonces el
20 anillo B está opcionalmente sustituido en un carbono del anillo con un grupo oxo.

En un aspecto, cuando Q es de fórmula A, entonces el anillo B está sustituido en un carbono del anillo con un grupo oxo.

25 En un aspecto, cuando Q es de fórmula A, entonces el anillo B está opcionalmente sustituido en un nitrógeno del anillo con un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄.

En un aspecto, cuando Q es de fórmula A, entonces el
30 anillo B está opcionalmente sustituido en un nitrógeno del anillo con un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₂.

Una clase de compuestos es de fórmula (I'):



donde Q es como se definió anteriormente en la presente.

Otra clase de compuestos es de fórmula (I') donde Q es un
 5 anillo fenilo o piridilo sustituido en la posición 4 y
 opcionalmente sustituido en la posición 3, estos sustituyentes
 se seleccionan independientemente entre halógeno, carboxilo,
 hidroxilo, oxo, nitro, ciano, mercapto, un grupo alquilo C_{1-6}
 (sustituido con hidroxilo, alcoxi C_{2-6} , $\text{NR}^{65}\text{R}^{66}$, fenilo o
 10 morfolinilo), cicloalquilo C_{3-6} , alqueno C_{2-6} ,
 trifluorometilo, alcoxi C_{2-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} ,
 alquilcarbonilo C_{1-6} , alcóxicarbonilo C_{1-6} , $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{55}\text{R}^{56}$, $\text{NR}^{57}\text{C}(\text{O})\text{R}^{58}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{59}\text{R}^{60}$, $\text{NR}^{61}\text{SO}_2\text{R}^{62}$, $\text{S}(\text{O})_v\text{R}^{63}$,
 15 $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{64}$, benciloxi y alquiltipiridinilo C_{1-6} donde los valores
 de v y R son como se definieron anteriormente en la presente.

Otra clase más de compuestos es de fórmula (I') donde Q es
 un anillo fenilo o piridilo sustituido en la posición 4 y
 opcionalmente sustituido en la posición 3 con sustituyentes
 seleccionados independientemente entre ciano, halógeno,
 20 alquilsulfonilo C_{1-4} y alcanosulfonato C_{1-4} .

Otra clase más de compuestos es de fórmula (I') donde Q es
 de fórmula A como se describió anteriormente en la presente.

Otros valores de R^1 , R^2 , y, m, n y Q son los que se
 indican a continuación. Tales valores se pueden utilizar,
 25 cuando proceda, con cualquiera de las definiciones,

reivindicaciones o realizaciones definidas en la presente
anteriormente o en sucesivo:

y representa 0, 1 ó 2.

y representa 0.

5 y representa 1.

y representa 0 ó 1.

m y n son independientemente 0, 1, 2 ó 3 (de modo que la suma
de m y n sea igual a 1, 2 ó 3).

m y n son independientemente 1.

10 m y n son independientemente 0 ó 1.

m y n son independientemente 1 ó 2.

R¹ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más
sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo o alcoxi
C₁₋₃.

15 R¹ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más
sustituyentes seleccionados entre halógeno o hidroxilo.

R¹ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más
sustituyentes seleccionados entre halógeno.

R¹ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más
20 sustituyentes seleccionados entre alcoxi.

R¹ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más
sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁₋₃.

R² se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, alquilo C₁₋₃
o alcoxi C₁₋₃;

25 R² es hidrógeno.

Q representa fenilo o un sistema de anillo heteroarilo de
5 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con al menos
un heteroátomo en el anillo seleccionado entre nitrógeno,
oxígeno y azufre, estando el sistema de anillo fenilo o
30 heteroarilo opcionalmente sustituido con al menos un
sustituyente seleccionado entre halógeno, carboxilo,
hidroxilo, oxo, nitro, ciano, mercapto, un grupo alquilo C₁₋₆

18

(a su vez opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, NR⁶⁵R⁶⁶, fenilo o morfolinilo), cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₆, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, NR⁵³R⁵⁴, -
5 C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, NR⁵⁷C(O)R⁵⁸, SO₂NR⁵⁹R⁶⁰, NR⁶¹SO₂R⁶², S(O)_vR⁶³, benciloxi y alquiltiperazinilo C₁₋₆;

R⁵³ y R⁵⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, o R⁵³ y R⁵⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo
10 heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

v es 0, 1 ó 2;

R⁵⁵ y R⁵⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, o R⁵⁵ y R⁵⁶ junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo
15 heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R⁵⁹ y R⁶⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, o R⁵⁹ y R⁶⁰ junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

20 cada R⁵⁷, R⁵⁸, R⁶¹, R⁶², R⁶³ y R⁶⁴ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;

R⁶⁵ y R⁶⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, o R⁶⁵ y R⁶⁶ junto con
25 el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros.

Q representa fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre halógeno, carboxilo, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, mercapto, un grupo alquilo C₁₋₆
30 (a su vez opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, NR⁶⁵R⁶⁶, fenilo o morfolinilo), cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₆, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆,

19

alquilcarboniloxi C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, -NR⁵³R⁵⁴, -
C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, NR⁵⁷C(O)R⁵⁸, SO₂NR⁵⁹R⁶⁰, NR⁶¹SO₂R⁶², S(O)_vR⁶³,
benciloxi y alquilpiperazinilo C₁₋₆;

R⁵³ y R⁵⁴ representan cada uno independientemente
5 hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, o R⁵³ y R⁵⁴ junto con
el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo
heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

v es 0, 1 ó 2;

R⁵⁵ y R⁵⁶ representan cada uno independientemente
10 hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, o R⁵⁵ y R⁵⁶ junto con
el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo
heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R⁵⁹ y R⁶⁰ representan cada uno independientemente
hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, o R⁵⁹ y R⁶⁰ junto con
15 el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo
heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

cada R⁵⁷, R⁵⁸, R⁶¹, R⁶², R⁶³ y R⁶⁴ representa
independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆
o cicloalquilo C₃₋₆;

20 R⁶⁵ y R⁶⁶ representan cada uno independientemente
hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, o R⁶⁵ y R⁶⁶ junto con
el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo
heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros.

Q representa un sistema de anillo heteroarilo de 5 a 10
25 miembros que está opcionalmente sustituido con al menos un
heteroátomo en el anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno
y azufre, estando el sistema de anillo heteroarilo
opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente
seleccionado entre halógeno, carboxilo, hidroxilo, oxo, nitro,
30 ciano, mercapto, un grupo alquilo C₁₋₆ (a su vez opcionalmente
sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, NR⁶⁵R⁶⁶, fenilo o
morfolinilo), cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₆,

20

trifluorometilo, alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆,
alquilcarboniloxi C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, -NR⁵³R⁵⁴, -
C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, NR⁵⁷C(O)R⁵⁸, SO₂NR⁵⁹R⁶⁰, NR⁶¹SO₂R⁶², S(O)_vR⁶³,
OS(O₂)R⁶⁴, benciloxi y alquiltiperazinilo C₁₋₆;

5 R⁵³ y R⁵⁴ representan cada uno independientemente
hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, o R⁵³ y R⁵⁴ junto con
el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo
heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

v es 0, 1 ó 2;

10 R⁵⁵ y R⁵⁶ representan cada uno independientemente
hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, o R⁵⁵ y R⁵⁶ junto con
el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo
heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R⁵⁹ y R⁶⁰ representan cada uno independientemente
15 hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, o R⁵⁹ y R⁶⁰ junto con
el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo
heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

cada R⁵⁷, R⁵⁸, R⁶¹, R⁶², R⁶³ y R⁶⁴ representa
independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo
20 C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;

R⁶⁵ y R⁶⁶ representan cada uno independientemente
hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, o R⁶⁵ y R⁶⁶ junto con
el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo
heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros.

25 Q representa fenilo opcionalmente sustituido con al menos
un sustituyente seleccionado entre halógeno, carboxilo,
hidroxilo, nitro, ciano, mercapto, un grupo alquilo C₁₋₆ (a su
vez opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, NR⁶⁵R⁶⁶,
fenilo o morfolinilo),

30 cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₆, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₆,
alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋

21

6, $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{55}\text{R}^{56}$, $\text{NR}^{57}\text{C}(\text{O})\text{R}^{58}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{59}\text{R}^{60}$, $\text{NR}^{61}\text{SO}_2\text{R}^{62}$,
 $\text{S}(\text{O})_v\text{R}^{63}$, benciloxi y alquilpiperazinilo C_{1-6} ;
 R^{53} y R^{54} representan cada uno independientemente hidrógeno,
alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , o R^{53} y R^{54} junto con el átomo
s de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo
heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;
v es 0, 1 ó 2;
 R^{55} y R^{56} representan cada uno independientemente
hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , o R^{55} y R^{56} junto con
10 el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo
heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;
 R^{59} y R^{60} representan cada uno independientemente
hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , o R^{59} y R^{60} junto con
el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo
15 heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;
cada R^{57} , R^{58} , R^{61} , R^{62} , R^{63} y R^{64} representa
independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}
o cicloalquilo C_{3-6} ;
 R^{65} y R^{66} representan cada uno independientemente
20 hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , o R^{65} y R^{66} junto con
el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo
heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros; independientemente
representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} o
cicloalquilo C_{3-6} ;
25 R^{65} y R^{66} representan cada uno independientemente
hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , o R^{65} y R^{66} junto con
el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo
heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;
Q representa fenilo opcionalmente sustituido con al menos
30 un sustituyente seleccionado entre halógeno, ciano,
trifluorometilo, $\text{SO}_2\text{NR}^{59}\text{R}^{60}$, $\text{S}(\text{O})_v\text{R}^{63}$, $\text{OS}(\text{O}_2)\text{R}^{64}$
v es 0, 1 ó 2;

22

R⁵⁹ y R⁶⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, o R⁵⁹ y R⁶⁰ junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

5 R⁶³ y R⁶⁴ representan independientemente alquilo C₁₋₆.

Los ejemplos de compuestos de la invención incluyen, pero se limitan a:

(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

10 (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

15 (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-fluorobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-(isopropilsulfonil)bifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

Metanosulfonato de (S)-4'-(2-(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-carboxamido)-2-cianoetil)bifenil-4-ilo;

20 (S)-4-Amino-N-(2-(4'-(azetidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)-1-cianoetil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(3'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

25 (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-5-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

30 (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(3-(3-metoxipropil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

23

- Metanosulfonato de (S)-4'-(2-(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-carboxamido)-2-cianoetil)bifenil-3-ilo;
- (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(3',4'-difluorobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- 5 (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(1-oxoisoindolin-5-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- (S)-4-Amino-N-(ciano-2-[4-(2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il)fenil]etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- 10 (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(3'-ciano-4'-metilbifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- 15 (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-ciano-3'-metilbifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-metoxibifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(1-metil-2-oxoindolin-6-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- 20 (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(3'-ciano-4'-fluorobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- 25 (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- (S)-4-Amino-N-(2-(4'-carbamoil-3'-fluorobifenil-4-il)-1-cianoetil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- 30 (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-(morfolinosulfonil)bifenil-4-

24

il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-7-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

5 (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(2-metil-3-oxoisoindolin-5-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

10 (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

15 Sal trifluoroacética de (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-5-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida; y

4-Amino-N-((1S)-1-ciano-2-[4-(2,2-dioxido-1,3-dihidro-2-benzotiofen-5-il)fenil]etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

20 y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos.

Cabe destacar que cada uno de los compuestos químicos de la lista precedente representa un aspecto particular e independiente de la invención.

Los compuestos de la invención que tienen menos potencia
25 y/o estabilidad preferente son:

(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(3'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-metilbifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

30 (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(bifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida; y

(R)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-

25

1,2-benzisotiazol-5-il)fenil]etil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida;

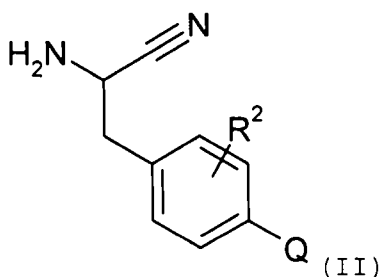
y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente en la presente excluyendo a cualquiera de los ejemplos específicos o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I') como se definió anteriormente en la presente excluyendo a cualquiera de los ejemplos específicos o sus sales farmacéuticamente aceptables.

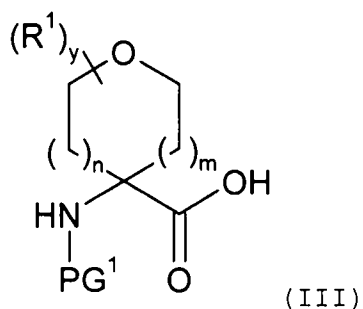
Un experto se dará cuenta de que los compuestos de la invención se pueden preparar de una forma conocida de varias maneras. Las siguientes rutas son meramente ilustrativas de algunos de los métodos que se pueden emplear para sintetizar los compuestos de fórmula (I).

La presente invención proporciona además un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se definió anteriormente que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



donde R^2 y Q son como se definieron en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III)

26



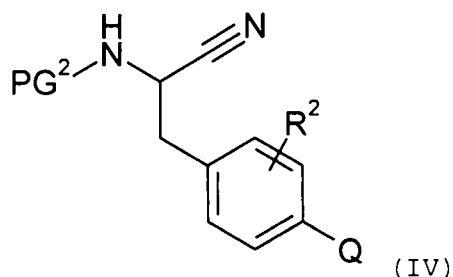
donde PG¹ representa un grupo protector (p. ej., *tert*-butoxicarbonilo), R¹, R², m, n e y son como se definieron en la fórmula (I), y opcionalmente llevar a cabo después uno o más de los siguientes procedimientos:

- convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I)
- eliminar todos los grupos protectores
- 10 • formar una sal farmacéuticamente aceptable.

El proceso de la invención se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base, tal como diisopropiletilamina o trietilamina, y un agente activante tal como un reactivo de "uronio" (por ejemplo, tetrafluoroborato de 2-(1-*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) o un agente deshidratante (por ejemplo, anhídrido del ácido propanofosfónico). La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente orgánico, tal como *N,N*-dimetilformamida o tetrahidrofurano, a una temperatura, por ejemplo, en rango de 20 °C a 100 °C, en particular a temperatura ambiente (25 °C).

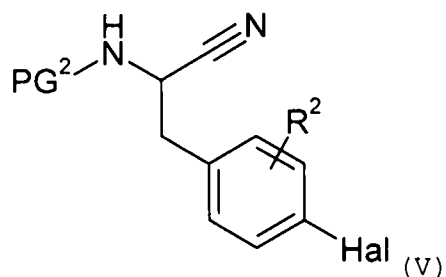
Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (IV)

27

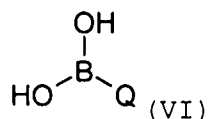


donde PG^2 representa un grupo protector (p. ej., *tert*-butoxicarbonilo), y R^2 y Q son como se definieron en la fórmula (II), con un reactivo adecuado para eliminar el grupo protector PG^2 . Un ejemplo de un reactivo adecuado es el ácido fórmico.

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (V)



10 donde PG_2 y R^2 son como se definieron en la fórmula (IV), y Hal representa un halógeno (p. ej., I o Br) con un compuesto de fórmula (VI) o un éster de este



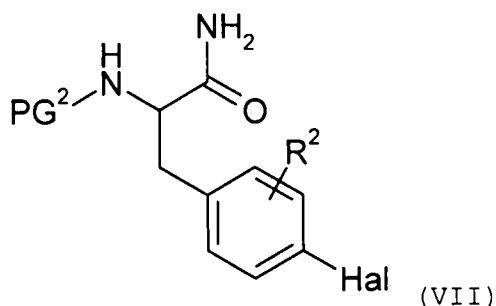
en presencia de una catalizador, tal como *bis*[*bis*(1,2-
15 difenilfosfino)etano]paladio (0) o dicloruro de 1,1 *bis*(di-
tert-butilfosfino)ferrocenopaladio, y una base tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente, tal como una mezcla de dioxano/agua o una mezcla de acetonitrilo/agua, a

28

una temperatura, por ejemplo, en el rango de 20°C a 100°C, particularmente a 75°C.

Los compuestos de la fórmula (V) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (VII)

5

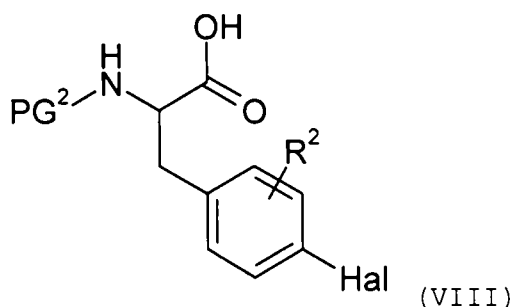


donde PG₂ y R² son como se definieron en la fórmula (V) y Hal representa un halógeno (p. ej., I o Br), utilizando procedimientos bibliográficos estándares para la

10 deshidratación de una amida, por ejemplo, con hidróxido de (metoxycarbonilsulfamoil)triethylamonio, que se puede preparar *in situ* con trietilamina y clorosulfonilcarbamato de metilo o un reactivo, tal como anhídrido propilfosfónico (T3P), con o sin una base, tal como diisopropiletilamina, en un solvente,

15 tal como diclorometano o *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura en el rango de -20°C a 100°C, por ejemplo, a 0°C.

Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (VIII)



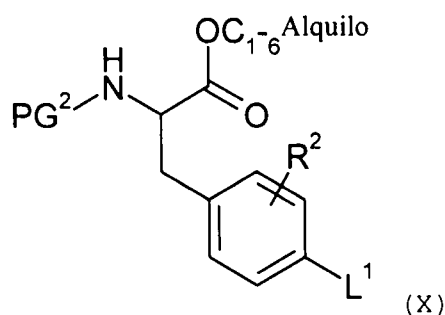
20

29

donde PG_2 y R^2 son como se definieron en la fórmula (VII), y Hal representa un halógeno (p. ej., I o Br), con una solución acuosa de amoníaco, utilizando procedimientos bibliográficos estándares para formar una amida, por ejemplo, en presencia de una base, tal como N-etilmorfolina o diisopropiletilamina, y un agente activante tal como un reactivo de "uronio" (por ejemplo, tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) o anhídrido propilfosfónico (T3P). La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente orgánico, tal como N,N-dimetilformamida, a una temperatura en el rango de $-20^{\circ}C$ a $100^{\circ}C$, por ejemplo, a $0^{\circ}C$.

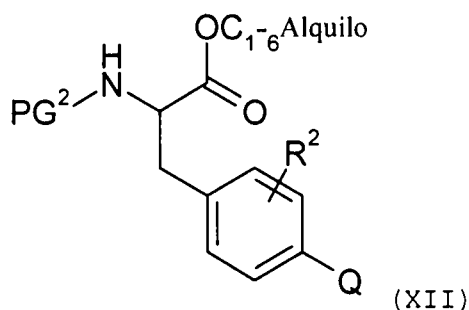
Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden adquirir de proveedores comerciales (p. ej., de *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 503) o se pueden preparar utilizando técnicas conocidas.

Otros compuestos de fórmula (IV), donde Q representa un grupo heteroarilo, se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (X)



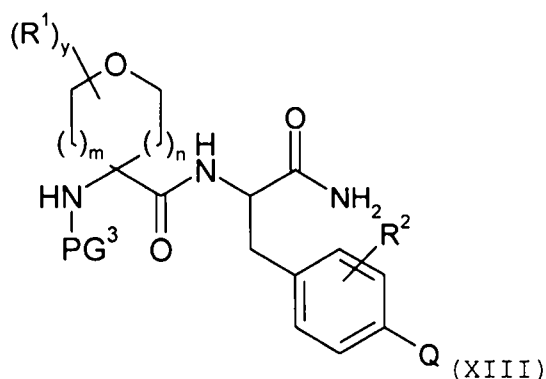
donde PG_2 y R^2 son como se definieron en la fórmula (IV), y L^1 representa un grupo saliente, tal como un halógeno, con un compuesto de fórmula (VI) o fórmula (XI), $Q-B(OR)_2$, donde Q representa un grupo heteroarilo, para formar un compuesto de fórmula (XII)

30



donde PG₂, R² y Q son como se definieron anteriormente. Los compuestos de fórmula (XII) se pueden convertir posteriormente en compuestos de fórmula (IV) mediante procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, tal como se describe en *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 3059 o la Solicitud de Patente de EE. UU. N.º 2007/0099835.

La presente invención proporciona además un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se definió anteriormente que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIII)

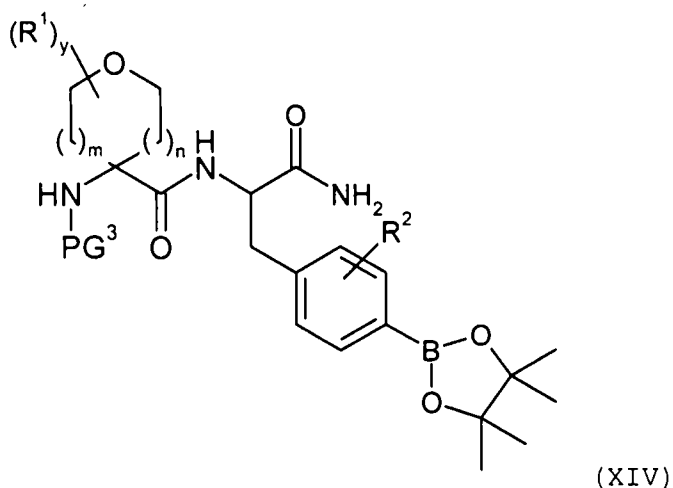


donde R¹, R², m, n, y y Q son como se definieron anteriormente y PG³ representa un grupo protector (p. ej., tert-butoxicarbonilo), utilizando procedimientos bibliográficos estándares para la deshidratación de una amida, por ejemplo, con hidróxido de (metoxycarbonilsulfamoil)triethylamonio, que se puede preparar *in situ* con trietilamina y clorosulfonilcarbamato de metilo o un reactivo, tal como

31

anhidrido propilfosfónico (T3P), con o sin una base, tal como diisopropiletilamina, en un solvente, tal como diclorometano o *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura en el rango de -20°C a 100°C, por ejemplo, a 0 °C.

5 Un compuesto de fórmula (XIII) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XIV), donde R^1 , R^2 , m , n , y y Q son como se definieron anteriormente, y PG^3 representa un grupo protector (p. ej., *tert*-butoxicarbonilo),



10 con un haluro de fórmula (XV), donde Q es como se definió en la fórmula (I),



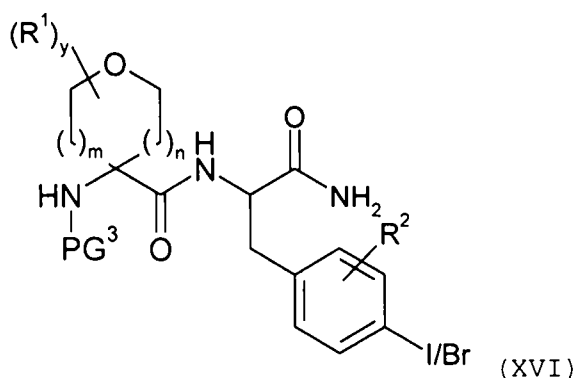
15 en presencia de un catalizador, tal como bis[bis(1,2-difenilfosfino)etano]paladio (0), y una base tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente, tal como una mezcla de dioxano/agua o una mezcla de acetonitrilo/agua, a
20 una temperatura, por ejemplo, en el rango de 20°C a 100 °C, particularmente a 75 °C.

32

Un compuesto de fórmula (XIV) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XVI), donde R^1 , R^2 , m , n , y y Q son como se definieron anteriormente, y PG^3 representa un grupo protector (p. ej., *tert*-butoxicarbonilo) con

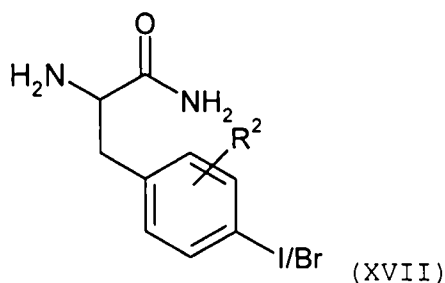
5 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), en presencia de un catalizador adecuado, tal como un complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II).DCM y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno o dicloruro de 1,1 bis(di-*tert*-butilfosfino)ferrocenopaladio, con una base adecuada, tal

10 como acetato de potasio, en un solvente, tal como sulfóxido de dimetilo, a una temperatura en el rango de 60°C a 100°C, por ejemplo, a 80°C.



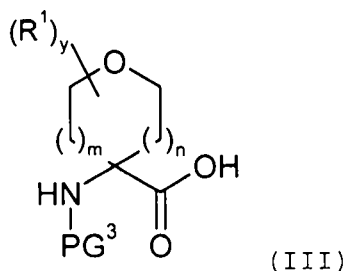
Un compuesto de fórmula (XVI) se puede preparar por reacción

15 de un compuesto de fórmula (XVII)



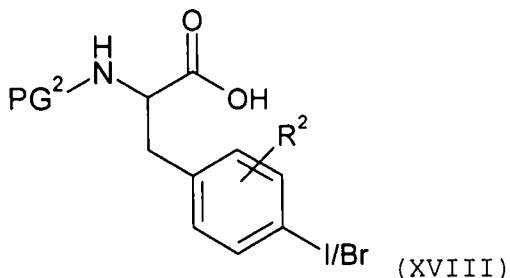
donde R^2 es como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula (III)

33



donde R^1 , m , n e y son como se definieron anteriormente, y PG^3 representa un grupo protector (p. ej., *tert*-butoxicarbonilo) en presencia de una base, tal como diisopropiletilamina o trietilamina y un agente deshidratante (por ejemplo, anhídrido del ácido propanofosfónico). La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente orgánico, tal como *N,N*-dimetilformamida o tetrahidrofurano, a una temperatura, por ejemplo, en el rango de 20°C a 100°C, en particular a temperatura ambiente (25°C).

Los compuestos de fórmula (XVII) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XVIII)



donde PG^2 y R^2 son como se definieron en la fórmula (VII), con una solución acuosa de amoníaco, utilizando procedimientos bibliográficos estándares para formar una amida, por ejemplo, en presencia de una base, tal como *N*-etilmorfolina o diisopropiletilamina, y un agente activante tal como un reactivo de "uronio" (por ejemplo, tetrafluoroborato de 2-(1-*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) o anhídrido

propilfosfónico (T3P). La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente orgánico, tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura en el rango de -20°C a 100°C, por ejemplo, a 0 °C.

5 Un compuesto de fórmula (XIII) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XVI), donde R^1 , R^2 , m , n , y y Q son como se definieron anteriormente, y PG^3 representa un grupo protector (p. ej., *tert*-butoxicarbonilo), con un compuesto de fórmula (VI) o fórmula (XI), $Q-B(OR)_2$, en
10 presencia de un catalizador, tal como *bis*[*bis*(1,2-difenilfosfino)etano]paladio (0) o dicloruro de 1,1 *bis*(di-*tert*-butilfosfino)ferrocenopaladio, y una base tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente, tal como una
15 mezcla de dioxano/agua o de acetonitrilo/agua, a una temperatura, por ejemplo, en el rango de 20°C a 100°C, particularmente a 75°C.

Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden adquirir de proveedores comerciales (p. ej., de *Tetrahedron: Asymmetry*,
20 **1998**, 9, 503) o se pueden preparar utilizando técnicas conocidas.

Los compuestos de fórmulas (III), (VIII), (XV) y (XVIII) se pueden adquirir de proveedores comerciales, están descritos en la bibliografía o se pueden preparar mediante técnicas
25 conocidas.

Los expertos en la materia se darán cuenta de que en los procesos de la presente invención puede ser necesario proteger ciertos grupos funcionales, tales como grupos hidroxilo o amino, de los reactivos con grupos protectores. Así pues, la
30 preparación de los compuestos de fórmula (I) puede incluir, en una etapa adecuada, la eliminación de uno o más grupos protectores.

La protección y desprotección de grupos funcionales está descrita en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3.^a edición, T.W. Greene and
5 P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Los compuestos de fórmula (I) anteriores se pueden convertir en sus sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente en una sal de adición de ácido como un clorhidrato, bromhidrato, trifluoroacetato, sulfato, fosfato,
10 acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo, hidratadas, así como también no
15 solvatadas, y la presente invención contempla todas estas formas solvatadas.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas. Se sobreentenderá que la invención
20 contempla el uso de todos los isómeros geométricos y ópticos (incluidos los atropisómeros) de los compuestos de fórmula (I) y sus mezclas, incluidos los racematos. El uso de tautómeros y sus mezclas también forman un aspecto de la presente invención. Las formas enantioméricamente puras son un aspecto
25 particular de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables presentan actividad como fármacos, en particular, como inhibidores de la actividad de la dipeptidil peptidasa I, y, por lo tanto, se pueden utilizar para tratar:
30 1. aparato respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias entre ellas: asma, incluidas el asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio,

51

inducida por fármacos (incluidas la inducida por aspirina y por AINE) y la inducida por el polvo, tanto la intermitente como la persistente y de todas las intensidades, y otras causas de hiperreactividad de las vías respiratorias;

5 enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, incluidas la bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluidas la alveolitis

10 fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis por complicación de terapia antineoplásica e infecciones crónicas, incluidas la tuberculosis y aspergilosis, y otras infecciones micóticas; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y

15 trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusígena incluidos el tratamiento de la tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretorias de las vías respiratorias, y la tos yatrogénica; rinitis aguda y crónica incluidas la rinitis medicamentosa y

20 rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional incluida la rinitis nervosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infecciones virales agudas incluidos el resfriado común e infección debida al virus respiratorio sincitial, gripe, coronavirus (incluido el síndrome respiratorio agudo grave

25 SARS, por sus siglas en inglés) y adenovirus;

2. piel: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eccematosas y reacciones de hipersensibilidad retardada; fitodermatitis y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano,

30 liquen escleroatrófico, piodermia gangrenosa, sarcoide cutáneo, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermólisis ampollar, urticaria, angioedema, vasculitis,

eritemas tóxicos, eosinofiliias cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, 5 cáncer de piel no melanómico y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos incluidas las erupciones fijas por fármacos;

3. ojos: blefaritis; conjuntivitis, incluidas la conjuntivitis alérgica perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y 10 posterior; coroiditis; trastornos autoinmunitarios, degenerativos o inflamatorios que afectan la retina; oftalmitis incluida la oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones incluidas las virales, micóticas y bacterianas;

4. genitourinario: nefritis incluida la nefritis intersticial 15 y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluida la cistitis aguda y crónica (intersticial) y la úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvo vaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto masculina como femenina);

20 5. rechazo de aloinjerto: agudo y crónico después de, por ejemplo, un trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea, o después de una transfusión de sangre; o enfermedad crónica del injerto contra el huésped;

6. otros trastornos autoinmunitarios y alérgicos incluidos la 25 artritis reumatoide, síndrome de intestino irritable, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome

30 antifosfolipídico y síndrome de Sazary;

7. oncología: tratamiento de cánceres comunes incluidos el cáncer de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino

y colon, y tumores del estómago, la piel y el cerebro y neoplasias malignas que afecten a la médula ósea (incluidas las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, como el linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano; incluidos la prevención y el
5 tratamiento de la enfermedad metastásica y recurrencias tumorales, y síndromes paraneoplásicos; y

8. enfermedades infecciosas: enfermedades virales como verrugas genitales, verrugas comunes, verrugas plantares, hepatitis B, hepatitis C, virus del herpes simple, molusco
10 contagioso, viruela, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus del papiloma humano (VPH), citomegalovirus (CMV), virus de la varicela zoster (VVZ), rinovirus, adenovirus, coronavirus, gripe, parainfluenza; enfermedades bacterianas como tuberculosis y microbacteriosis aviar, lepra; otras
15 enfermedades infecciosas como enfermedades fúngicas, clamidia, candidiasis, aspergilosis, meningitis criptocócica, neumonía por pneumocystis carinii, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, infección por tripanosoma y leishmaniasis.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un
20 compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se definió anteriormente en la presente para su uso en terapia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales
25 farmacéuticamente aceptables como se definió anteriormente en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en terapia.

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que se indique
30 específicamente lo contrario. Los términos "terapéutico/a" y "terapéuticamente" deben interpretarse de la misma manera.

Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante en el tratamiento de personas que han padecido un episodio previo de la enfermedad o afección en cuestión, o que bien se considera que corren un mayor riesgo de padecerla. Las
5 personas que corren el riesgo de desarrollar una enfermedad o afección particular generalmente incluyen aquellos que tienen antecedentes familiares de la enfermedad o afección, o aquellos que han sido identificados mediante pruebas genéticas o detección sistemática como particularmente propensos a
10 desarrollar la enfermedad o afección.

En particular, los compuestos de la invención (incluidas las sales farmacéuticamente aceptables) se pueden emplear en el tratamiento del asma (tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o por polvo, particularmente asma
15 crónica o incurable (por ejemplo, asma tardía o hiperrespuesta de las vías respiratorias)), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o rinitis alérgica.

La invención proporciona también un método de tratamiento o de reducción del riesgo de padecer una enfermedad o afección
20 obstructiva de las vías respiratorias (por ejemplo, asma o EPOC) que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se definió anteriormente en la presente.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se definió anteriormente en la presente en la fabricación de un medicamento para emplear en el tratamiento de la EPOC.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se definió anteriormente en

la presente en la fabricación de un medicamento para emplear en el tratamiento del asma.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se definió anteriormente en la presente en la fabricación de un medicamento para emplear en el tratamiento de la rinitis alérgica.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se definió anteriormente en la presente para emplear en el tratamiento de la rinitis alérgica.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se definió anteriormente en la presente para emplear en el tratamiento de la EPOC.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se definió anteriormente en la presente para emplear en el tratamiento del asma.

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, la vía de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, la dosis diaria del compuesto de la invención, si es inhalada, puede estar comprendida entre 0.05 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$) y 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$). Como alternativa, si el compuesto se administra por vía oral, entonces la dosis diaria del compuesto de la invención puede estar comprendida entre 0.01 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$) y 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg).

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar solos pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la cual la sal/el compuesto (principio activo) de fórmula (I) está asociado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen, por ejemplo, en "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente de un 0.05 a un 99%p (por ciento en peso), más preferentemente de un 0.05 a un 80%p, aun más preferentemente de un 0.10 a un 70%p e incluso más preferentemente de un 0.10 a un 50%p, del principio activo, estando todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se definió anteriormente en la presente asociado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Además, la invención proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se definió anteriormente en la presente, con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía tópica (por ejemplo, a la piel o a los pulmones y/o las vías respiratorias) en forma, por ejemplo, de cremas, soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcanos

(HFA) y formulaciones en polvo seco, por ejemplo, formulaciones en el dispositivo inhalador conocido como Turbuhaler®; o sistémicamente, por ejemplo, por administración oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o 5 gránulos; o por administración parenteral en forma de una solución, suspensión o emulsión estéril para inyecciones (incluidas intravenosas, subcutáneas, intramusculares, intravasculares o por infusión); o por administración rectal en forma de supositorios.

10 Las formulaciones de polvo seco y los aerosoles de HFA presurizados de los compuestos de la invención (es decir, compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables) pueden administrarse por inhalación oral o nasal. Para la inhalación, el compuesto está preferentemente 15 finamente dividido. El compuesto finamente dividido tiene preferentemente un diámetro de masa medio menor de 10 micrómetros (μm) y se puede suspender en una mezcla propelente con ayuda de un dispersante, como un ácido graso $\text{C}_8\text{-C}_{20}$ o una de sus sales (por ejemplo, ácido oleico), una sal biliar, un 20 fosfolípido, un alquilsacárido, un surfactante perfluorado o polietoxilado, u otro dispersante farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar utilizando un inhalador de polvo seco. El inhalador puede ser monodosis o multidosis y puede ser un 25 inhalador de polvo seco activado por la respiración.

Una posibilidad es mezclar el compuesto de la invención finamente dividido con una sustancia portadora, por ejemplo, un mono-, di- o polisacárido, un alcohol de azúcar u otro poliol. Los portadores adecuados son azúcares, por ejemplo, 30 lactosa, glucosa, rafinosa, melezitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol y almidón. Como alternativa, el compuesto finamente dividido se puede recubrir con otra

sustancia. La mezcla en polvo también se puede dispensar en cápsulas de gelatina dura, de forma que cada una contenga la dosis deseada del principio activo.

Otra posibilidad es procesar el polvo finamente dividido
5 en forma de esferas que se desintegren durante el proceso de inhalación. El polvo en forma de esferas puede utilizarse para rellenar el depósito de fármaco de un inhalador multidosis, por ejemplo, el conocido como Turbuhaler® en el que una unidad de dosificación mide la dosis deseada que
10 posteriormente es inhalada por el paciente. Con este sistema se suministra el principio activo, con o sin una sustancia portadora, al paciente.

Para la administración oral, el compuesto de la invención puede mezclarse con un adyuvante o un portador, por ejemplo,
15 lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo, almidón de papa, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de celulosa; un aglutinante, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol,
20 una cera, parafina y similares, y luego comprimirse en forma de comprimidos. Si se requieren comprimidos recubiertos, los núcleos, preparados como se describe anteriormente, pueden recubrirse con una solución de azúcar concentrada que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco y dióxido
25 de titanio. Como alternativa, el comprimido puede recubrirse con un polímero adecuado disuelto en un solvente orgánico muy volátil.

Para preparar cápsulas de gelatina blanda, el compuesto de la invención se puede mezclar, por ejemplo, con un aceite
30 vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto empleando cualquiera de los excipientes mencionados anteriormente para los

comprimidos. Las cápsulas de gelatina dura también pueden llenarse con formulaciones líquidas o semisólidas del compuesto de la invención.

Los preparados líquidos para la aplicación oral pueden estar en forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones que contengan el compuesto de la invención, siendo el resto un azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Opcionalmente, dichos preparados líquidos pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, 10 sacarina y/o carboximetilcelulosa como agente espesante u otros excipientes con los que estarán familiarizados los expertos en la técnica.

Los compuestos de la invención (es decir, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables) 15 también pueden administrarse junto con otros compuestos utilizados para el tratamiento de las afecciones anteriores.

Por consiguiente, la invención se refiere además a terapias combinadas en las que un compuesto de la invención o una composición o formulación farmacéutica que contiene un 20 compuesto de la invención se administra simultánea o secuencialmente, o como un preparado combinado con otro u otros agentes terapéuticos para el tratamiento de una o más de las afecciones mencionadas.

En particular, para el tratamiento de enfermedades 25 inflamatorias, como (pero sin limitarse a) la artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal, los compuestos de la invención se pueden combinar con los siguientes agentes: agentes 30 antiinflamatorios no esteroides (en lo sucesivo AINE) incluidos los inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa COX-1/COX-2 tanto si se aplican tópica como sistémicamente



45

(tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas como fenilbutazona, 5 salicilatos como aspirina); inhibidores selectivos de la COX-2 (como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); donantes de óxido nítrico que inhiben la ciclooxigenasa (CINOD); glucocorticosteroides (tanto si se administran por vía tópica, 10 como oral, intramuscular, intravenosa o intraarticular); metotrexato; leflunomida; hidroxicloroquina; d-penicilamina; auranofin u otros preparados parenterales u orales de oro; analgésicos; diacereína; terapias intraarticulares como derivados del ácido hialurónico; y suplementos nutricionales 15 como la glucosamina.

Además, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención con una citocina, o un agonista o antagonista de la función de citocinas, (incluidos los agentes que actúan en los sistemas de transducción de 20 señales de citocinas como los moduladores del sistema SOCS) incluidos los interferones alfa, beta, y gamma; el factor de crecimiento similar a la insulina de tipo I (IGF-1); interleucinas (IL) incluídas desde la IL1 a la 17, y los inhibidores o antagonistas de interleucinas como la anakinra; 25 inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo, infliximab; adalimumab y la CDP-870) y los antagonistas del receptor de TNF incluídas moléculas de inmunoglobulina (como etanercept) y agentes de bajo peso molecular como la pentoxifilina.

30 Además, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención con un anticuerpo monoclonal

dirigido a los linfocitos B (tal como CD20 (rituximab), MRA-aIL16R y linfocitos T, CTLA4-Ig, HuMax Il-15).

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con un modulador de la función
5 del receptor de quimiocinas tal como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

10 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con un inhibidor de metaloproteasas de matriz (MMP), es decir, las estromelisinas, las colagenasas y las gelatinasas, así como también la agrecanasa; especialmente la colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-
15 2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), y estromelisina-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, incluidos agentes como la doxiciclina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuestos de la invención y un inhibidor de la
20 biosíntesis de leucotrienos, inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como: zileutón, ABT-761; fenleutón, tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-tiofeno-2-alquilsulfonamida sustituida en la posición 5; 2,6-di-tert-
25 butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano tal como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto de 2-cianonaftaleno sustituido con piridinilo tal como L-739 010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746 530; o un compuesto indólico o quinolínico tal como MK-591, MK-886 y BAY
30 x 1005.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista de los

47

receptores de leucotrienos (LT) B₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄,
seleccionado del grupo que consta de las fenotiazin-3-1 tal
como L-651 392; compuestos amidino tales como CGS-25019c;
benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas
s tales como BIIL 284/260; y compuestos como zafirlukast,
ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-
12525, Ro-245913; iralukast (CGP 45715A) y BAY x 7195.

La presente invención se refiere además a la combinación
de un compuesto de la invención y un inhibidor de
10 fosfodiesterasas (PDE) tal como una metilxantanina incluidas
la teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de las
isoenzimas PDE incluidos un inhibidor de la PDE₄, un inhibidor
de la isoforma PDE_{4D}, o un inhibidor de la PDE₅.

La presente invención se refiere además a la combinación
15 de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor
tipo 1 de histamina tal como cetirizina, loratadina,
desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina,
astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina,
prometazina, ciclizina, o mizolastina; aplicada por vía oral,
20 tópica o parenteral.

La presente invención se refiere además a la combinación
de un compuesto de la invención y un inhibidor de la bomba de
protones (tal como omeprazol) o un antagonista gastroprotector
del receptor tipo 2 de la histamina.

25 La presente invención se refiere además a la combinación
de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor
tipo 4 de la histamina.

La presente invención se refiere además a la combinación
de un compuesto de la invención y un agente simpatomimético
30 vasoconstrictor agonista del receptor adrenérgico alfa-1/alfa-
2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina,
efedrina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina,

clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina o clorhidrato de etilnorepinefrina.

La presente invención se refiere además a la combinación
s de un compuesto de la invención y un agente anticolinérgico
incluido un antagonista de receptores muscarínicos (M1, M2 y
M3) tal como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de
ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio,
pirenzepina o telenzepina.

10 Además, la presente invención se refiere a la combinación
de un compuesto de la invención y un agonista de receptores
adrenérgicos beta (incluidos los subtipos de receptores beta
1-4) tal como isoprenalina, salbutamol, formoterol,
salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol
15 o pirbuterol, o uno de sus enantiómeros quirales.

La presente invención se refiere además a la combinación
de un compuesto de la invención y una cromona tal como
cromoglicato de sodio o nedocromil sódico.

La presente invención se refiere además a la combinación
20 de un compuesto de la invención con un glucocorticoide tal
como flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de
beclometasona, budesónida, propionato de fluticasona,
ciclesónida o furoato de mometasona.

La presente invención se refiere además a la combinación
25 de un compuesto de la invención con un agente que modula un
receptor hormonal nuclear tal como PPAR.

La presente invención se refiere además a la combinación
de un compuesto de la invención con una inmunoglobulina (Ig) o
un preparado de Ig, o un antagonista o anticuerpo modulador de
30 la función de Ig tal como anti-IgE (por ejemplo, omalizumab).

La presente invención se refiere además a la combinación
de un compuesto de la invención y otro agente antiinflamatorio

aplicado sistémica o tópicamente, tal como talidomida o un derivado de esta, un retinoide, ditranol o calcipotriol.

Además, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención y combinaciones de
5 aminosalicilatos y sulfapiridina tales como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida y olsalazina; y agentes inmunomoduladores tales como las tiopurinas.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con un agente antibacteriano
10 tal como un derivado de penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglucósido inhalado; un agente antiviral incluidos aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirina, zanamavir y
15 oseltamavir; un inhibidor de las proteasas tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir; un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa tal como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico tal como nevirapina o
20 efavirenz.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un agente cardiovascular tal como un bloqueante de los canales de calcio, un bloqueante de los receptores adrenérgicos beta, un inhibidor de la enzima
25 convertidora de la angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de la angiotensina-2; un agente hipolipemiente tal como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de las células sanguíneas tal como pentoxifilina; un trombolítico o un anticoagulante tal como un inhibidor de la
30 agregación plaquetaria.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un agente del SNC tal como

un antidepresivo (tal como sertralina), un fármaco antiparkinsoniano (tal como deprenil, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor de la MAOB tal como selegina y rasagilina, un inhibidor de la comp tal como tasmar, un
5 inhibidor A-2, un inhibidor de la reabsorción de la dopamina, un antagonista del NMDA, un agonista de la nicotina, un agonista de la dopamina o un inhibidor de la óxido nítrico sintasa neuronal), o un fármaco para tratar el alzhéimer tal como donepezil, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de la COX-
10 2, propentofilina o metrifonato.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, tal como un analgésico de acción central o periférica (por ejemplo, un opioide o
15 derivado de este), carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio, amitriptilina u otro agente o agentes antidepresivos, paracetamol o un agente antiinflamatorio no esteroide.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con un agente anestésico local
20 aplicado por vía parenteral o tópica (incluida la inhalación) tal como la lignocaína o uno de sus derivados.

Un compuesto de la presente invención se puede utilizar también en combinación con un agente antiosteoporosis incluido un agente hormonal, tal como raloxifeno, o un bifosfonato tal
25 como alendronato.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con un: (i) inhibidor de la triptasa; (ii) antagonista del factor de activación plaquetaria (PAF); (iii) inhibidor de la enzima convertidora
30 de interleucinas (ICE); (iv) inhibidor de IMPDH; (v) inhibidores de las moléculas de adhesión incluido un antagonista de VLA-4; (vi) catepsina; (vii) inhibidor de



51

cinasas, tal como un inhibidor de tirosina cinasas (como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo, gefitinib o mesilato de imatinib), una serina/treonina cinasa (tal como un inhibidor de una cinasa MAP tal como p38, JNK, proteína cinasa A, B o C, 5 o IKK) o una cinasa que participa en la regulación del ciclo celular (tal como una cinasa dependiente de ciclina); (viii) inhibidor de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; (ix) antagonista del receptor de cinina-B.sub1. - o B.sub2.; (x) agente antigota, por ejemplo, colchicina; (xi) inhibidor de la 10 xantina oxidasa, por ejemplo, alopurinol; (xii) agente uricosúrico, por ejemplo, probenecid, sulfinpirazona o benzobromarona; (xiii) secretagogo de la hormona de crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGFβ); (xv) factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF); 15 (xvi) factor de crecimiento fibroblástico, por ejemplo, factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF); (xvii) factor de estimulación de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF); (xviii) capsaicina en crema; (xix) antagonista del receptor de la taquicinina NK.sub1. o NK.sub3. tal como NKP- 20 608C, SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) inhibidor de elastasa tal como UT-77 o ZD-0892; (xxi) inhibidor de la enzima convertidora de TNF-alfa (TACE); (xxii) inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducida (iNOS); (xxiii) molécula homóloga al receptor quimioatrayente que se expresa en células 25 TH2 (como un antagonista de CRTH2); (xxiv) inhibidor de P38; (xxv) agente modulador de la función de los receptores tipo Toll (TLR), (xxvi) agente modulador de la actividad de los receptores purinérgicos tal como P2X7; (xxvii) inhibidor de la activación del factor de transcripción tal como NFκB, API o 30 STATS; o (xxviii) un agonista del receptor de glucocorticoides.

52

En otro aspecto, la presente invención proporciona una combinación (por ejemplo, para tratar la EPOC, el asma o la rinitis alérgica) de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se definió
5 anteriormente en la presente y uno o más agentes seleccionados independientemente entre:

- un agonista del receptor de glucocorticoides no esteroide (receptor GR);
- un agonista selectivo del receptor adrenérgico β_2 (tal
10 como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutaline, orciprenalina, mesilato de bitolterol, pirbuterol o indacaterol);
- un inhibidor de fosfodiesterasas (tal como un inhibidor de
15 la PDE4);
- un inhibidor de proteasas (tal como un inhibidor de la elastasa de neutrófilo o de la metaloproteasa de matriz MMP-12);
- un glucocorticoide;
- 20 • un agente anticolinérgico;
- un modulador de la función del receptor de quimiocinas (tal como un antagonista del receptor CCR1); y
- un inhibidor de la función de cinasas (tal como las cinasas p38 o IKK).

25 La invención también proporciona un producto farmacéutico que comprende, combinados, un preparado de un primer principio activo que es un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se definió anteriormente en la presente y un preparado de un segundo principio activo que
30 es

53

- un agonista del receptor de glucocorticoides no esteroide (receptor GR);
- un agonista selectivo del receptor adrenérgico β_2 ;
- un inhibidor de fosfodiesterasas;
- 5 • un inhibidor de proteasas,
- un glucocorticoide;
- un agente anticolinérgico;
- un modulador de la función del receptor de quimiocinas; o
- un inhibidor de la función de cinasas;

10 para el uso simultáneo, secuencial o por separado en terapia.

En otro aspecto, la invención también proporciona un kit que comprende un preparado de un primer principio activo que es un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se definió anteriormente en
15 la presente y un preparado de un segundo principio activo que es

- un agonista del receptor de glucocorticoides no esteroide (receptor GR);
- un agonista selectivo del receptor adrenérgico β_2 ;
- 20 • un inhibidor de fosfodiesterasas;
- un inhibidor de proteasas,
- un glucocorticoide;
- un agente anticolinérgico;
- un modulador de la función del receptor de quimiocinas; o
- 25 • un inhibidor de la función de cinasas;

e instrucciones para la administración simultánea, secuencial o por separado de los preparados a un paciente que lo necesite.

Un compuesto de la invención también se puede emplear
30 combinado con un agente terapéutico existente para el

tratamiento del cáncer, por ejemplo, los agentes adecuados incluyen:

- (i) un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una combinación de estos, como los empleados en oncología médica, tal como un agente alquilante (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucil, busulfán o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo, un antifolato tal como una fluoropirimidina como 5-fluorouracilo o tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinosida citosina, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo, una antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimitótico (por ejemplo, un alcaloide de la vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide, tal como taxol o taxotere); o un inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo, una epipodofilotoxina tal como etopósido, teniposida, amsacrina, topotecán o una camptotecina);
- (ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), un subregulador del receptor de estrógenos (por ejemplo, fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), un antagonista de LHRH o agonista de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), un progestógeno (por ejemplo, acetato de megestrol), un inhibidor de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) y un inhibidor de 5 α -reductasa tal como finasterida;
- (iii) un agente que inhibe la invasión de células cancerígenas (por ejemplo, un inhibidor de metaloproteínasa como marimastat

o un inhibidor del receptor de la función del activador del plasminógeno tipo uroquinasa);

(iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo, un anticuerpo del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab o el anticuerpo cetuximab [C225] anti-erbb1), un inhibidor de la farnesil transferasa, un inhibidor de tirosina cinasas o un inhibidor de serina/treonina cinasas, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, un inhibidor de la familia de tirosina cinasas EGFR como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD 1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) un agente antiangiogénico tal como uno que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento endotelial vascular bevacizumab, un compuesto descrito en WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354) o un compuesto que funciona por otro mecanismo (por ejemplo, linomida, un inhibidor de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ o una angiostatina);

(vi) un agente que produce daños vasculares como combretastatina A4 o un compuesto divulgado en WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;

(vii) un agente empleado en terapia antisentido, por ejemplo, uno dirigido a uno de los blancos indicados anteriormente, como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

56

- (viii) un agente empleado en un método de terapia génica, por ejemplo, métodos para reemplazar genes aberrantes, tales como p53 aberrante, o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, métodos de GDEPT (terapia con profármacos activados enzimáticamente dirigida
s por genes) como los que emplean citosina deaminasa, timidina cinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y métodos para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tal como la terapia génica resistente a múltiples fármacos; o
- 10 (ix) un agente empleado en un método inmunoterapéutico, por ejemplo, métodos *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, como la transfección con citocinas como la interleucina 2, interleucina 4 o el factor estimulante de colonias de
15 granulocitos y macrófagos, métodos para disminuir la anergia de linfocitos T, métodos que emplean células inmunitarias transfectadas como las células dendríticas transfectadas con genes de citocinas, métodos que emplean líneas celulares tumorales transfectadas con genes de citocinas y métodos que
20 emplean anticuerpos antiidiotípicos.

La invención se ilustrará mediante los siguientes Ejemplos no taxativos en los cuales, a menos que se indique de otra forma:

- (i) cuando se presentan, los espectros de ^1H RMN se registraron
25 en un Bruker Avance 600 (600 MHz), un Bruker DRX 500 (500 MHz) o un instrumento Varian UnityInova de 500 MHz, 400 MHz o 300 MHz. Se emplearon como referencias los picos centrales del cloroformo-*d* (CDCl_3 ; δ_{H} 7.27 ppm), sulfóxido de dimetilo-*d*₆ (*d*₆-DMSO; δ_{H} 2.50 ppm) o metanol-*d*₄ (CD_3OD ; δ_{H} 3.31 ppm), o un
30 patrón interno de tetrametilsilano (TMS; δ_{H} 0.00 ppm);
- (ii) los espectros de masas se registraron en un Agilent MSD (APCI +ve y -ve, y/o electronebulización (p. ej., en

- multimodo)) después de HPLC analítica. Cuando se presentan los valores para m/z , generalmente solo se presentan los iones que indican la masa principal y los iones de masa citados son los iones de masa positivos o negativos: $[M]^+$, $[M+H]^+$, $[M-H]^-$ o
- 5 $[M+2H-BOC]^+$;
- (iii) los compuestos de los títulos y subtítulos de los ejemplos y las preparaciones se nombraron utilizando el programa de nomenclatura de la IUPAC Struct=Name 9.0.7 de CambridgeSoft Corporation.
- 10 (iv) a menos que se indique lo contrario, la HPLC en fase inversa se llevó a cabo utilizando una columna de sílice de fase inversa SunFire® adquirida de Waters Corp.;
- (v) a menos que se indique lo contrario, los materiales de partida se adquirieron de proveedores comerciales. Todos los
- 15 solventes y reactivos comerciales eran de calidad para uso en laboratorio y se utilizaron tal como se recibieron. Todas las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el rango de 7 a 28°C y, cuando procedía, en una atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno;
- 20 (vi) La HPLC analítica se llevó a cabo utilizando una columna Waters XBridge™ C8 de 3.5 μm eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso al 0.1%, ácido fórmico acuoso al 0.1%, acetato de amonio acuoso al 0.1% o amoniaco acuoso al 0.1%; una columna Waters XBridge™ C18 de
- 25 3.5 μm con un gradiente de acetonitrilo en amoniaco acuoso al 0.1%; una columna Waters Symmetry™ C18 de 3.5 μm con un gradiente de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso al 0.1%; una columna Waters Sunfire™ C8 de 3.5 μm con un gradiente de acetonitrilo en ácido acético acuoso al 0.1%; o
- 30 una columna Phenomenex Gemini™ C18 de 3 μm con un gradiente de acetonitrilo en ácido acético acuoso al 0.1%. Se midieron los

espectros UV de los picos eluidos utilizando un haz de diodos en un sistema Agilent 1100® o equivalente;

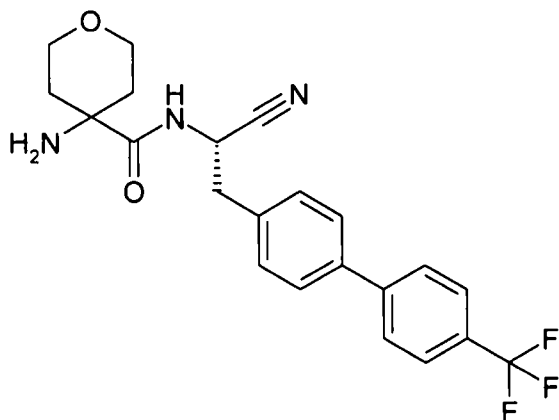
(vii) se utilizan las siguientes abreviaturas:

AIBN	2,2'-Azobisisobutironitrilo
Reactivo de Burgess	Sal interna de hidróxido de metil(carboxisulfamoil)triethylamonio
CbzCl	Cloruro de benciloxycarbonilo
d	Día(s)
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
g	Gramo(s)
h	Hora(s)
HATU	Hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HM-N	Cartucho de tierra de diatoméas Argonaut Isolute ®
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
Base de Hunig	Diisopropyletilamina (DIPEA)
LCMS	cromatografía líquida - espectroscopia de masas
min	Minuto(s)
mL	Mililitro(s)
n-BuLi	n-Butillitio
NMP	1-Metilpirrolidin-2-ona
RPHPLC	Cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa
TA	Temperatura ambiente

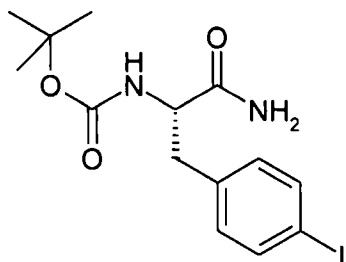
SCX	Resina de intercambio catiónico fuerte
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBTU	Tetrafluoroborato de 2-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio
TEA	Trietilamina
ATF	Ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Ejemplo 1: (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)etil)tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxamida

5



(i) (S)-1-Amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de tert-butilo

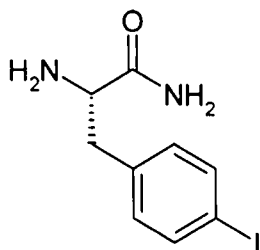


10 El ácido (S)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-yodofenil)propanoico (35.1 g) se disolvió en DMF (200 mL) y se

añadió *N*-etilmorfolina (17.0 mL) seguida de TBTU (28.8 g) a la solución resultante. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h y después se enfrió hasta 0 °C. Se añadió amoniaco 0.88 (11.1 mL) y la mezcla se dejó calentar hasta
5 temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h, después se vertió sobre agua y el precipitado resultante se separó por filtración. El sólido se secó al vacío para obtener el compuesto del subtítulo (34.2 g).

10 m/e (APCI+) 290 [M+2H-BOC]⁺

(ii) (*S*)-2-Amino-3-(4-yodofenil)propanamida



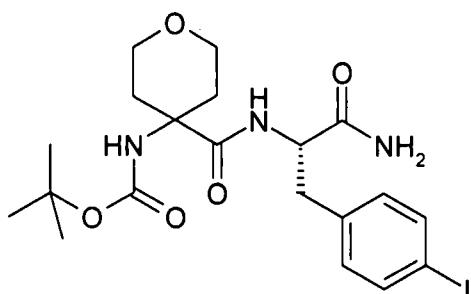
Se agitó (*S*)-1-amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (Ejemplo 1, paso (i), 2.41 g) en
15 diclorometano (125 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (8 mL) a la suspensión. La mezcla se agitó durante 2 h y después se concentró hasta ~12 mL al vacío. El residuo se agitó durante 2 días, se disolvió en acetato de etilo/diclorometano y se lavó con agua que contenía un exceso de bicarbonato de
20 sodio. La capa orgánica se secó y se evaporó para obtener el compuesto del subtítulo (1.52 g).

¹H RMN (399.824 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.40 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.09 (dd, 1H), 2.71 (dd, 1H), 1.81 (s, 2H).

25 m/e (APCI+) 291 [M+H]⁺

(iii) (*S*)-4-(1-Amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamatoil)tetrahidro-2*H*-piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo

61

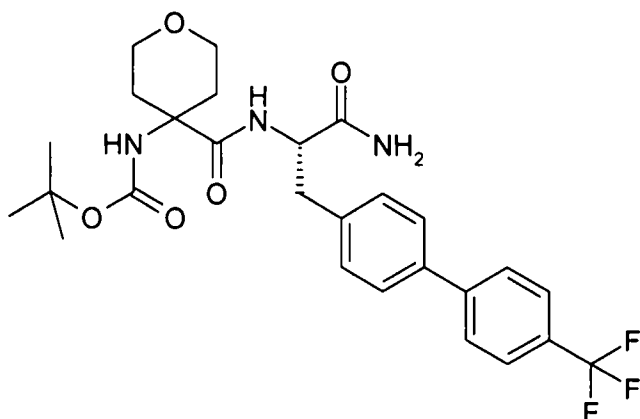


Se disolvieron el ácido 4-(*tert*-
 butoxycarbonilamino)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico (0.801
 g), (*S*)-2-amino-3-(4-yodofenil)propanamida (Ejemplo 1, paso
 5 (ii), 0.947 g) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1.422 mL)
 en DMF (10 mL), y se añadió TBTU a la solución (1.573 g). La
 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2
 días. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se disolvió
 en diclorometano (20 mL) y se evaporó sobre sílice. La sílice
 10 se colocó sobre la parte superior de una columna de sílice y
 se eluyó con un 20% de acetato de etilo en isohexano, seguido
 de un 50% de acetato de etilo en isohexano, a continuación un
 100% de acetato de etilo y por último un 10% seguido de un 20%
 de metanol en acetato de etilo para obtener el compuesto del
 15 subtítulo (2.00 g).

m/e (APCI+) 418.0 [M+2H-BOC]⁺

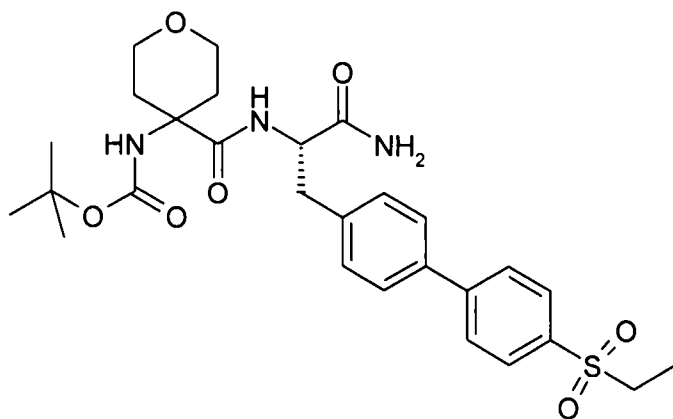
(iv) (*S*)-4-(1-Amino-1-oxo-3-(4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)propan-2-ilcarbamoyl)tetrahidro-2*H*-piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo

62



y

(S)-4-(1-Amino-3-(4'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1-oxopropan-
 2-ilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo



Se trató (S)-4-(1-amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-
 ilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo
 (Ejemplo 1, paso (iii), 2.0 g) en acetonitrilo (5 mL) en
 10 atmósfera de nitrógeno con el ácido 4-
 (trifluorometil)fenilborónico (0.367 g) y ácido 4-
 (etilsulfonil)fenilborónico (0.414 g), y a continuación con
 carbonato de potasio acuoso (3.87 mL) y dicloruro de 1,1
 bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (25 mg). La mezcla
 15 se agitó a 75 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se
 evaporó, se disolvió en diclorometano, se evaporó sobre sílice
 y se purificó en una columna de sílice eluyendo con un 50% de

acetato de etilo en isohexano y a continuación un 100% de acetato de etilo para obtener (S)-4-(1-amino-1-oxo-3-(4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)propan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo y (S)-4-(1-amino-3-(4'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo como una mezcla (1.7 g).

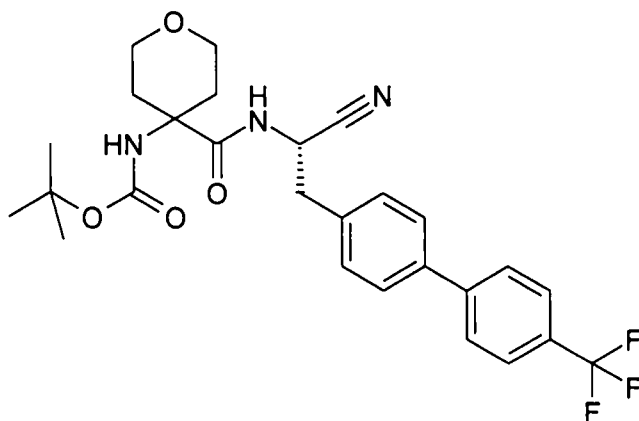
Datos para (S)-4-(1-amino-1-oxo-3-(4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)propan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo

m/e (APCI +) 436.0 [M+2H-BOC]⁺

Datos para (S)-4-(1-amino-3-(4'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo

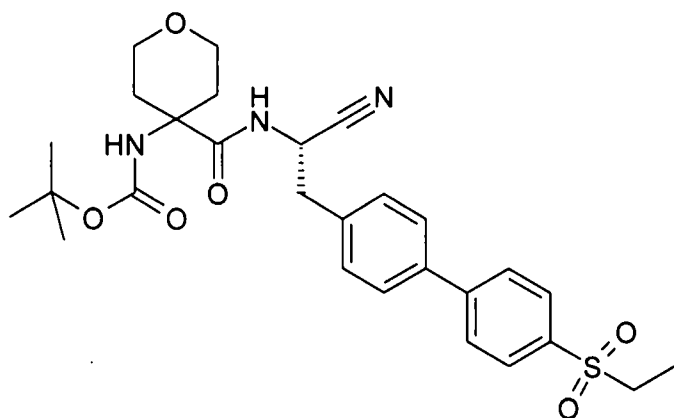
m/e (APCI +) 460.0 [M+2H-BOC]⁺

(v(i)) (S)-4-(1-Ciano-2-(4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo



20 y

(v(ii)) (S)-4-(1-Ciano-2-(4'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo



La mezcla de (S)-4-(1-amino-1-oxo-3-(4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)propan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-
 5 2H-piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo y (S)-4-(1-amino-3-(4'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo
 (Ejemplo 1, paso (iv), 1.7g) en diclorometano (15 mL) y se
 trató con reactivo de Burgess (1.19 g), y la mezcla se agitó a
 10 temperatura ambiente durante 72 h. La reacción se evaporó
 sobre sílice y se purificó mediante en una columna de sílice
 eluyendo con un 20% de acetato de etilo en isohexano, seguido
 de un 50% de acetato de etilo en isohexano y por último un
 100% de acetato de etilo para obtener, después de evaporar,
 15 las fracciones relevantes de (S)-4-(1-ciano-2-(4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-
 piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (650 mg) y (S)-4-(1-ciano-
 2-(4'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-
 piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (920 mg).

20 Datos para (S)-4-(1-ciano-2-(4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de *tert*-
 butilo

^1H RMN (399.824 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.59
 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 5.14 (dd, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.84 -

65

3.76 (m, 1H), 3.74 - 3.56 (m, 2H), 3.44 (d, 1H), 3.40 (d, 1H), 3.21 - 3.09 (m, 2H), 2.27 - 1.88 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.44 (s, 7H), 1.43 (s, 2H).

m/e (APCI +) 418.0 [M+2H-BOC]⁺

5 ¹⁹F RMN (376.169 MHz, CDCl₃) δ -62.97 (s, 3F).

Datos para (S)-4-(1-ciano-2-(4'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo

¹H RMN (399.824 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.59
10 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 5.21 - 4.99 (m, 1H), 5.14 (dd, 1H),
3.86 - 3.76 (m, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 2H),
3.24 (dd, 2H), 3.17 (dd, 2H), 2.27 - 1.76 (m, 4H), 1.44 (s,
9H), 1.37 (t, 3H).

m/e (APCI +) 442.0 [M+2H-BOC]⁺

15 **(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida**

Se añadió ácido fórmico (3 mL) a (S)-4-(1-ciano-2-(4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 1, paso (v(i)),
20 650 mg) y la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 10 min. La mezcla se evaporó a sequedad, se disolvió en metanol (6 mL) y se purificó mediante HPLC en fase inversa eluyendo con de un 25 a un 95% de metanol en ATF al 0.1% en una columna Waters SunFire. El material se convirtió en base libre evaporando las
25 fracciones relevantes, disolviendo en diclorometano (20 mL) y agitando con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL). El diclorometano se secó y se evaporó para obtener el compuesto del título como un sólido (200 mg).

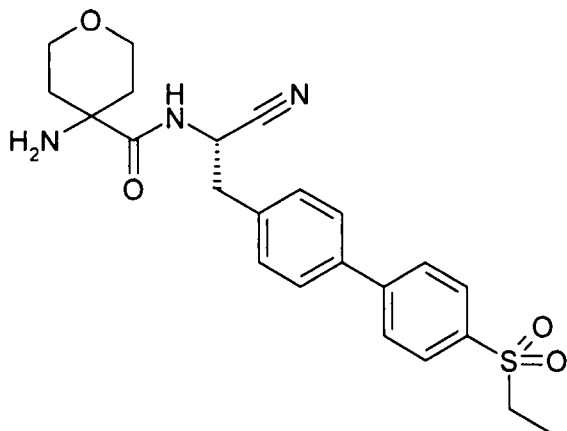
¹H RMN (399.824 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.67
30 (d, 2H), 7.59 (dt, 2H), 7.38 (d, 2H), 5.14 (dt, 1H), 3.92
(dt, 1H), 3.87 (dt, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 3.16 (d, 2H),
2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 1.53 (s, 2H), 1.29

(dc, 1H), 1.19 (dc, 1H).

m/e (MultiMode+) 418 [M+H]⁺

¹⁹F RMN (376.169 MHz, CDCl₃) δ -62.99 (s, 3F).

Ejemplo 2: (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



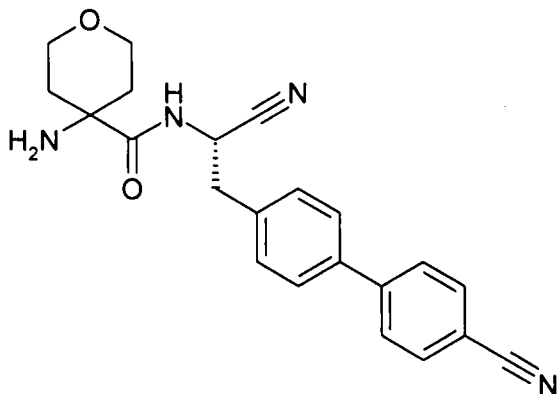
Se añadió ácido fórmico (3 mL) a (S)-4-(1-ciano-2-(4'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)etilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 1, paso (v(ii))), 920 mg) y la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 30 min. La mezcla se evaporó a sequedad, se disolvió en metanol (9 mL) y se purificó mediante HPLC en fase inversa eluyendo con de un 25 a un 95% de metanol en ATF al 0.1% en una columna Waters SunFire. El material se convirtió en base libre evaporando las fracciones relevantes, disolviendo en diclorometano (20 mL) y agitando con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL). El diclorometano se secó y se evaporó para obtener el compuesto del título como un sólido (397 mg).

¹H RMN (399.824 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, 1H), 7.97 (dt, 2H), 7.76 (dt, 2H), 7.61 (dt, 2H), 7.40 (d, 2H), 5.14 (dt, 1H), 3.92 (dt, 1H), 3.87 (dt, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.16 (d, 2H), 3.16 (c, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 1.54 (s, 2H), 1.33 - 1.26 (m, 1H), 1.32 (t, 3H), 1.20 (dc, 1H).

67

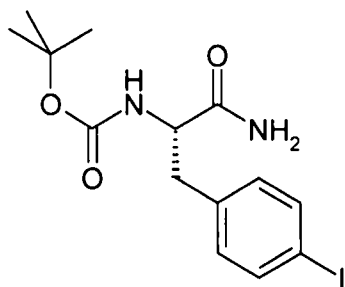
m/e (MultiMode+) 442 [M+H]⁺

Ejemplo 3: (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil) tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



5

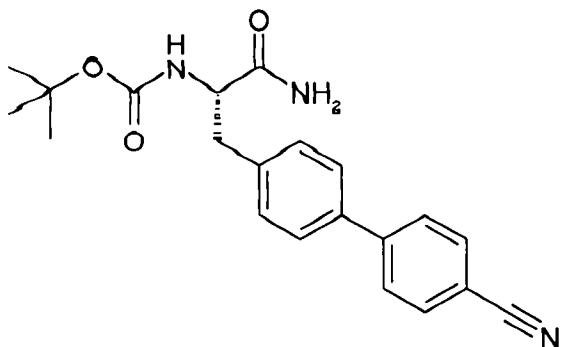
(i) (S)-1-Amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de tert-butilo



El ácido (S)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-yodofenil)propanoico (35.1 g) se disolvió en DMF (200 mL) y se añadió N-etilmorfolina (17.0 mL) seguida de TBTU (28.8 g) a la solución resultante. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h y después se enfrió hasta 0 °C. Se añadió amoníaco 0.880 (11.1 mL) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se vertió sobre agua y el precipitado resultante se separó por filtración. El sólido se secó al vacío para obtener el compuesto del subtítulo (34.2 g).

m/e (APCI+) 291 [M+2H-BOC]⁺

(ii) (S)-1-Amino-3-(4'-cianobifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de tert-butilo

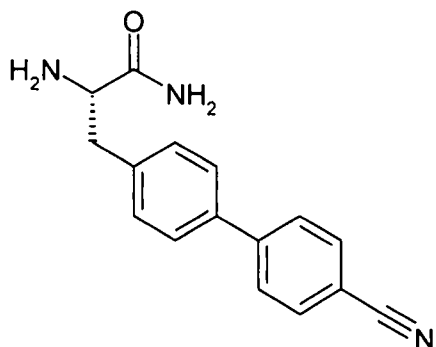


5 Se trataron (S)-1-amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 3, paso (i), 3.17 g) y ácido 4-cianofenilborónico (1.19 g) en dioxano (5 mL) con dicloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (0.08 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante
10 15 min en atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución acuosa de carbonato de potasio (2 M, 8.12 mL) y la mezcla se agitó durante 18 h a 75 °C. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó y se evaporó para obtener el compuesto del subtítulo (3.13 g).

15 m/e (APCI+) 266 [M+2H-BOC]⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 - 7.70 (m, 2H), 7.68 - 7.65 (m, 2H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 5.87 - 5.78 (m, 1H), 5.39 - 5.30 (m, 1H), 5.08 - 4.98 (m, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 3.20 - 3.07 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

20 (iii) (S)-2-Amino-3-(4'-cianobifenil-4-il)propanamida

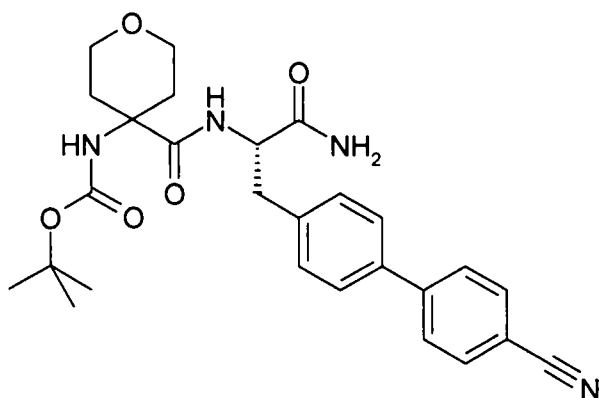


Se disolvió (S)-1-amino-3-(4'-cianobifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (Ejemplo 3, paso (ii), 3.13 g) en diclorometano (30 mL) y se añadió ATF (1.32 mL). El
5 diclorometano se destiló en un evaporador rotatorio a presión atmosférica hasta un volumen de ~5 mL de solvente. La reacción se monitorizó mediante HPLC/MS y, una vez finalizada, se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano.
10 Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con acetato de etilo seguido de acetato de etilo que contenía un 10% de metanol para obtener el compuesto del subtítulo (1.95 g).

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (dd, 2H), 7.67 (dd, 2H), 7.56 (dt, 2H), 7.36 (dt, 2H), 7.11 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.32 (dd, 1H), 2.84 (dd, 1H), 1.49 (s, 2H).

m/e (APCI +) 266.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

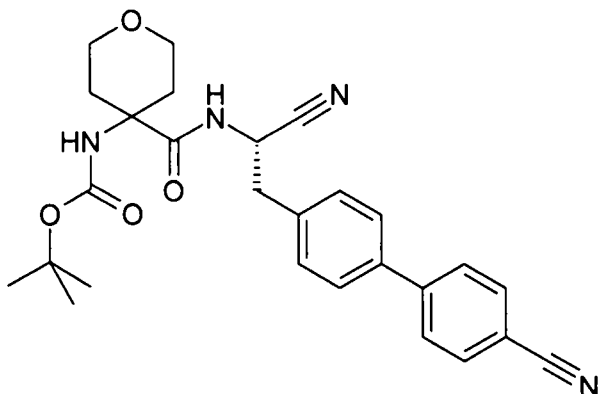
(iv) (S)-4-(1-Amino-3-(4'-cianobifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamatoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo
20



Se disolvieron el ácido 4-(tert-butoxicarbonilamino)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (374 mg), (S)-2-amino-3-(4'-cianobifenil-4-il)propanamida (Ejemplo 3, paso (iii), 405 mg) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.664 mL) en DMF (10 mL) y se añadió TBTU (734 mg) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se disolvió en diclorometano (20 mL) y se absorbió sobre sílice. El producto se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un 20% de acetato de etilo en isohexano, seguido de un 50% de acetato de etilo en isohexano y a continuación un 100% de acetato de etilo para obtener, después de evaporar, las fracciones relevantes del compuesto del subtítulo (700 mg).

m/e (APCI+) 393 [M+2H-BOC]⁺

(v) (S)-4-(1-Ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo



Se trató (S)-4-(1-amino-3-(4'-cianobifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 3, paso (iv), 0.70 g) en diclorometano
s (15 mL) con reactivo de Burgess (0.356 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió más reactivo de Burgess (0.15 g) y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un 33% de acetato de
10 etilo en isohexano y después un 100% de acetato de etilo para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido (0.420 g).

¹H RMN (399.824 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 5.14 (dd, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.17
15 (dd, 1H), 3.12 (dd, 1H), 2.28 - 1.86 (m, 4H), 1.85 - 1.77 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

m/e (APCI-) 473 [M-H]⁻

(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

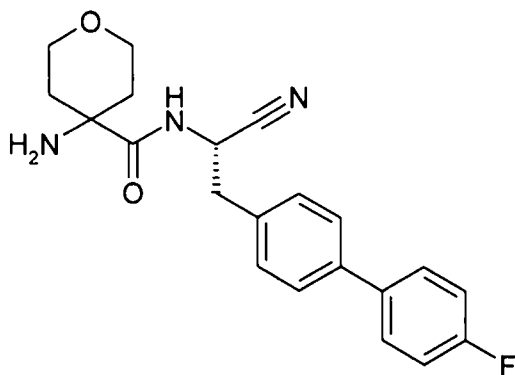
20 Se añadió ácido fórmico (2 mL) a (S)-4-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 3, paso (v), 420 mg) y la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 10 min. La mezcla se evaporó a sequedad, se disolvió en metanol (4 mL) y se
25 purificó mediante HPLC en fase inversa eluyendo con de un 25 a

un 85% de acetonitrilo en ATF al 0.1% en una columna Waters Sunfire. Las fracciones que contienen producto se evaporaron para eliminar el acetonitrilo, se neutralizaron con bicarbonato de sodio saturado, y se extrajeron con
5 diclorometano que se secó y evaporó para obtener el compuesto del título como un sólido (110 mg).

^1H RMN (399.824 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, 1H), 7.73 (dd, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 5.13 (dt, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.17 (d, 2H), 2.34 - 2.24
10 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.49 (s, 2H), 1.30 (dc, 1H), 1.20 (dc, 1H).

m/e (MultiMode+) 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$

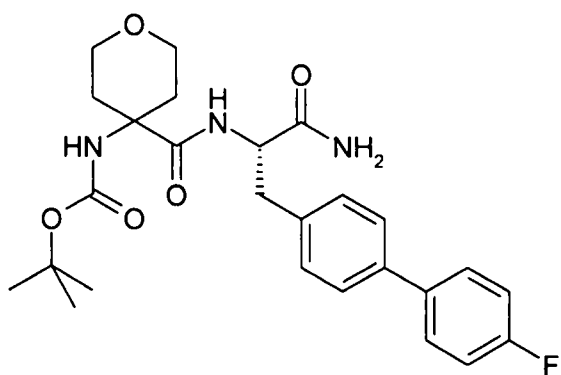
Ejemplo 4: (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-fluorobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



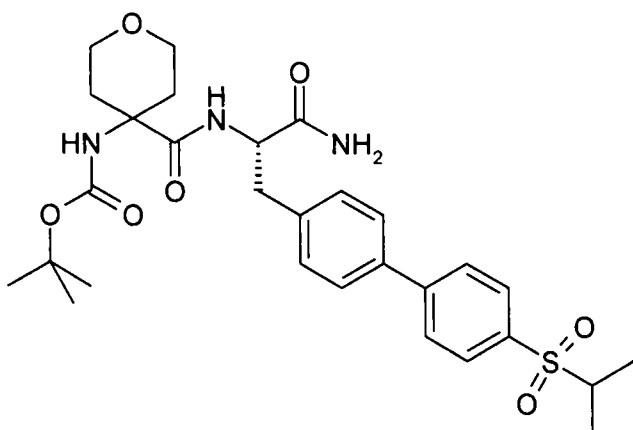
15

(i) (S)-4-(1-Amino-3-(4'-fluorobifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo

73



y (S)-4-(1-amino-3-(4'-(isopropilsulfonyl)biphenil-4-yl)-1-oxopropan-2-ylcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de
5 tert-butilo



Se trató (S)-4-(1-amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-
ilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo
(Ejemplo 1, paso (iii), 1.0 g) en acetonitrilo (5 mL) en una
10 atmósfera de nitrógeno con ácido 4-fluorofenilborónico (0.135
g) y ácido 4-(isopropilsulfonyl)fenilborónico (0.220 g)
seguido de carbonato de potasio acuoso (2 M, 1.93 mL) y
dicloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (13
mg). La mezcla se agitó a 75 °C durante 18 h. La reacción se
15 evaporó, se disolvió en diclorometano, se absorbió sobre
sílice y se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo
con un 50% de acetato de etilo en isohexano seguido de un 100%

89

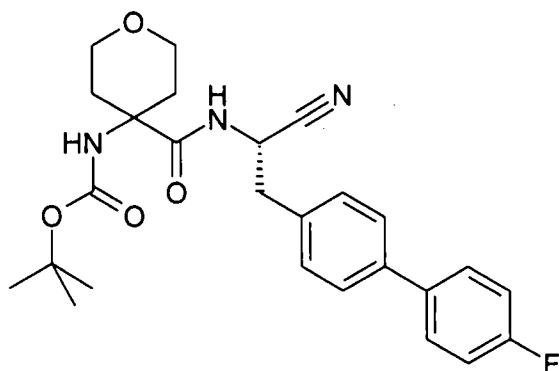
de acetato de etilo para obtener (S)-4-(1-amino-3-(4'-fluorobifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo y (S)-4-(1-amino-3-(4'-(isopropilsulfonil)bifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo
 5 como una mezcla (0.620 g).

Datos para (S)-4-(1-amino-3-(4'-fluorobifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo

10 m/e (APCI+) 386 [M+2H-BOC]⁺

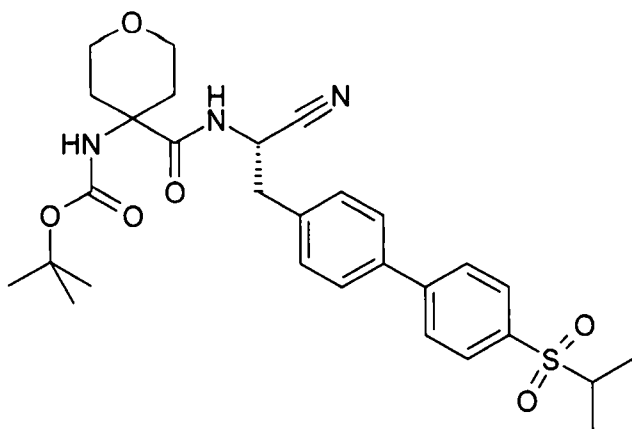
Datos para (S)-4-(1-amino-3-(4'-(isopropilsulfonil)bifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo
 m/e (APCI+) 474 [M+2H-BOC]⁺

15 (ii(i)) (S)-4-(1-Ciano-2-(4'-fluorobifenil-4-il)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo



20 y

(ii(ii)) (S)-4-(1-Ciano-2-(4'-(isopropilsulfonil)bifenil-4-il)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo



La mezcla de (S)-4-(1-amino-3-(4'-fluorobifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo y (S)-4-(1-amino-3-(4'-(isopropilsulfonil)bifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 4, paso (i), 620 mg) en diclorometano (15 mL) se trató con reactivo de Burgess (462 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un 25% de acetato de etilo en isohexano seguido de un 50% de acetato de etilo en isohexano para obtener, después de evaporar, las fracciones relevantes de (S)-4-(1-ciano-2-(4'-fluorobifenil-4-il)etilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (218 mg) y (S)-4-(1-ciano-2-(4'-(isopropilsulfonil)bifenil-4-il)etilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (300 mg).

Datos para (S)-4-(1-ciano-2-(4'-fluorobifenil-4-il)etilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo

^1H RMN (399.824 MHz, CDCl_3) δ 7.76 - 7.45 (m, 1H), 7.55 - 7.53 (m, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.13 (tq, 2H), 5.13 (dd, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 1H),

76

3.65 - 3.55 (m, 2H), 3.13 (ddd, 2H), 2.27 - 2.06 (m, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.81 (d, 1H), 1.44 (s, 9H).

m/e (APCI-) 466 [M-H]⁻

Datos para (S)-4-(1-ciano-2-(4'-(isopropilsulfonil)bifenil-4-il)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo

¹H RMN (399.824 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, 2H), 7.83 - 7.66 (m, 1H), 7.75 (dt, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 5.14 (dd, 1H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 3.74 - 3.56 (m, 3H), 3.29 - 3.09 (m, 4H), 2.26 - 2.04 (m, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.82 (d, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.34 (d, 6H).

m/e (APCI-) 555 [M-H]⁻

(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-fluorobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

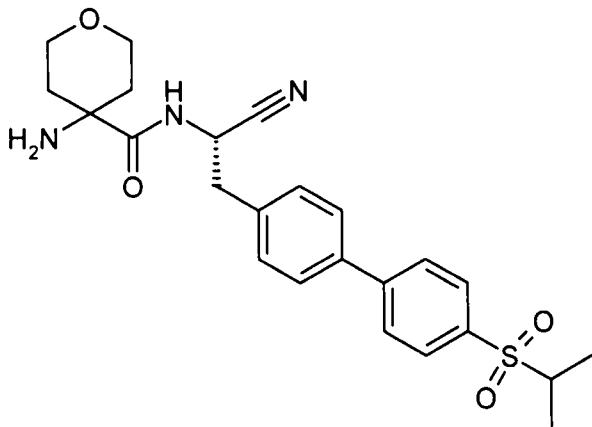
Se añadió ácido fórmico (4 mL) a (S)-4-(1-ciano-2-(4'-fluorobifenil-4-il)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 4, paso (ii(i)), 218 mg) y la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 20 min. La mezcla se evaporó a sequedad, se disolvió en metanol (10 mL), se volvió a evaporar a sequedad, se disolvió en metanol (6 mL) y se purificó mediante HPLC en fase inversa eluyendo con de un 25% a un 95% de metanol en ATF acuoso al 0.1% en una columna Waters SunFire. El material se convirtió en base libre evaporando las fracciones relevantes, disolviendo en diclorometano (20 mL) y agitando con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL). El diclorometano se separó, se secó y se evaporó para obtener el compuesto del título (100 mg).

¹H RMN (399.824 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 4H), 7.33 (d, 2H), 7.13 (tt, 2H), 5.12 (dt, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 3.14 (d, 2H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.48 (s, 2H), 1.28 (dc, 1H), 1.18

(dc, 1H).

m/e (MultiMode+) 368 [M+H]⁺

Ejemplo 5: (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-(isopropilsulfonyl)bifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;



Se añadió ácido fórmico (4 mL) a (S)-4-(1-ciano-2-(4'-(isopropilsulfonyl)bifenil-4-il)etilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 4, paso (ii(i)), 300 mg) y la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 20 min. La mezcla se evaporó a sequedad, se disolvió en metanol (10 mL), se volvió a evaporar a sequedad, se disolvió en metanol (6 mL) y se purificó mediante HPLC en fase inversa eluyendo con de un 25% a un 95% de metanol en ATF acuoso al 0.1% en una columna Waters SunFire. El material se convirtió en base libre evaporando las fracciones relevantes, disolviendo en diclorometano (20 mL) y agitando con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL). El diclorometano se secó y se evaporó para obtener el compuesto del título (67 mg).

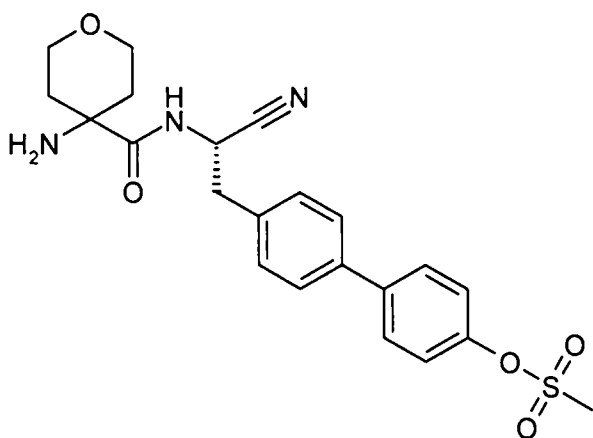
¹H RMN (399.824 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 5.18 - 5.10 (m, 1H), 3.96 - 3.83 (m, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 3.17 (d, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 1.58

78

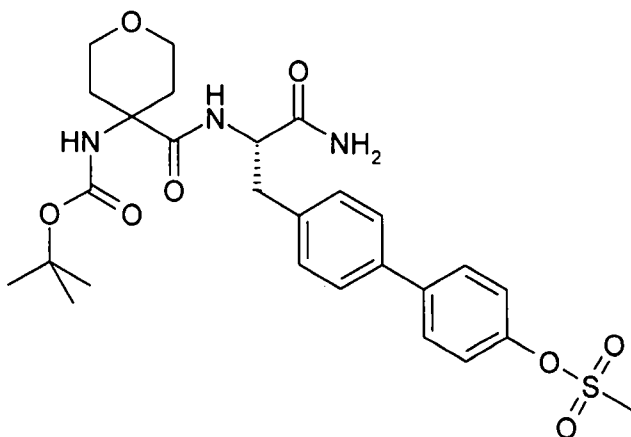
(s, 2H), 1.34 (d, 6H), 1.33 - 1.27 (m, 1H), 1.25 - 1.17 (m, 1H).

m/e (MultiMode+) 456 [M+H]⁺

Ejemplo 6: Sal trifluoroacética de metanosulfonato de (S)-4'-
5 **(2-(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-carboxamido)-2-**
cianoetil)bifenil-4-ilo



(i) **Metanosulfonato de (S)-4'-(3-amino-2-(4-(tert-**
10 **butoxicarbonilamino)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamido)-3-**
oxopropil)bifenil-4-ilo



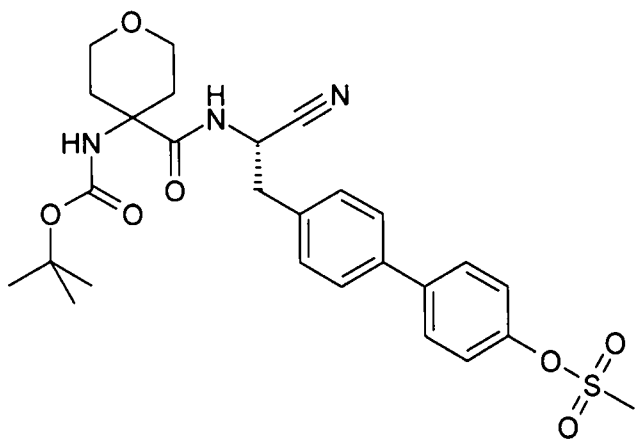
Se trató (S)-4-(1-amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-
15 ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo
(Ejemplo 1, paso (iii), 300 mg) en acetonitrilo (7 mL) en una

94

atmósfera de nitrógeno con ácido 4-(metilsulfoniloxi)fenilborónico (125 mg) seguido de carbonato de sodio acuoso (2 M, 0.58 mL). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla y se añadió dicloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (5 mg). La mezcla se agitó a 85 °C durante 25 h. El solvente se evaporó parcialmente y después se purificó mediante cromatografía en sílice utilizando un 50-100% acetato de etilo en isohexano como eluyente para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (234 mg).

10 m/e (APCI+) 462 [M+2H-BOC]⁺

(ii) Metanosulfonato de (S)-4'-(2-(4-(tert-butoxicarbonilamino)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamido)-2-cianoetil)bifenil-4-ilo



15

Se trató metanosulfonato de (S)-4'-(3-amino-2-(4-(tert-butoxicarbonilamino)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamido)-3-oxopropil)bifenil-4-ilo (Ejemplo 6, paso (i), 234 mg) en diclorometano (8 mL) con reactivo de Burgess (199 mg) y la
20 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se evaporó parcialmente, y después se purificó mediante cromatografía en sílice utilizando éter dietílico y a continuación acetato de etilo/isohexano 1:1 como eluyente para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (267

mg).

m/e (APCI+) 444 [M+2H-BOC]⁺

Sal trifluoroacética de metanosulfonato de (S)-4'-(2-(4-aminotetrahydro-2H-piran-4-carboxamido)-2-cianoetil)bifenil-4-ilo

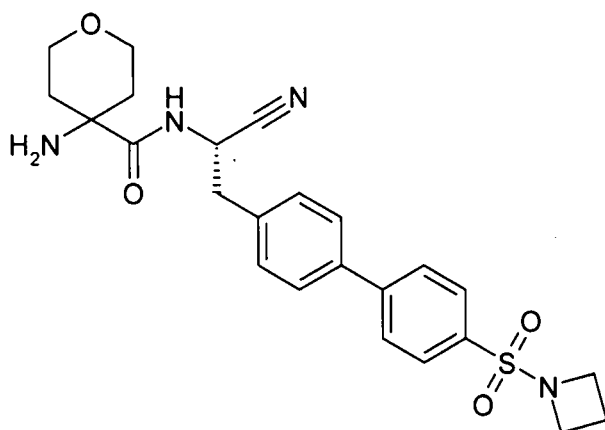
Se trató metanosulfato de (S)-4'-(2-(4-(tert-butoxicarbonilamino)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamido)-2-cianoetil)bifenil-4-ilo (Ejemplo 6, paso (ii), 267 mg) con ácido fórmico (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 h. Se añadió agua, y la solución enfriada se basificó con amoníaco 0.880 y después se extrajo (x3) con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía en fase inversa utilizando un gradiente de un 5% a un 95% de metanol/ATF ac. al 0.1% en una columna Waters SunFire para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (88 mg).

¹H RMN (399.826 MHz, d₆-DMSO) δ 9.23 (d, 1H), 8.44 (s, 3H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 4H), 5.17 - 5.10 (m, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 2H), 3.62 - 3.54 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.32 - 3.15 (m, 2H), 2.18 (dt, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.68 (d, 1H), 1.48 (d, 1H).

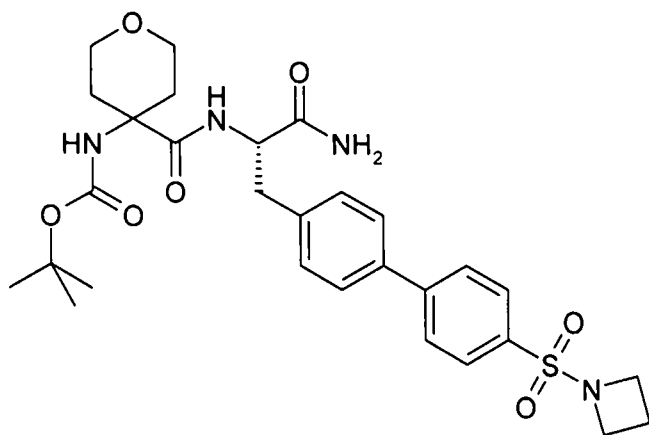
m/e (MultiMode+) 444 [M+H]⁺

Ejemplo 7: Sal trifluoroacética de (S)-4-amino-N-(2-(4'-(azetidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)-1-cianoetil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida

81



(i) (S)-4-(1-Amino-3-(4'-(azetidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)-
1-oxopropan-2-ilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de
5 tert-butilo

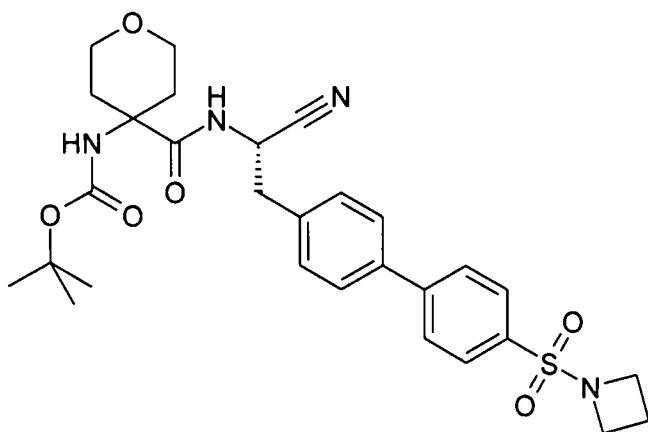


Se trató (S)-4-(1-amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-
ilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo
10 (Ejemplo 1, paso (iii), 350 mg) en acetonitrilo (7 mL) en
atmósfera de nitrógeno con ácido 4-(azetidin-1-
ilsulfonil)fenilborónico (163 mg) seguido de carbonato de
sodio (0.677 mL). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla y se
añadió dicloruro de 1,1 bis(di-tert-
15 butilfosfino)ferrocenopaladio (10 mg). La mezcla se agitó a 85
°C durante 25 h. El solvente se evaporó parcialmente y la

solución se purificó mediante cromatografía en sílice utilizando un 50-100% de acetato de etilo en isohexano como eluyente para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido (309 mg).

5 m/e (APCI+) 487 [M+2H-BOC]⁺

(ii) (S)-4-(2-(4'-(Azetidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)-1-cianoetilcarbamoil)tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo



10

Se trató (S)-4-(1-amino-3-(4'-(azetidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 7, paso (i), 309 mg) en diclorometano (8 mL) con reactivo de Burgess (251 mg) y la
15 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se evaporó parcialmente, y después se purificó mediante cromatografía en sílice utilizando éter dietílico y a continuación acetato de etilo/isohexano 1:1 como eluyente para obtener un sólido blanco (222 mg).

20 m/e (APCI+) 469 [M+2H-BOC]⁺

Sal trifluoroacética de (S)-4-amino-N-(2-(4'-(azetidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)-1-cianoetil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida

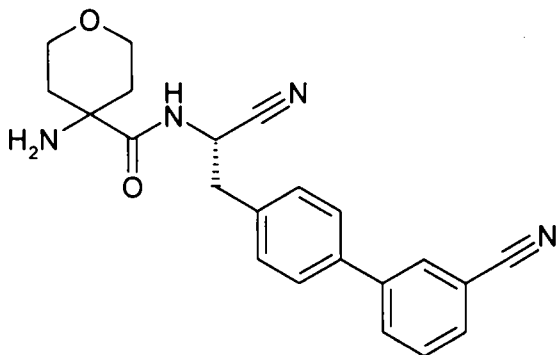
Se trató (S)-4-(2-(4'-(azetidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-

il)-1-cianoetilcarbamoil)tetrahidro-2*H*-piran-4-ilcarbamato de
tert-butilo (Ejemplo 7, paso (ii), 222 mg) con ácido fórmico
(2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4.5
h. Se añadió agua, y la solución enfriada se basificó con
5 amoniaco 0.880 y después se extrajo (x3) con diclorometano.
Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de
magnesio, se filtraron y el solvente se evaporó. El producto
se purificó mediante cromatografía en sílice utilizando
acetato de etilo como eluyente y después se cristalizó en
10 isopropanol. Se purificó además mediante cromatografía en fase
inversa eluyendo con un gradiente de un 5% a un 95% de
metanol/ATF ac. al 0.1% en una columna Waters SunFire para
obtener el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (57
mg).

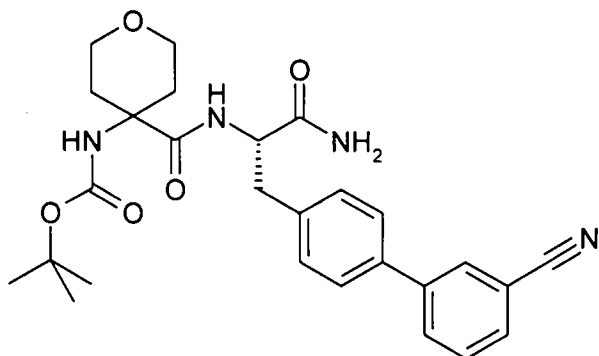
15 ¹H RMN (399.826 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9.24 (d, 1H), 8.45 (s, 3H),
7.97 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 5.20 -
5.12 (m, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 5H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 3.37 -
3.16 (m, 3H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 3H), 1.69
(d, 1H), 1.48 (d, 1H).

20 m/e (MultiMode+) 469 [M+H]⁺

Ejemplo 8: (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(3'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida

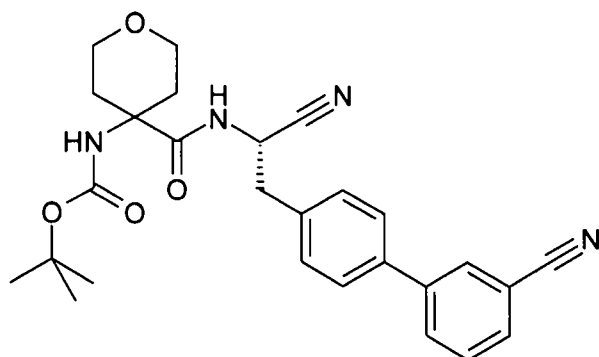


25 (i) (S)-4-(1-Amino-3-(3'-cianobifenil-4-il)-1-oxopropan-2-

ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo

Se trató (S)-4-(1-amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo
 5 (Ejemplo 1, paso (iii), 350 mg) en acetonitrilo (7 mL) en una atmósfera de nitrógeno con ácido 3-cianofenilborónico (99 mg) seguido de carbonato de sodio acuoso (2 M, 0.677 mL). Se burbujeó nitrógeno y se añadió cloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (10 mg). La mezcla se agitó a 85
 10 °C durante 25 h. El solvente se evaporó parcialmente y la solución se purificó mediante cromatografía en sílice utilizando un 50% de acetato de etilo en isohexano y después acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido (316 mg).

15 m/e (APCI+) 393 [M+2H-BOC]⁺

(ii) (S)-4-(1-Ciano-2-(3'-cianobifenil-4-il)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo

Se trató (S)-4-(1-amino-3-(3'-cianobifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 8, paso (i), 316 mg) en diclorometano (8 mL) con reactivo de Burgess (306 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se evaporó parcialmente y la solución se purificó mediante cromatografía en sílice utilizando acetato de etilo/isohehexano y después acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido (282 mg).

10 m/e (APCI+) 375 [M+2H-BOC]⁺

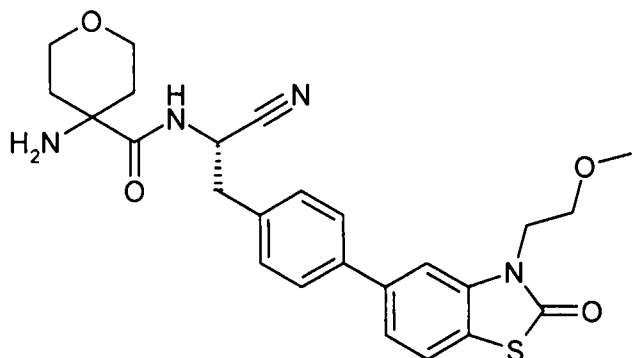
(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(3'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Se agitó (S)-4-(1-ciano-2-(3'-cianobifenil-4-il)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 8, paso (ii), 282 mg) en ácido fórmico (1.5 mL) a temperatura ambiente durante 5 h, se calentó a 36 °C durante 30 min y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua, y la solución enfriada se basificó con amoníaco 0.880 y después se extrajo (x3) con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se evaporó para obtener un aceite que se purificó mediante cromatografía en sílice utilizando un 80% de acetato de etilo en isohehexano como eluyente y después se cristalizó en isopropanol para proporcionar un sólido. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó para obtener el compuesto del título (89 mg).

¹H RMN (399.826 MHz, d₆-DMSO) δ 8.14 (t, 1H), 8.01 (dt, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.42 (d, 2H), 5.01 (t, 1H), 3.67 - 3.53 (m, 3H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.26 - 3.15 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.25 - 1.17 (m, 1H), 1.17 - 1.09 (m, 1H).

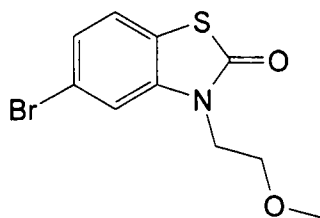
m/e (MultiMode+) 375 [M+H]⁺

Ejemplo 9: Sal trifluoroacética de (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4-(3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-5-il)fenil)etil) tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida



5

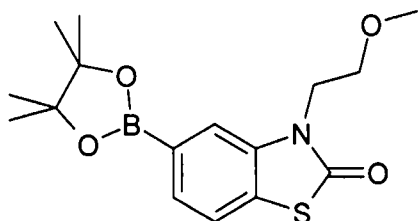
(i) 5-Bromo-3-(2-metoxietil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se agitaron 5-bromobenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (1 g) y carbonato de potasio (1.502 g) en DMF (7 mL) a temperatura ambiente, y se añadió 1-bromo-2-metoxietano (0.408 mL). La mezcla se agitó durante 24 h. La mezcla se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con ácido clorhídrico diluido, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, después se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. Tras purificar mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un 10% de acetato de etilo en isohexano se obtuvo el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (0.73 g).

^1H RMN (399.824 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (t, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.34 (s, 3H).

(ii) 3-(2-Metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona

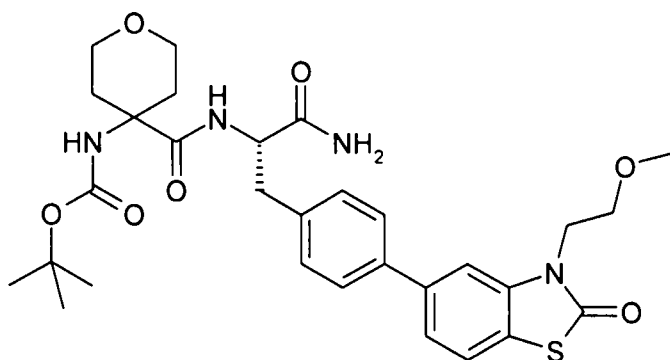


Se añadió acetato de potasio (307 mg) a una mezcla de 5-bromo-3-(2-metoxietil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona (Ejemplo 9, 5 paso (i), 300 mg) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (397 mg) en acetonitrilo (8 mL), y después se burbujeó nitrógeno en la mezcla. Se añadió dicloruro de 1,1 bis(di-*tert*-butilfosfino)ferrocenopaladio (6 mg) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 18h. Se comprobó
10 mediante HPLC-MS que la reacción era parcial, de modo que se añadió más dicloruro de 1,1 bis(di-*tert*-butilfosfino)ferrocenopaladio y la mezcla se calentó durante 18 h más. Se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (100 mg) y dicloruro de 1,1 bis(di-
15 *tert*-butilfosfino)ferrocenopaladio (5 mg), y la mezcla se calentó durante 18 h más. La solución enfriada se purificó mediante cromatografía en sílice utilizando acetato de etilo/isohexano 1:1 como eluyente para obtener el compuesto del subtítulo (203 mg).

20 m/e (APCI+) 336 [M+H]⁺

(iii) (S)-4-(1-Amino-3-(4-(3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]tiazol-5-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo

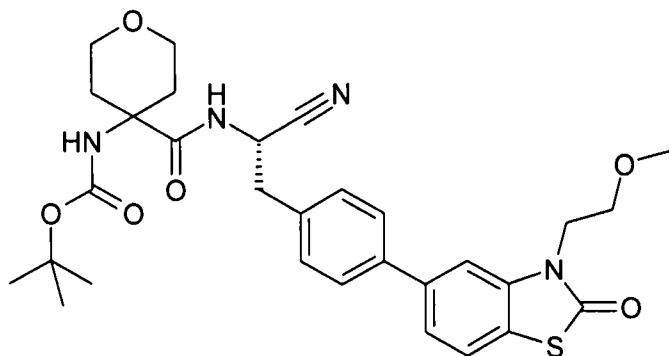
88



Se trató (S)-4-(1-amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo
5 (Ejemplo 1, paso (iii), 203 mg) en acetonitrilo (7 mL) en atmósfera de nitrógeno con 3-(2-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona (Ejemplo 9, paso (ii), 132 mg) seguido de carbonato de sodio acuoso (2 M, 0.392 mL). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla y
10 se añadió dicloruro de 1,1 *bis*(di-*tert*-butilfosfino)ferrocenopaladio (5 mg). La mezcla se agitó a 85 °C durante 25 h y después se dejó enfriar. La solución se purificó mediante cromatografía en sílice utilizando un 50-100% de acetato de etilo en isohexano como eluyente para
15 obtener el compuesto del subtítulo (155 mg).

m/e (APCI-) 597 [M-H]⁻

(iv) (S)-4-(1-Ciano-2-(4-(3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-5-il)fenil)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo



Se trató (S)-4-(1-amino-3-(4-(3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-5-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo
5 (Ejemplo 9, paso (iii), 155 mg) en diclorometano (8 mL) con reactivo de Burgess (123 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se evaporó parcialmente y la mezcla se purificó mediante cromatografía en sílice utilizando acetato de etilo/isohehexano (1:1) como
10 eluyente para obtener el compuesto del subtítulo (179 mg).
m/e (APCI-) 579 [M-H]⁻

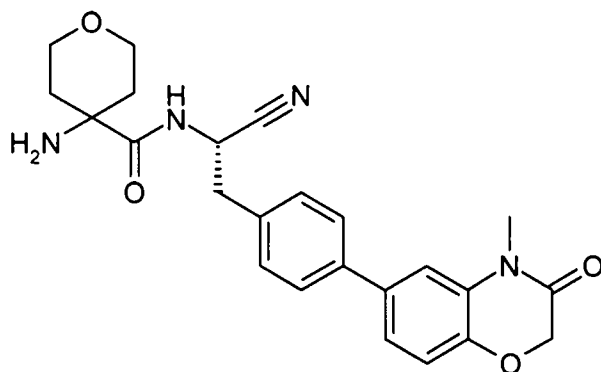
Sal trifluoroacética de (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4-(3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-5-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

15 Se trató (S)-4-(1-ciano-2-(4-(3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-5-il)fenil)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 9, paso (iv), 179 mg) con ácido fórmico (1.5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla se evaporó para obtener un
20 aceite y se volvió a disolver en metanol. A continuación, la mezcla se evaporó, se purificó mediante cromatografía en fase inversa eluyendo con un gradiente de un 5% a un 95% de metanol/ATF ac. al 0.1% en una columna Waters SunFire y se evaporó para obtener un sólido blanco (56 mg).
25 ¹H RMN (399.826 MHz, d₆-DMSO) δ 9.23 (d, 1H), 8.45 (s, 3H),

7.72 (dd, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.43 (d, 2H), 5.18 - 5.09 (m, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.71 - 3.54 (m, 6H), 3.33 - 3.17 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.69 (d, 1H), 1.49 (d, 1H).

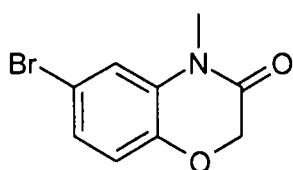
s m/e (MultiMode+) 481 [M+H]⁺

Ejemplo 10: Sal trifluoroacética de (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



10

(i) 6-Bromo-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona



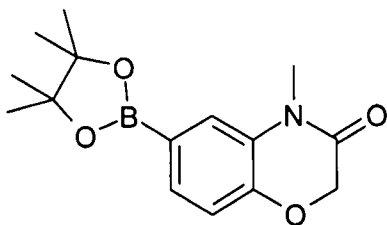
Se añadió 6-bromo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0.3 g) a hidruro sódico (63 mg) en DMF (3 mL) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió yoduro de metilo (0.123 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió sobre hielo/agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). El acetato de etilo se lavó con agua (x3), se secó y el solvente se evaporó. El material resultante se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un 10% de acetato de etilo/isohexano para obtener el compuesto del

108

subtítulo (299 mg).

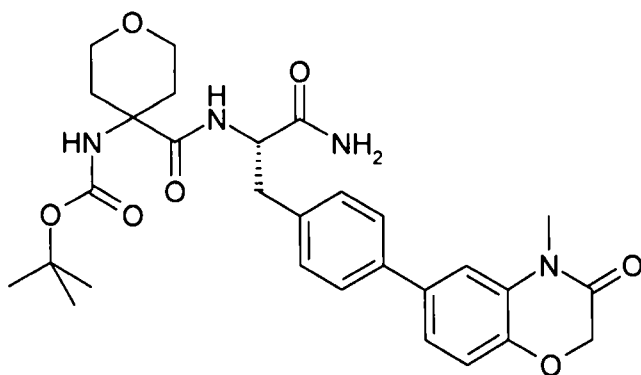
^1H RMN (399.826 MHz, d_6 -DMSO) δ 7.33 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.26 (s, 3H).

(ii) 4-Metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-
5 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona



Se añadió acetato de potasio (0.170 g) a 6-bromo-4-metil-
2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Ejemplo 10, paso (i), 0.14
g) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-
10 dioxaborolano) (0.220 g) en acetonitrilo (6 mL), y se burbujeó
nitrógeno en la mezcla. Se añadió dicloruro de 1,1 bis(di-
tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (5 mg) y la mezcla se
calentó a 85 °C durante 18h. La mezcla se absorbió sobre
sílice y se purificó mediante cromatografía en sílice
15 utilizando un 5-100% de acetato de etilo/isohexano como
eluyente para obtener el compuesto del subtítulo (154 mg).
m/e (APCI+) 290 [M+H]⁺

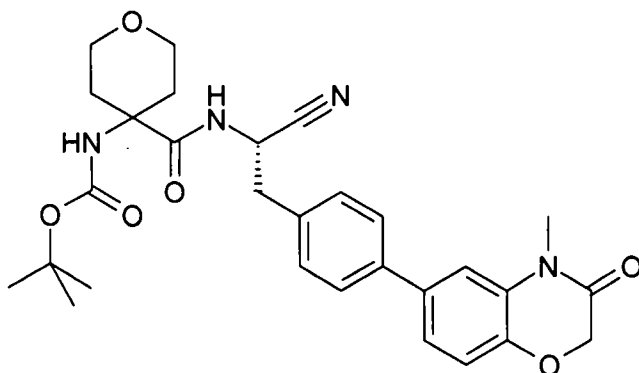
(iii) (S)-4-(1-Amino-3-(4-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-
benzo[b][1,4]oxazin-6-il)fenil)-1-oxopropan-2-
20 ilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo



Se trató (S)-4-(1-amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 1, paso (iii), 276 mg) en acetonitrilo (7 mL) en atmósfera de nitrógeno con 4-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-
5 1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Ejemplo 10, paso (ii), 154 mg) seguido de carbonato de sodio (0.533 mL). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla y se añadió dicloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (5 mg). La mezcla se agitó a 85 °C durante 25 h y después se dejó
10 enfriar. La solución se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en sílice utilizando un 50-100% de acetato de etilo en isohexano como eluyente para obtener el compuesto del subtítulo (155 mg).

m/e (APCI-) 551 [M-H]⁻

15 (iv) (S)-4-(1-Ciano-2-(4-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)fenil)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo



20 Se agitó (S)-4-(1-amino-3-(4-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 10, paso (iii), 155 mg) en diclorometano (8 mL) a temperatura ambiente durante 18 h con reactivo de Burgess (134
25 mg). El solvente se evaporó parcialmente y la mezcla se

absorbió sobre sílice para purificarla en una columna de sílice utilizando acetato de etilo/isohehexano 1:1 como eluyente para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido (156 mg).

5 m/e (APCI-) 533 [M-H]⁻

Sal trifluoroacética de (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

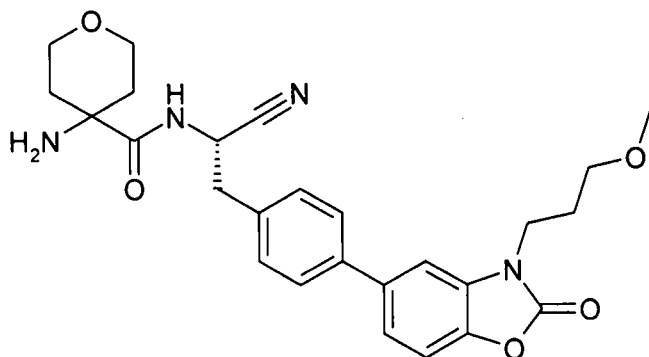
Se trató (S)-4-(1-ciano-2-(4-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)fenil)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 10, paso (iv), 156 mg) con ácido fórmico (1.5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se evaporó para obtener un aceite y se volvió a disolver en metanol. A continuación, la mezcla se evaporó, se purificó mediante cromatografía en fase inversa eluyendo con un gradiente de un 5% a un 95% de metanol/ATF ac. al 0.1% en una columna Waters SunFire y se evaporó para obtener el compuesto del título un sólido blanco (55 mg).

20 ¹H RMN (399.826 MHz, d₆-DMSO) δ 9.23 (d, 1H), 8.45 (s, 3H), 7.66 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.16 - 5.08 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.30 - 3.15 (m, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.69 (d, 1H), 1.50 (d, 1H).

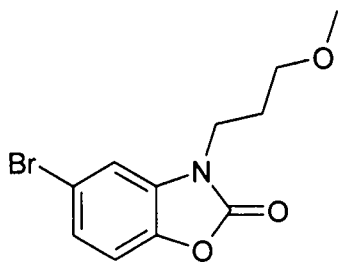
25 m/e (MultiMode+) 435 [M+H]⁺

Ejemplo 11: Sal trifluoroacética de (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4-(3-(3-metoxipropil)-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

94



(i) 5-Bromo-3-(3-metoxipropil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

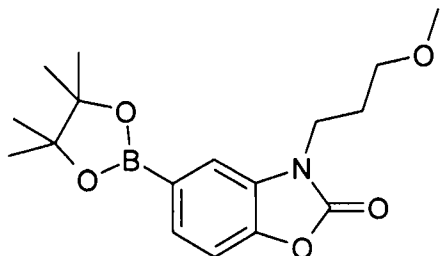


5

Se calentó una mezcla de 5-bromobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (1.1 g), metanosulfonato de 3-metoxipropilo (1.297 g) y carbonato de potasio (2.131 g) en acetonitrilo (25 mL) a 70 °C durante 16 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄), se evaporaron y se purificaron mediante cromatografía flash (en sílice, isohexano - acetona (5:1) como eluyente) para obtener el compuesto del subtítulo (1.50 g) como un aceite.

15 m/e (APCI+) 286/288 [M+H]⁺

(ii) 3-(3-Metoxipropil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

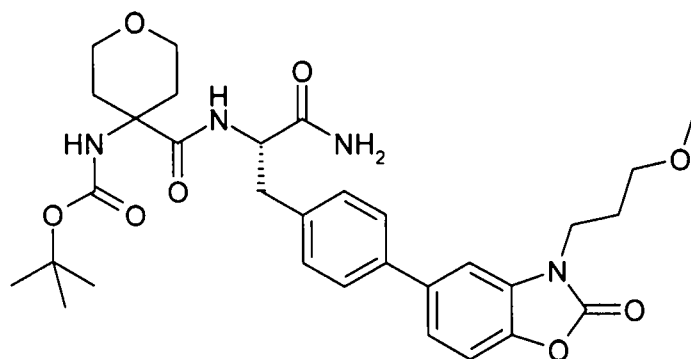


Se burbujeó nitrógeno en 5-bromo-3-(3-metoxipropil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (Ejemplo 11, paso (i),
 5 0.48 g) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.639 g) en acetonitrilo (8 mL) y con acetato de potasio (0.494 g), y después se añadió dicloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (5 mg) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 18 h. Se comprobó mediante LCMS
 10 que la reacción era parcial, de modo que se añadió más dicloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio y la mezcla se calentó durante 18 h más. La reacción aún no había finalizado, así que se añadieron más 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano)
 15 (200 mg), acetato de potasio (0.15 g) y dicloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (5 mg), y la mezcla se calentó durante 18 h más. La solución enfriada se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con acetato de etilo/isohehexano como eluyente para obtener producto crudo que
 20 se volvió a purificar mediante cromatografía en sílice eluyendo con un 25% de éter dietílico/isohehexano para obtener el compuesto del subtítulo (234 mg).

m/e (APCI+) 334 [M+H]⁺

(iii) (S)-4-(1-Amino-3-(4-(3-(3-metoxipropil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo
 25

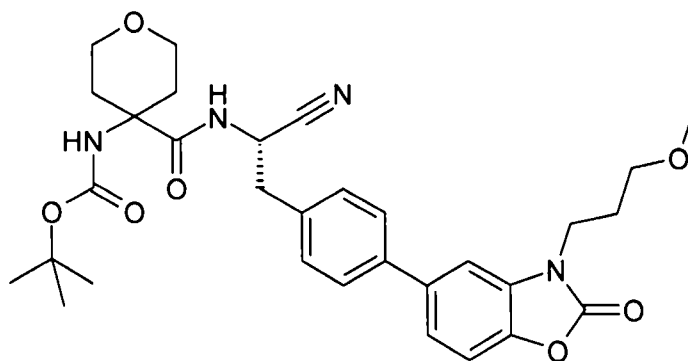
111



Se trataron (S)-4-(1-amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de tert-butilo
 5 (Ejemplo 1, paso (iii), 363 mg) y 3-(3-metoxipropil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-
 2(3H)-ona (Ejemplo 11, paso (ii), 234 mg) en acetonitrilo (8 mL) con carbonato de sodio acuoso (2 M, 0.70 mL) y se burbujeó
 nitrógeno en la mezcla. Se añadió dicloruro de 1,1 bis(di-
 10 tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (5 mg) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 18h. La mezcla se purificó mediante
 cromatografía en sílice eluyendo con un 50-100% de acetato de etilo/isohexano para obtener el compuesto del subtítulo (151
 mg).

15 m/e (APCI+) 497 [M+2H-BOC]⁺

(iv) (S)-4-(1-Ciano-2-(4-(3-(3-metoxipropil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etilcarbamato de tert-butilo



Se trató (S)-4-(1-amino-3-(4-(3-(3-metoxipropil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 11, paso (iii), 151 mg) en diclorometano (10 mL) con reactivo de Burgess (121 mg) y la mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. El solvente se evaporó parcialmente y la mezcla se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con acetato de etilo/isohexano (1:1) para obtener el compuesto del subtítulo (137 mg).

m/e (APCI+) 479 [M+2H-BOC]⁺

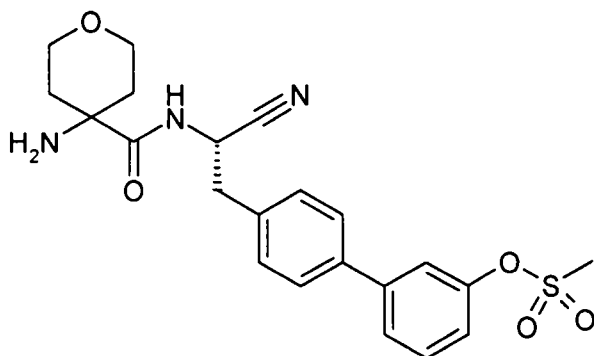
Sal trifluoroacética de (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4-(3-(3-metoxipropil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Se agitó (S)-4-(1-ciano-2-(4-(3-(3-metoxipropil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 11, paso (iv), 137 mg) en ácido fórmico (1.5 mL) a temperatura ambiente durante 4.5 h. El solvente se evaporó, y después se añadió metanol y el solvente se evaporó. El aceite resultante se purificó mediante HPLC en fase inversa utilizando metanol/ATF ac. al 0.1% en una columna Waters SunFire para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (55 mg).

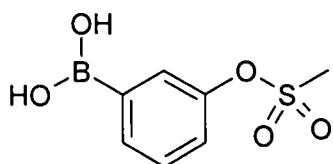
¹H RMN (399.826 MHz, d₆-DMSO) δ 9.23 (d, 1H), 8.44 (s, 3H), 7.67 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 4H), 5.17 - 5.09 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 2H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 3.31 - 3.16 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.95 (q, 2H), 1.69 (d, 1H), 1.49 (d, 1H).

m/e (MultiMode+) 479 [M+H]⁺

Ejemplo 12: Metanosulfonato de (S)-4'-(2-(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-carboxamido)-2-cianoetil)bifenil-3-ilo



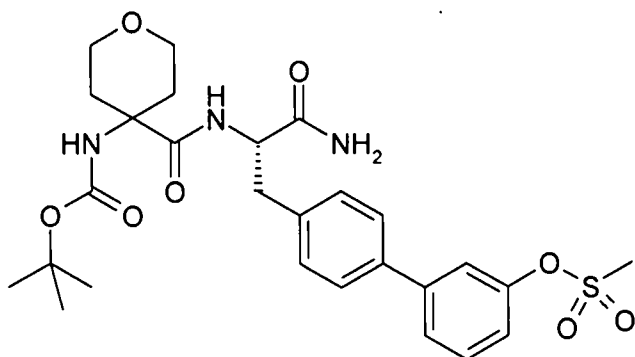
(i) **Ácido 3-(metilsulfoniloxi)fenilborónico**



5 Se agitó ácido 3-hidroxifenilborónico (10 g) en piridina (40 mL) a 0 °C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (8 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y después se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con
10 acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl diluido, se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron con sulfato de magnesio. El sólido resultante se recrystalizó en éter de petróleo y acetato de etilo para obtener el compuesto del subtítulo (12 g).

15 m/e 216 [M+H]⁺

(ii) **Metanosulfonato de (S)-4'-(3-amino-2-(4-(tert-butoxicarbonilamino)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamido)-3-oxopropil)bifenil-3-ilo**



Se agitaron (S)-4-(1-amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo
5 (Ejemplo 1, paso (iii), 300 mg), ácido 3-(metilsulfoniloxi)fenilborónico (Ejemplo 12, paso (i), 125 mg) y carbonato de potasio (240 mg) en acetonitrilo (10 mL) y agua (5 mL), y se calentaron a 90 °C en atmósfera de nitrógeno con dicloruro de 1,1 *bis*(di-*tert*-butilfosfino)ferrocenopaladio (11
10 mg). Después de 20 h, la reacción finalizó y los solventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL), y la fase orgánica se recogió y se secó con sulfato de magnesio. El extracto se concentró hasta obtener una goma y el material crudo se
15 purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con acetato de etilo para obtener el compuesto del subtítulo (120 mg).
m/e (APCI+) 462 [M+2H-BOC]⁺

Metanosulfonato de (S)-4'-(2-(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-carboxamido)-2-cianoetil)bifenil-3-ilo

20 Se agitó metanosulfonato de (S)-4'-(3-amino-2-(4-(*tert*-butoxicarbonilamino)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamido)-3-oxopropil)bifenil-3-ilo (Ejemplo 12, paso (ii), 120 mg) en diclorometano (10 mL) con reactivo de Burgess (76 mg) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se
25 concentró a sequedad y el residuo se trató con ácido fórmico (0.5 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante

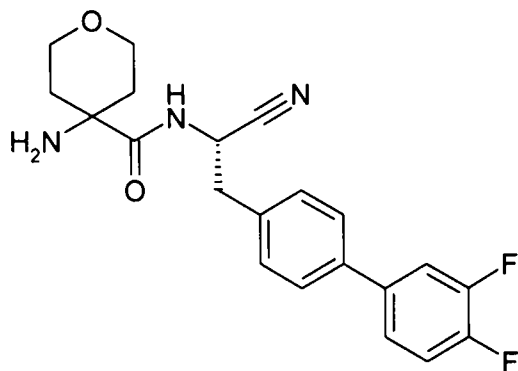
100

4 horas y después se diluyó con agua (20 mL), y la mezcla se basificó con amoniaco 0.880. El producto precipitado se extrajo con acetato de etilo (100 mL) y el extracto se secó con sulfato de magnesio. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa eluyendo con metanol y ATF ac. al 0.1% en una columna Waters SunFire para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg).

^1H RMN (500.303 MHz, D_2O) δ 7.41 - 7.33 (m, 5H), 7.24 - 7.16 (m, 3H), 5.13 (t, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 4H), 3.10 (dd, 1H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.85 - 1.79 (m, 1H), 1.66 - 1.60 (m, 1H).

m/e (MultiMode+) 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$

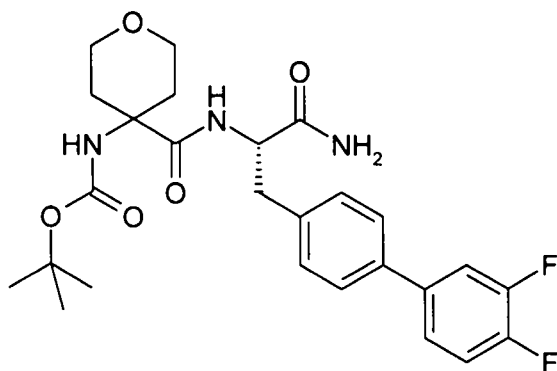
Ejemplo 13: Sal trifluoroacética de (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(3',4'-difluorobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



(i) (S)-4-(1-Amino-3-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo

116

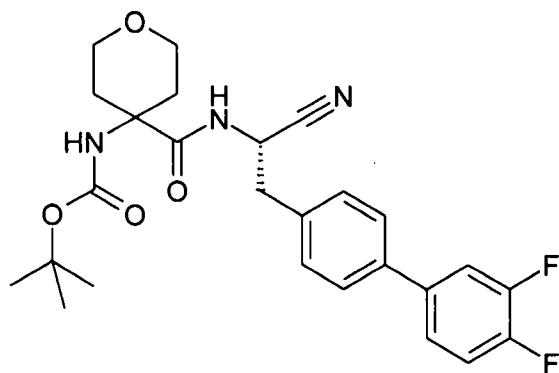
101



Se trataron (S)-4-(1-amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 1, paso (iii), 300 mg) y ácido 3,4-difluorofenilborónico (92 mg) en acetonitrilo (8 mL) con solución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0.58 mL), y se burbujeó nitrógeno en la mezcla de reacción. Se añadió dicloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (8 mg) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 18h. La mezcla se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un 50-100% de acetato de etilo/isohexano como eluyente para obtener el compuesto del subtítulo (305 mg).

m/e (MultiMode+) 404 [M+2H-BOC]⁺

(ii) (S)-4-(1-Ciano-2-(3',4'-difluorobifenil-4-il)etilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo



Se trató (S)-4-(1-amino-3-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-1-

117

oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 13, paso (i), 305 mg) en diclorometano (10 mL) con reactivo de Burgess (289 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se evaporó parcialmente y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con acetato de etilo/isoheptano (1:1) para obtener el compuesto del subtítulo (239 mg).

m/e (APCI-) 484 [M-H]⁻

Sal trifluoroacética de (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(3',4'-difluorobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

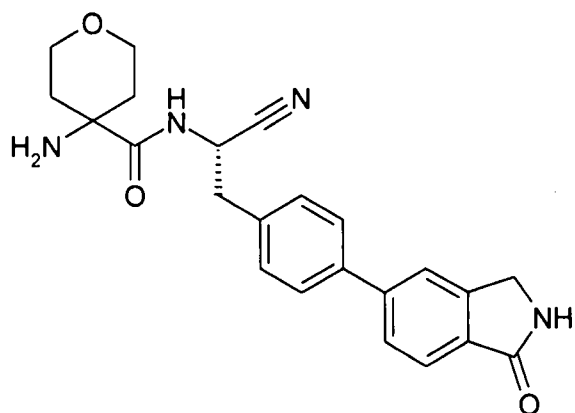
Se agitó (S)-4-(1-ciano-2-(3',4'-difluorobifenil-4-il)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 13, paso (ii), 239 mg) en ácido fórmico (1.5 mL) a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron 0.5 mL de ácido fórmico y la mezcla se agitó durante 3 h más. Se añadió metanol y el solvente se evaporó. Se añadió metanol y el solvente se evaporó por segunda vez. La mezcla se purificó mediante HPLC en fase inversa utilizando metanol/ATF ac. al 0.1% en una columna Waters SunFire para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido (127 mg).

¹H RMN (399.826 MHz, d₆-DMSO) δ 9.23 (d, 1H), 8.45 (s, 3H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 5.17 - 5.09 (m, 1H), 3.71 - 3.56 (m, 4H), 3.31 - 3.15 (m, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.69 (d, 1H), 1.48 (d, 1H).

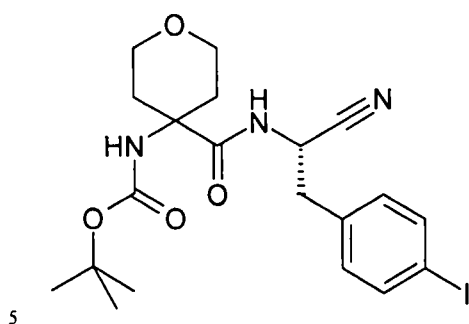
m/e (MultiMode+) 386 [M+H]⁺

Ejemplo 15: (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(1-oxoisindolin-5-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

118



(i) **(S)-4-(1-Ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo**



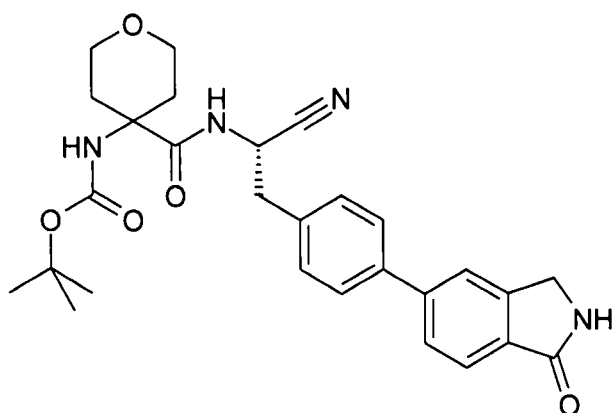
5

Se trató (S)-4-(1-amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 1, paso (iii), 0.610 g) en diclorometano (15 mL) con reactivo de Burgess (0.365 g) y la mezcla se agitó a
 10 temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un 25% de acetato de etilo en isohexano seguido de un 50% de acetato de etilo en isohexano para proporcionar el compuesto del subtítulo (0.402 g) como
 15 cristales blancos.

m/e (APCI+) 400 [M+2H-BOC]⁺

(ii) **(S)-4-(1-Ciano-2-(4-(1-oxoisindolin-5-il)fenil)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo**

AA



Se trató una mezcla de (S)-4-(1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 15, paso (i), 260 mg), acetato de potasio (153 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona (162 mg) en acetonitrilo (10 mL) y agua (5 mL) en una atmósfera de nitrógeno con dicloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (10 mg), y la mezcla se agitó y se calentó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. Los productos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 100 mL), y los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con acetato de etilo para obtener el compuesto del subtítulo (160 mg).

m/e (APCI-) 503 [M-H]⁻

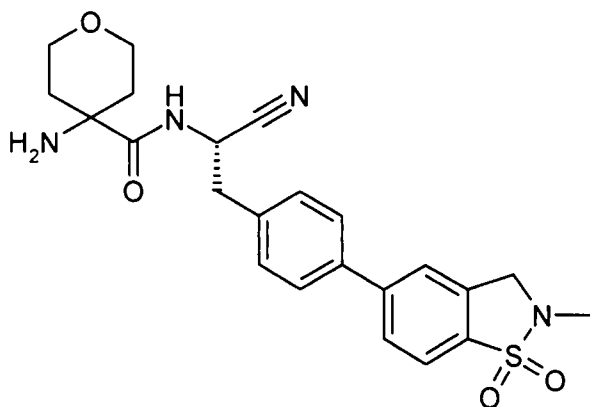
(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(1-oxoisoindolin-5-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Se agitó (S)-4-(1-ciano-2-(4-(1-oxoisoindolin-5-il)fenil)etilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 15, paso (ii), 160 mg) en ácido fórmico (0.5 mL) a 50 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la mezcla se diluyó con agua (20 mL). La solución se basificó con amoníaco 0.880 y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). El extracto se secó en

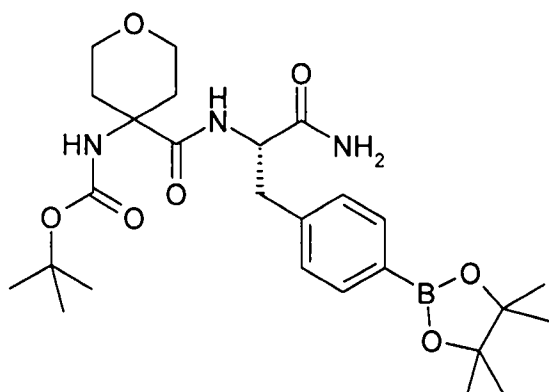
sulfato de magnesio y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice utilizando metanol/acetato de etilo (1/9) para obtener el compuesto del título como un sólido (70 mg).

¹H RMN (399.826 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8.55 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 - 7.64 (m, 4H), 7.41 (d, 2H), 5.01 (t, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.68 - 3.53 (m, 3H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.26 - 1.09 (m, 2H).
m/e (MultiMode+) 405 [M+H]⁺

10 **Ejemplo 16: Sal trifluoroacética de (S)-4-amino-N-{ciano-2-[4-(2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il)fenil]etil}tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida**



15 (i) (S)-4-(1-Amino-1-oxo-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ilcarbamoyl)tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo



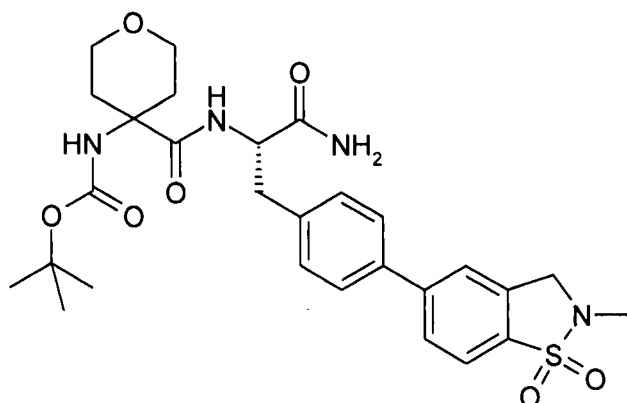
Se trataron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1.576 g), (S)-4-(1-amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 1, paso (iii), 2.47 g) y acetato de potasio (1.406 g) en una mezcla de acetonitrilo (50 mL) y agua (8 mL) en atmósfera de nitrógeno con dicloruro de 1,1 bis(bi-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (50 mg), y la mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 24 h. Se añadieron más acetato de potasio (0.352 g), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.394 g) y dicloruro de 1,1 bis(bi-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (50 mg), y se continuó calentando durante 24 h. La reacción se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (200 mL) y agua (200 mL). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se evaporaron al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con acetato de etilo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para obtener el compuesto del subtítulo (1.71 g).

^1H RMN (399.824 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.43 (d, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.73 (c, 1H), 3.87 (dt, 1H), 3.68 (dt, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 2H), 3.30 - 3.12 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 1H), 1.33 (d, 12H), 1.24 (s, 9H).

107

m/e (APCI+) 518 [M+H]⁺

(ii) *N*-[4-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]tetrahydro-2*H*-piran-4-il]carbonil)-4-(2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il)-*L*-fenilalaninamida

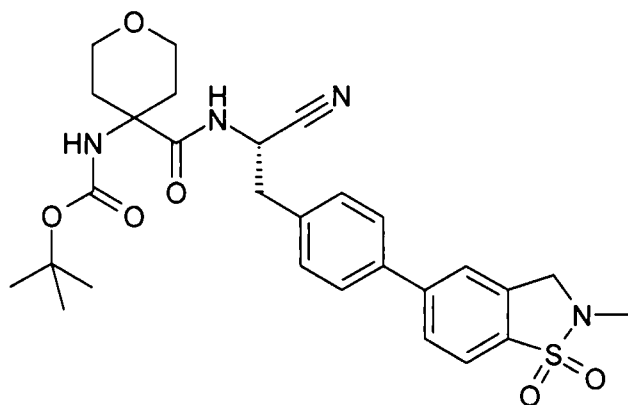


5

Se trataron (*S*)-4-(1-amino-1-oxo-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ilcarbamoil)tetrahydro-2*H*-piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (Ejemplo 16, paso (i),
 10 280 mg) y 1,1-dióxido de 5-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol (170 mg) en acetonitrilo (4 mL) con dicloruro de 1,1 *bis*(*bi-tert*-butilfosfino)ferrocenopaladio (18 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió una solución acuosa de carbonato de potasio (solución
 15 acuosa 2 M) (0.54 mL) y la mezcla se agitó durante 7 h a 80 °C. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó y se evaporó para obtener el compuesto del subtítulo (280 mg).

m/e (APCI+) 473 [M+2H-BOC]⁺

20 (iii) (*S*)-[4-({1-Ciano-2-[4-(2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il)fenil]etil}carbamoil)tetrahydro-2*H*-piran-4-il]carbamato de *tert*-butilo



Se añadió reactivo de Burgess (306 mg) a *N*-[4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]tetrahidro-2*H*-piran-4-il]carbonil)-4-(2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il)-L-
5 fenilalaninamida (368 mg) en diclorometano (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron para
10 obtener el compuesto del subtítulo (268 mg).

m/e (APCI-) 553 [M-H]⁻

Sal trifluoroacética de (S)-4-amino-N-{ciano-2-[4-(2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il)fenil]etil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida

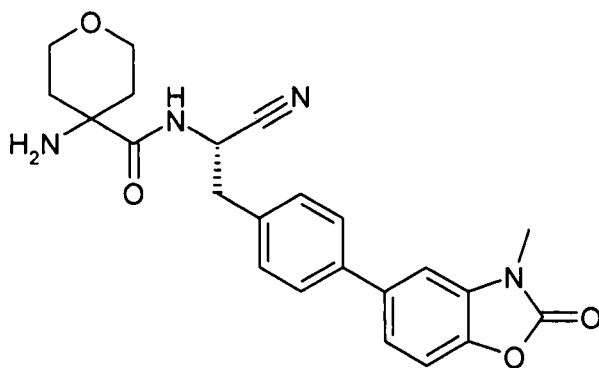
15 Se añadió ácido fórmico (2 mL) a (S)-[4-[(1-ciano-2-[4-(2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il]carbamato de *tert*-butilo (Ejemplo 16, paso (iii), 268 mg) y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se
20 basificó hasta pH~8 con amoniaco 0.880 y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron para obtener un aceite que se purificó además mediante HPLC preparativa utilizando una columna Waters SunFire y eluyendo
25 con metanol en ATF acuoso al 0.1% para obtener el compuesto

del título (95 mg).

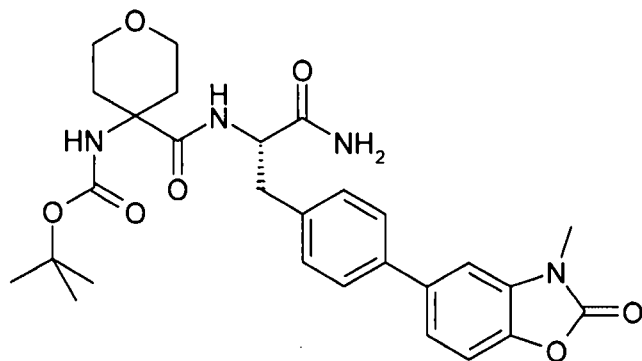
^1H RMN (399.826 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.25 (d, 1H), 8.47 (s, 3H), 7.94 (d, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 5.15 (c, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 3.34 - 3.17 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.69 (d, 1H), 1.49 (d, 1H).

m/e (MultiMode+) 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 17: (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida



(i) (S)-4-(1-Amino-3-(4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoyl)tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo



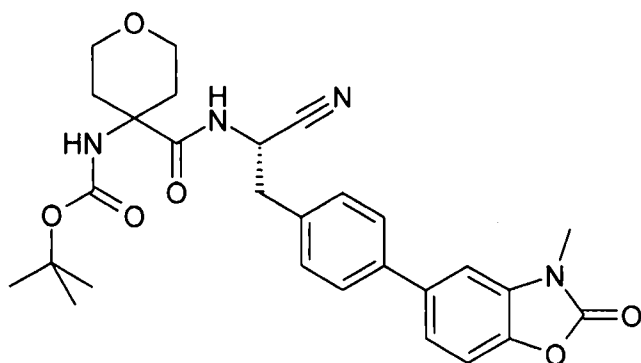
Se trató (S)-4-(1-amino-1-oxo-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ilcarbamoyl)tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 16, paso (i),

110

224 mg) en acetonitrilo (10 mL) en atmósfera de nitrógeno con 5-bromo-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (99 mg) seguida de una solución acuosa de carbonato de potasio (2M, 0.433 mL) y dicloruro de 1,1 bis(bi-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (6 mg). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 18 h y después se evaporó para obtener un aceite, se disolvió en diclorometano y se absorbió sobre sílice. Tras purificar mediante cromatografía en sílice eluyendo con un 50% de acetato de etilo en isohexano seguido de un 100% de acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del subtítulo (150 mg).

m/e (APCI+) 439 [M+2H-BOC]⁺

(ii) (S)-4-(1-Ciano-2-(4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etilcarbamoil)tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo



15

Se trató (S)-4-(1-amino-3-(4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 17, paso (i), 150 mg) en diclorometano (15 mL) con reactivo de Burgess (100 mg) y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó para obtener un residuo (145 mg) y el crudo se utilizó en el siguiente paso.

m/e (APCI+) 421 [M+2H-BOC]⁺

(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)tetrahydro-2H-piran-4-

126

carboxamida

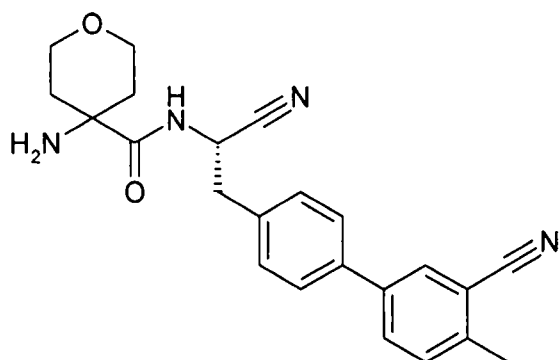
Se disolvió (S)-4-(1-ciano-2-(4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 17, paso (ii), 145 mg) (mezcla cruda) en ácido fórmico (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se evaporó a sequedad, se disolvió en metanol (10 mL), se volvió a evaporar a sequedad, se disolvió en metanol/acetonitrilo 50:50 (4 mL) y se purificó mediante HPLC en fase inversa eluyendo con metanol en ATF acuoso al 0.1% en una columna Waters SunFire. El material se convirtió en base libre evaporando las fracciones relevantes, disolviendo en acetato de etilo (20 mL) y agitando con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 mL). El bicarbonato de sodio se extrajo de nuevo con acetato de etilo (20 mL). Los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron para obtener el compuesto del título (47 mg).

^1H RMN (399.824 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, 1H), 7.55 (dt, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.15 (d, 2H), 2.30 (ddd, 1H), 2.19 (ddd, 1H), 1.53 (s, 2H), 1.30 (dc, 1H), 1.21 (dc, 1H).

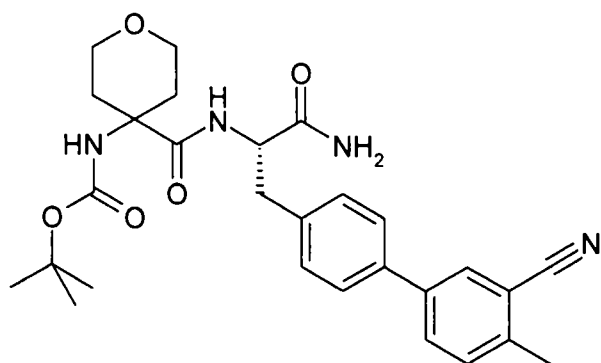
m/e (APCI+) 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 18: Sal trifluoroacética de (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(3'-ciano-4'-metilbifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

112

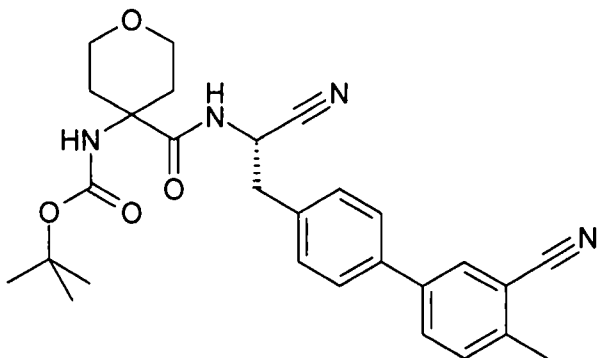


(i) (S)-4-(1-Amino-3-(3'-ciano-4'-metilbifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de
5 tert-butilo



Se trataron (S)-4-(1-amino-1-oxo-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-
10 2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 16, paso (i), 200 mg) y 5-bromo-2-metilbenzonitrilo (80 mg) en acetonitrilo (8 mL) con una solución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0.387 mL), y se burbujeó nitrógeno en la mezcla. Se añadió dicloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (5
15 mg) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 18 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con de un 50 a un 100% de acetato de etilo/isohexano para obtener el compuesto del subtítulo (154 mg).
m/e (APCI-) 505 [M-H]⁻

(ii) (S)-4-(1-Ciano-2-(3'-ciano-4'-metilbifenil-4-il)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo



5

Se trató (S)-4-(1-amino-3-(3'-ciano-4'-metilbifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 18, paso (i), 154 mg) en diclorometano (8 mL) con reactivo de Burgess (145 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se evaporó parcialmente y la mezcla se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con acetato de etilo/isohehexano (1:1) para obtener el compuesto del subtítulo (127 mg).

m/e (APCI+) 389 [M+2H-BOC]⁺

15 **Sal trifluoroacética de (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(3'-ciano-4'-metilbifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida**

Se agitó (S)-4-(1-ciano-2-(3'-ciano-4'-metilbifenil-4-il)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 18, paso (ii), 127 mg) en ácido fórmico (1.5 mL) a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se evaporó, y después se añadió metanol y se evaporó. Tras purificar mediante HPLC en fase inversa utilizando metanol/ATF acuoso al 0.1% en una columna Water's SunFire, se obtuvo el compuesto del título (61 mg).

25 ¹H RMN (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.88 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.63

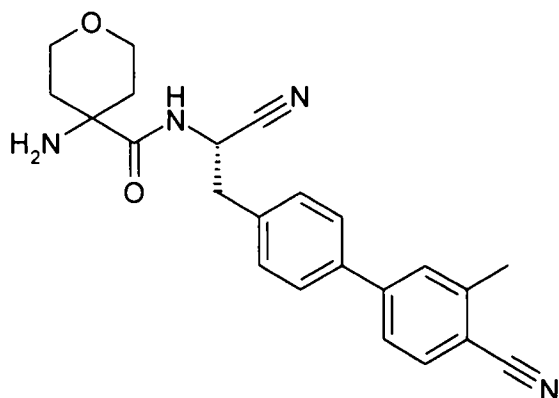
129

114

- 7.59 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 5.19 (dd, 1H),
3.85 - 3.78 (m, 1H), 3.73 - 3.54 (m, 3H), 3.36 - 3.16 (m, 2H),
2.54 (s, 3H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.79 -
1.71 (m, 1H), 1.59 - 1.52 (m, 1H).

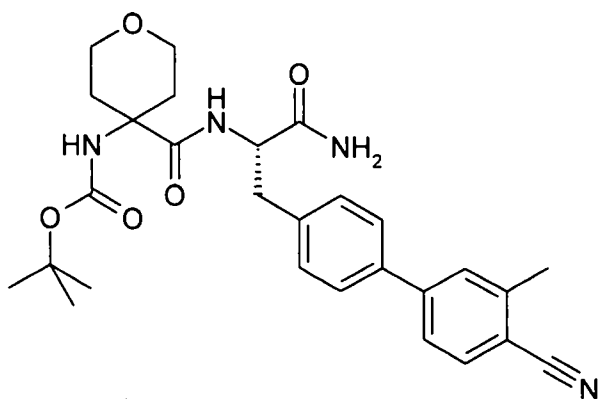
5 m/e (MultiMode+) 389 [M+H]⁺

Ejemplo 19: Sal trifluoroacética de (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4'-ciano-3'-metilbifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



10

(i) (S)-4-(1-Amino-3-(4'-ciano-3'-metilbifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo



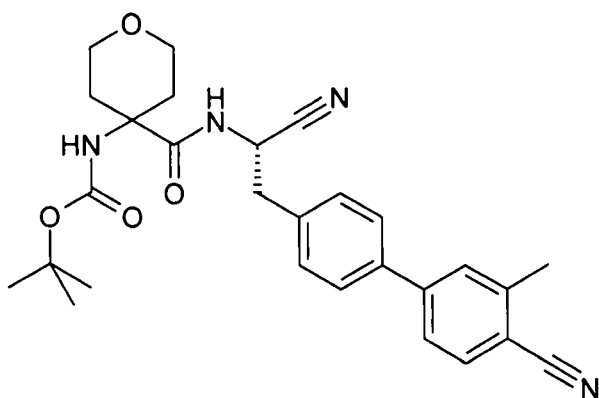
15

Se trataron (S)-4-(1-amino-1-oxo-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 16, paso (i),

180 mg) y 4-bromo-2-metilbenzonitrilo (72 mg) en acetonitrilo (8 mL) con una solución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0.348 mL), y se burbujeó nitrógeno en la mezcla. Se añadió dicloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (5 mg) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 18 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con de un 50 a un 100% de acetato de etilo/isohexano para obtener el compuesto del subtítulo (127 mg).

m/e (APCI-) 505 [M-H]⁻

- 10 (ii) **(S)-4-(1-Ciano-2-(4'-ciano-3'-metilbifenil-4-il)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo**



Se trató (S)-4-(1-amino-3-(4'-ciano-3'-metilbifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 19, paso (i), 127 mg) en diclorometano (8 mL) con reactivo de Burgess (119 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se evaporó parcialmente y la mezcla se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con acetato de etilo/isohexano (1:1) para obtener el compuesto del subtítulo (105 mg).

m/e (APCI-) 487 [M-H]⁻

Sal trifluoroacética de (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4'-ciano-3'-metilbifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

25 Se agitó (S)-4-(1-ciano-2-(4'-ciano-3'-metilbifenil-4-

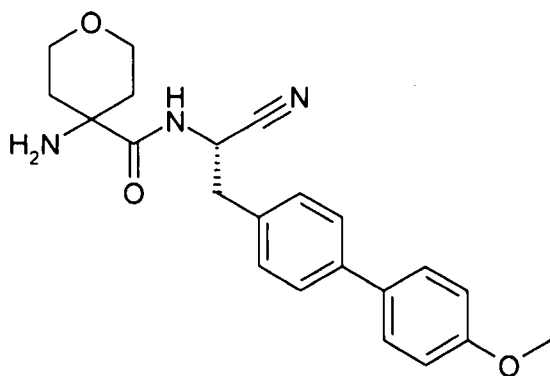
116

il)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 19, paso (ii), 105 mg) en ácido fórmico (1.5 mL) a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se evaporó, y después se añadió metanol y se evaporó. Tras
5 purificar mediante HPLC en fase inversa utilizando metanol/ATF acuoso al 0.1% en una columna Water's SunFire, se obtuvo el compuesto del título (31 mg).

¹H RMN (399.826 MHz, d₆-DMSO) δ 9.23 (d, 1H), 8.44 (s, 3H), 7.84 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.67 (dd, 1H), 7.45
10 (d, 2H), 5.18 - 5.11 (m, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 3.33 - 3.16 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.68 (d, 1H), 1.48 (d, 1H).

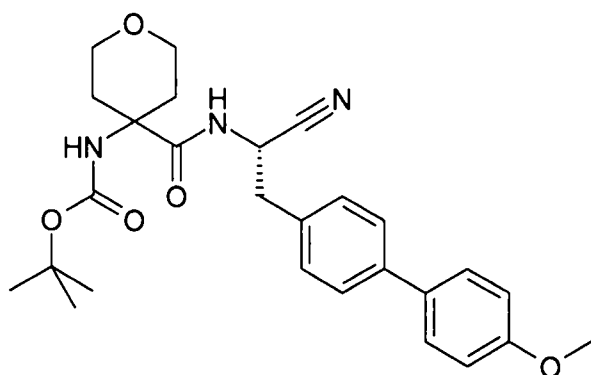
m/e (MultiMode+) 389 [M+H]⁺

**Ejemplo 20: (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-metoxibifenil-4-
15 il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida**



(i) (S)-4-(1-Ciano-2-(4'-metoxibifenil-4-
il)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-
20 butilo

117



Se trató (S)-4-(1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoyl)tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 15, paso (i), 317 mg) en acetonitrilo (5 mL) en atmósfera de nitrógeno con ácido 4-metoxifenilborónico (96 mg) seguido de una solución acuosa de acetato de potasio (2 M, 0.65 mL) y dicloruro de 1,1 bis(bi-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (8 mg). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 18 h y después se evaporó, se disolvió en diclorometano y se absorbió sobre sílice. Tras purificar mediante cromatografía en sílice eluyendo con un 50% de acetato de etilo en isohexano seguido de un 100% de acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del subtítulo como un sólido (120 mg).

m/e (APCI+) 380 [M+2H-BOC]⁺

(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-metoxibifenil-4-il)etil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida

Se disolvió (S)-4-(1-ciano-2-(4'-metoxibifenil-4-il)etilcarbamoyl)tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 20, paso (i), 120 mg) en ácido fórmico (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se evaporó a sequedad, se disolvió en metanol (10 mL), se volvió a evaporar a sequedad, se disolvió en metanol (5.5 mL) y se purificó mediante HPLC en fase inversa eluyendo con metanol en ATF acuoso al 0.1% en una columna Waters SunFire.

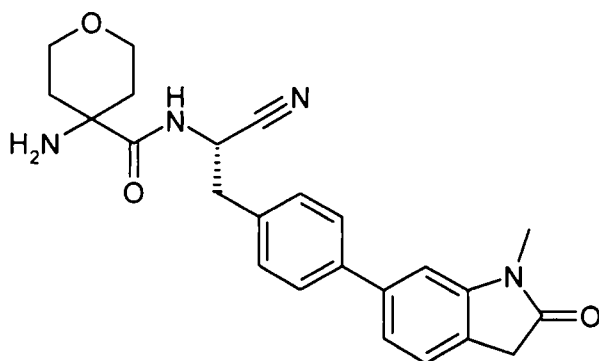
118

El material se convirtió en base libre evaporando las fracciones relevantes, disolviendo en acetato de etilo (20 mL) y extrayendo con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL). La solución de bicarbonato de sodio se extrajo de nuevo con acetato de etilo (20 mL). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron y se evaporaron para obtener el compuesto del título (91 mg).

^1H RMN (399.826 MHz, d_6 -DMSO) δ 7.56 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 4.95 (t, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.63 - 3.51 (m, 3H), 3.44 (dt, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 1.87 (ddd, 1H), 1.73 (ddd, 1H), 1.18 (dc, 1H), 1.11 (dc, 1H).

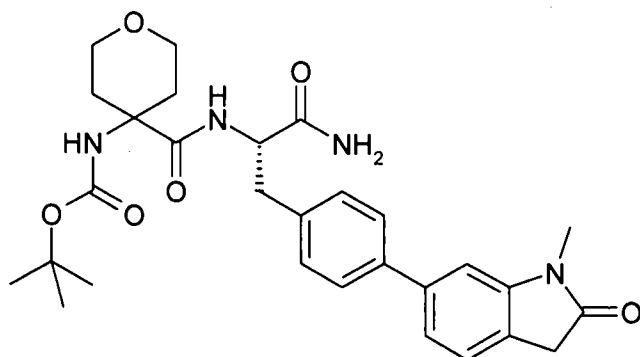
m/e (APCI+) 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 21: (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(1-metil-2-oxoindolin-6-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



15

(i) (S)-4-(1-Amino-3-(4-(1-metil-2-oxoindolin-6-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo



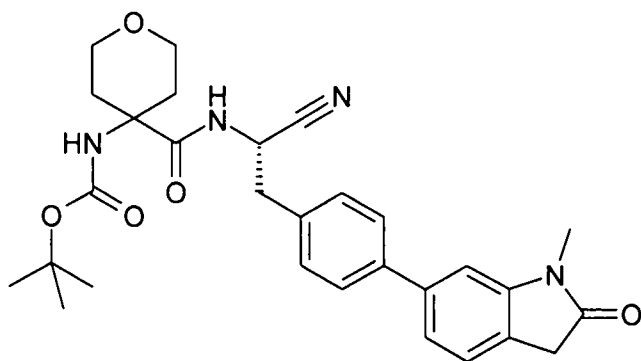
Se trató una solución de (S)-4-(1-amino-1-oxo-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ilcarbamato)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 16, paso (i), 200 mg) y 6-bromo-1-metilindolin-2-ona (87 mg) en acetonitrilo (5 mL) con carbonato de potasio (107 mg), y se purgó con nitrógeno. Se añadió dicloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (15 mg), la reacción se agitó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 4 h y después se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre agua (40 mL) y acetato de etilo (40 mL). La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (40 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con acetato de etilo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para obtener el compuesto del subtítulo (45 mg).

^1H RMN (399.824 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.80 (c, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.60 - 3.48 (m, 4H), 3.32 - 3.18 (m, 5H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).

m/e (Multimode+) 437 $[\text{M}+2\text{H}-\text{BOC}]^+$

(ii) (S)-4-(1-Ciano-2-(4-(1-metil-2-oxoisindolin-6-

il) fenil)etilcarbamoil) tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo



5 Se trató una solución de (S)-4-(1-amino-3-(4-(1-metil-2-oxoindolin-6-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 21, paso (i), 44 mg) en diclorometano (5 mL) con reactivo de Burgess (25 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se
10 diluyó con diclorometano (50 mL) y se lavó con agua (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío para obtener el compuesto del subtítulo (35 mg).

m/e (Multimode-) 517 [M-H]⁻

15 **(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(1-metil-2-oxoindolin-6-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida**

Se agitó una solución de (S)-4-(1-ciano-2-(4-(1-metil-2-oxoindolin-6-il)fenil)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 21, paso (ii), 35 mg) en
20 ácido fórmico (5 mL) a 50 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo/agua (50 mL) y se basificó hasta pH 8 con solución acuosa de amoníaco 0.880. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL), y los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron al
25 vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa en una columna Waters' Sunfire utilizando metanol y

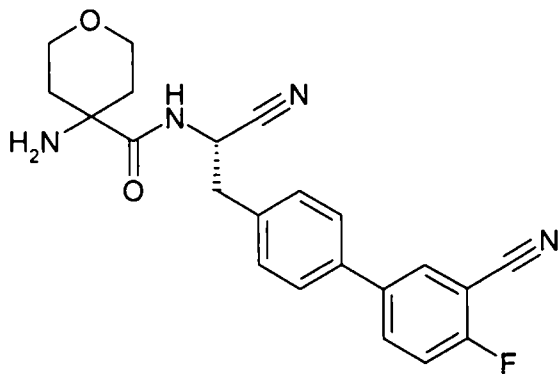
121

ácido trifluoroacético acuoso al 0.1% como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para obtener el producto que se purificó además mediante cromatografía en sílice eluyendo con amoníaco metanólico 2 M al 3% en diclorometano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para obtener el compuesto del título (10 mg).

^1H RMN (399.826 MHz, d_6 -DMSO) δ 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.43 - 7.20 (m, 5H), 5.05 - 4.94 (m, 1H), 3.69 - 3.53 (m, 5H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.24 - 3.14 (m, 5H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 1H), 1.31 - 1.10 (m, 2H).

m/e (MultiMode+) 419 [M+H] $^+$

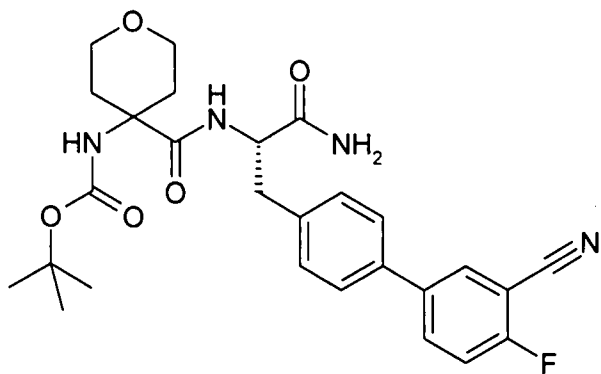
Ejemplo 22: (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(3'-ciano-4'-fluorobifenil-4-il)etil) tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



15

(i) (S)-4-(1-Amino-3-(3'-ciano-4'-fluorobifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil) tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo

122

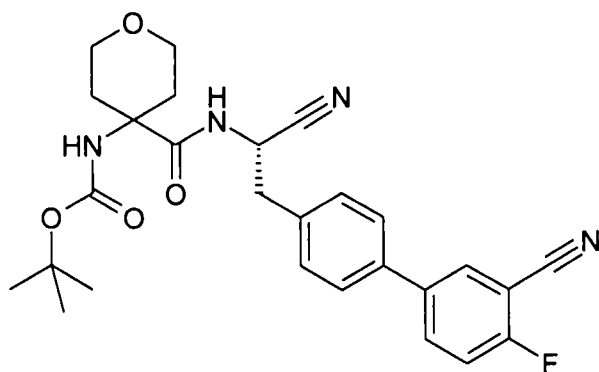


Se trató (S)-4-(1-amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo
s (Ejemplo 1, paso (iii), 346 mg) en acetonitrilo (10 mL) en
atmósfera de nitrógeno con el ácido 3-ciano-4-
fluorofenilborónico (110 mg) seguido de una solución acuosa de
carbonato de potasio (2M, 0.67 mL) y dicloruro de 1,1 bis(di-
tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (9 mg). La mezcla de agitó
10 a 75 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó, se
disolvió en diclorometano, se absorbió sobre sílice y se
purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un 50%
de acetato de etilo en isohexano, seguido de un 100% de
acetato de etilo para obtener el compuesto del título (366
15 mg).

m/e (APCI+) 411 [M+2H-BOC]⁺

(ii) (S)-4-(1-Ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo

123



Se trató (S)-4-(1-amino-3-(3'-ciano-4'-fluorobifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 22, paso (i), 366 mg) en diclorometano (5 mL) con reactivo de Burgess (205 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó para obtener el compuesto del subtítulo como una mezcla cruda (336 mg).

m/e (APCI+) 393 [M+2H-BOC]⁺

10 **(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(3'-ciano-4'-fluorobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida**

Se disolvió (S)-4-(1-ciano-2-(3'-ciano-4'-fluorobifenil-4-il)etilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 22, paso (ii), 353 mg) en ácido fórmico (2.5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se disolvió en metanol (10 mL), se volvió a evaporar a sequedad, se disolvió en metanol (5.5 mL) y se purificó mediante HPLC en fase inversa eluyendo con metanol en ATF acuoso al 0.1% en una columna Waters SunFire. El material se convirtió en base libre evaporando las fracciones relevantes, disolviendo el residuo en acetato de etilo (20 mL) y lavando con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL). La solución de bicarbonato de sodio se extrajo de nuevo con acetato de etilo (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron para

25

124

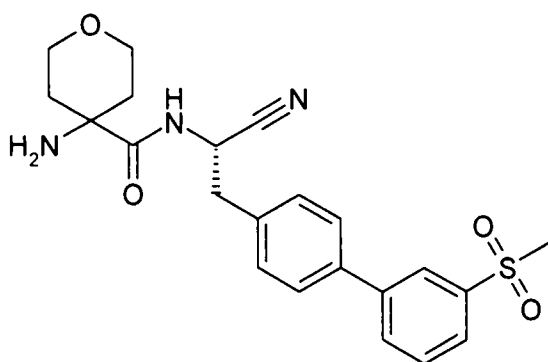
obtener el compuesto del título (209 mg).

^1H RMN (399.824 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.30 (td, 1H), 5.12 (dt, 1H), 3.90 (ddt, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 2.30 (ddd, 1H), 2.20 (ddd, 1H), 1.51 (s, 2H), 1.30 (dc, 1H), 1.21 (dc, 1H).

m/e (MultiMode+) 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$

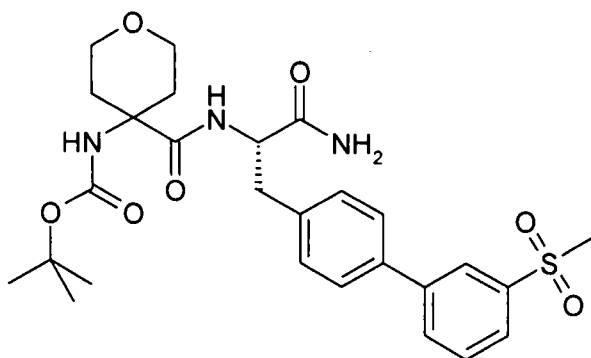
Ejemplo 23: Sal trifluoroacética de (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)etil)tetrahydro-2H-piran-4-

10 **carboxamida**



(i) (S)-4-(1-Amino-3-(3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamato de

15 **tert-butilo**



Se trataron (S)-4-(1-amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 1, paso (iii), 300 mg) y ácido 3-

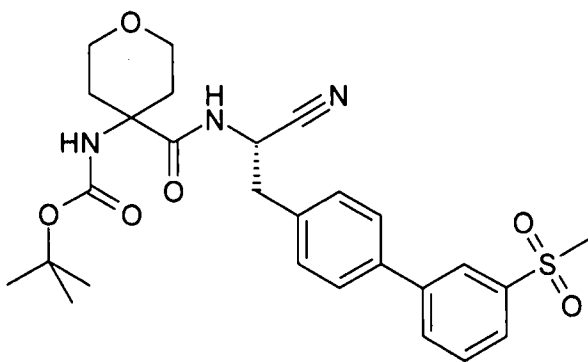
110

125

(metilsulfonil)fenilborónico (122 mg) en acetonitrilo (8 mL) con una solución acuosa de carbonato de sodio (2M, 0.58 mL), y se burbujeó nitrógeno en la mezcla. Se añadió dicloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (5 mg) y la mezcla
5 de reacción se calentó a 85 °C durante 18 h. La mezcla se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un 50-100% de acetato de etilo/isohexano como eluyente para obtener el compuesto del subtítulo (320 mg).

m/e (APCI-) 544 [M-H]⁻

- 10 (ii) **(S)-4-(1-Ciano-2-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)etilcarbamoyl)tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo**



- 15 Se trató (S)-4-(1-amino-3-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoyl)tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 23, paso (i), 320 mg) en diclorometano (8 mL) con reactivo de Burgess (280 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El
20 solvente se evaporó parcialmente y la mezcla se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con acetato de etilo/isohexano 1:1 como eluyente para obtener el compuesto del subtítulo (230 mg).

m/e (APCI-) 526 [M-H]⁻

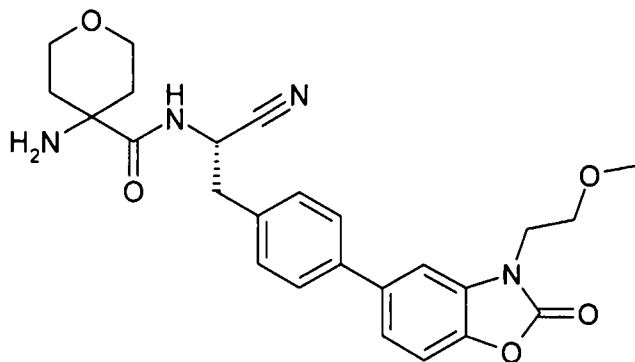
- 25 **Sal trifluoroacética de (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)etil)tetrahydro-2H-piran-4-**

carboxamida

Se agitó (S)-4-(1-ciano-2-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 23, paso (ii), 230 mg) en ácido fórmico (1.5 mL) a temperatura ambiente durante 5 h y después se calentó a 50 °C durante 2 min. La mezcla de reacción se evaporó, y después se añadió metanol y se evaporó. El producto se purificó mediante HPLC en fase inversa utilizando metanol en solución acuosa de ATF al 0.1% como eluyente para obtener el compuesto del título (155 mg).

¹H RMN (399.826 MHz, d₆-DMSO) δ 9.24 (d, 1H), 8.44 (s, 3H), 8.13 (t, 1H), 8.02 (dt, 1H), 7.92 (dt, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 3H), 7.47 (d, 2H), 5.19 - 5.12 (m, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.33 - 3.18 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.69 (d, 1H), 1.48 (d, 1H). m/e (MultiMode+) 428 [M+H]⁺

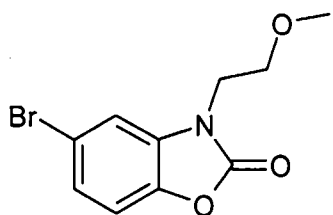
Ejemplo 24: Sal trifluoroacética de (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4-(3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-5-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



20

(i) 5-Bromo-3-(2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

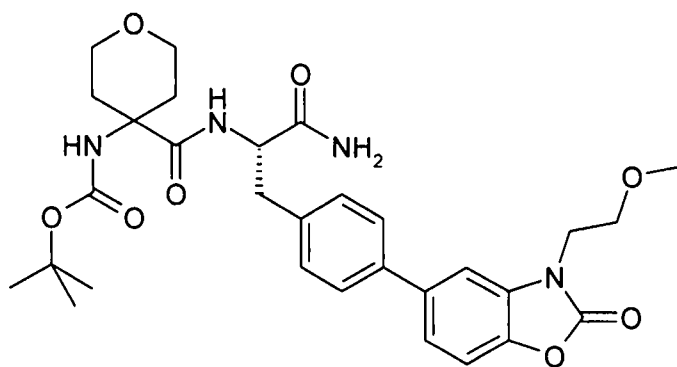
127



Una mezcla de 5-bromobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (2.06 g), 1-bromo-2-metoxietano (1.085 mL) y carbonato de potasio (3.99 g) en acetonitrilo (15 mL) se calentó a 60 °C durante 16 h. Se
 5 añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se evaporaron y se purificaron mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con isohexano/acetona 5:1 para obtener el compuesto del subtítulo (1.359 g).

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.36 (s, 3H).

(ii) (S)-4-(1-Amino-3-(4-(3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]oxazol-5-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoyl)tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo



15

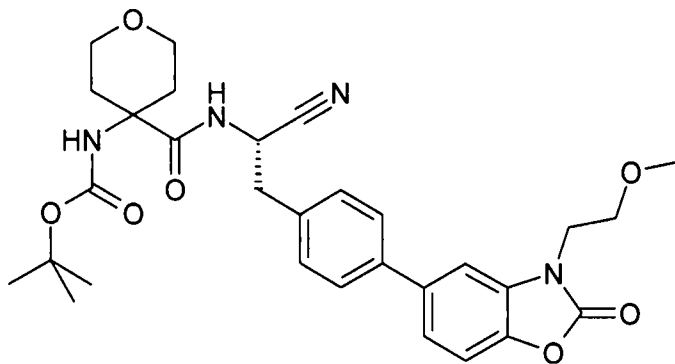
Se trató (S)-4-(1-amino-1-oxo-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ilcarbamoyl)tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 16, paso (i),
 20 250 mg) en acetonitrilo (8 mL) con 5-bromo-3-(2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (Ejemplo 24, paso (i), 131

128

mg) con una solución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0.483 mL). Se burbujeó nitrógeno en la solución y a continuación se añadió dicloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (5 mg). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 18 h en atmósfera de nitrógeno y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Tras purificar mediante cromatografía en sílice eluyendo con un 50-100% de acetato de etilo/isohehexano como eluyente, se obtuvo el compuesto del subtítulo (66 mg).

10 m/e (APCI-) 581 [M-H]⁻

(iii) (S)-4-(1-Ciano-2-(4-(3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etilcarbamoil)tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo



15 Se trató (S)-4-(1-amino-3-(4-(3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 24, paso (ii), 162 mg) en diclorometano (8 mL) con reactivo de Burgess (133 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se evaporó parcialmente y la mezcla se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con acetato de etilo/isohehexano 1:1 como eluyente para obtener un sólido blanco (141 mg).

m/e (APCI+) 465 [M+2H-BOC]⁺

25 **Sal trifluoroacética de (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4-(3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-**

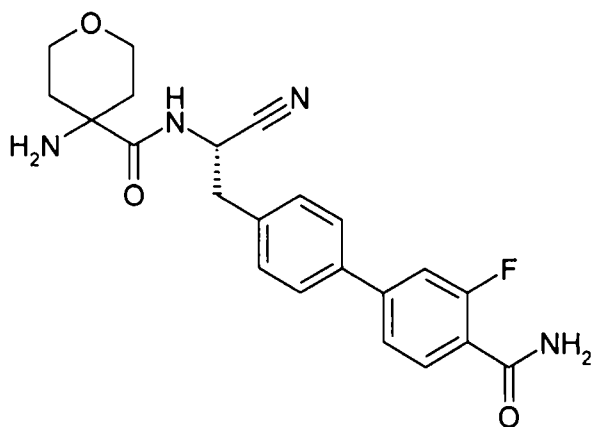
il) fenil)etil) tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Se calentó (S)-4-(1-ciano-2-(4-(3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (Ejemplo 24, paso (iii), 141 mg) en ácido fórmico (1.5 mL) a 50 °C durante 20 min. La mezcla se evaporó, y después se añadió metanol y el solvente se evaporó. El producto se purificó mediante HPLC en fase inversa utilizando metanol en ATF acuoso al 0.1% como eluyente para obtener el compuesto del título como un sólido (53 mg).

¹H RMN (399.826 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9.23 (d, 1H), 8.45 (s, 3H), 7.66 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 4H), 5.17 – 5.09 (m, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.67 (t, 4H), 3.62 – 3.56 (m, 2H), 3.31 – 3.16 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.25 – 2.14 (m, 1H), 2.09 – 1.98 (m, 1H), 1.69 (d, 1H), 1.49 (d, 1H).

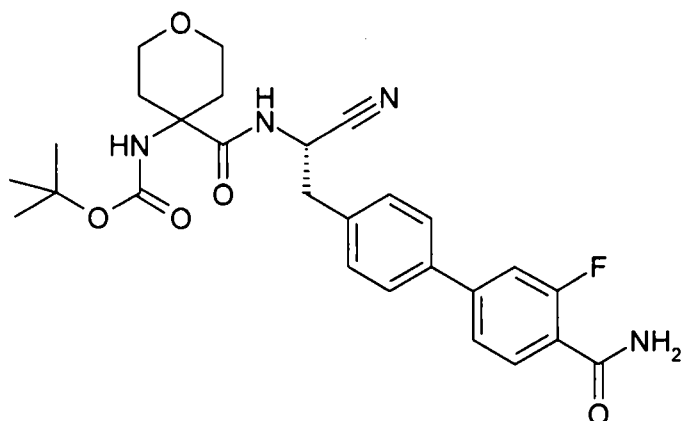
15 m/e (MultiMode+) 465 [M+H]⁺

Ejemplo 25: (S)-4-Amino-N-(2-(4'-carbamoil-3'-fluorobifenil-4-il)-1-cianoetil) tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



20 (i) (S)-4-(2-(4'-Carbamoil-3'-fluorobifenil-4-il)-1-cianoetilcarbamoil) tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo

130



Se trataron (S)-4-(1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 15, paso (i), 200 mg) y ácido 4-carbamoyl-3-fluorofenilborónico (73 mg) en acetonitrilo (8 mL) con acetato de potasio (79 mg) en agua (4 mL). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla, después se añadió dicloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (5 mg) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se evaporó sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con acetato de etilo/isoheptano (de 50:50 a 100:0) para obtener el compuesto del subtítulo (108 mg).

m/e (MultiMode+) 411 [M+2H-BOC]⁺

(S)-4-Amino-N-(2-(4'-carbamoyl-3'-fluorobifenil-4-il)-1-cianoetil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Se calentó (S)-4-(2-(4'-carbamoyl-3'-fluorobifenil-4-il)-1-cianoetilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 25, paso (i), 108 mg) en ácido fórmico (2 mL) a 50 °C durante 20 min. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, se añadió metanol y el azeótropo formado se eliminó. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa utilizando metanol en solución acuosa de ATF al 0.1% como eluyente. El residuo se convirtió en la base libre por elución

146

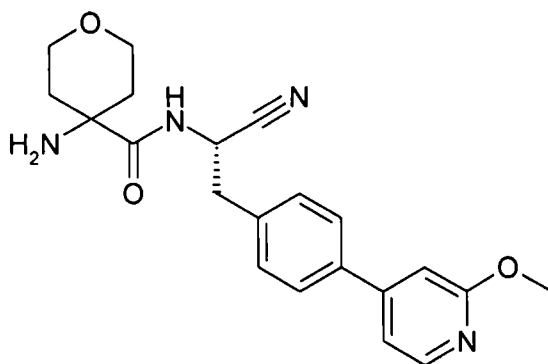
131

a través de un cartucho PL-HCO₃ MP con diclorometano/metanol para obtener el compuesto del título (53 mg).

¹H RMN (399.826 MHz, d₆-DMSO) δ 7.77 - 7.57 (m, 7H), 7.41 (d, 2H), 5.01 (t, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 3H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 3.30 - 3.14 (m, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.26 - 1.09 (m, 2H).

m/e (MultiMode+) 411 [M+H]⁺

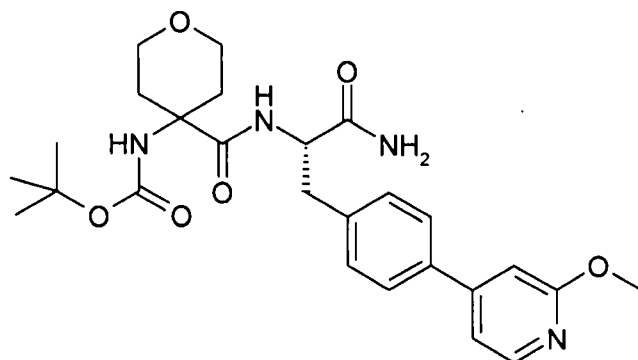
Ejemplo 26: (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



10

(i) (S)-4-(1-Amino-3-(4-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo

15



Se trataron (S)-4-(1-amino-1-oxo-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 16, paso (i),

250 mg) y 4-bromo-2-metoxipiridina (91 mg) en acetonitrilo (8 mL) con una solución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0.5 mL), y se burbujeó nitrógeno en la mezcla. Se añadió dicloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (5 mg) y la
5 mezcla se calentó a 85 °C durante 18 h. La mezcla se evaporó sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con acetato de etilo para obtener el compuesto del subtítulo (214 mg).

m/e (MultiMode+) 499 [M+H]⁺

10 **(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)etil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida**

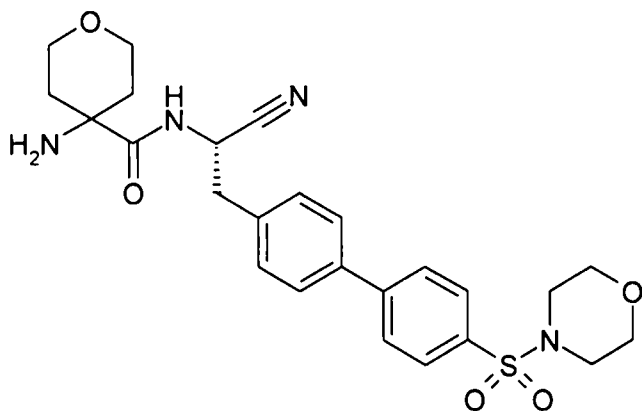
Se trató (S)-4-(1-amino-3-(4-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoyl)tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 26, paso (i), 214 mg) en diclorometano
15 (10 mL) con reactivo de Burgess (205 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se evaporó para obtener un residuo que se disolvió en ácido fórmico (2 mL) que se calentó a 50 °C durante 15 min. La mezcla se evaporó, y después se añadió metanol y el solvente se evaporó.
20 El producto se purificó mediante HPLC en fase inversa utilizando metanol en ATF acuoso al 0.1% como eluyente. El residuo se convirtió en la base libre por elución a través de un cartucho PL-HCO₃ MP con diclorometano/metanol para obtener el compuesto del título (95 mg).

25 ¹H RMN (399.826 MHz, d₆-DMSO) δ 8.22 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.10 - 7.08 (m, 1H), 5.01 (t, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.66 - 3.53 (m, 3H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 3.26 - 3.15 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 1.26 - 1.08 (m, 2H).

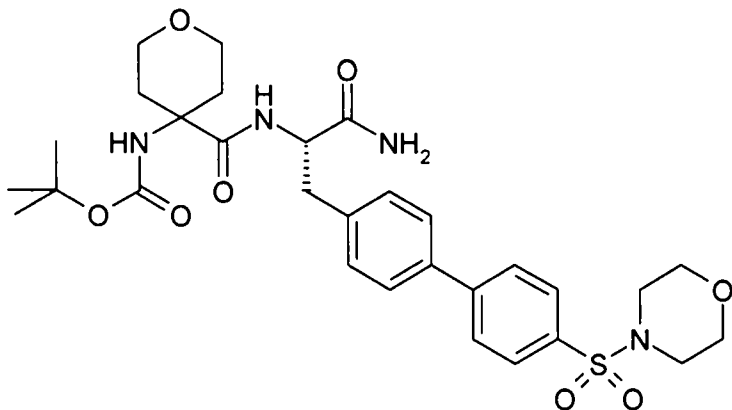
30 m/e (MultiMode+) 381 [M+H]⁺

Ejemplo 27: Sal trifluoroacética de (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4'-(morfolinosulfonil)bifenil-4-il)etil)tetrahydro-2H-piran-

133

4-carboxamida

(i) (S)-4-(1-Amino-3-(4'-morfolinossulfonil)bifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de tert-butilo



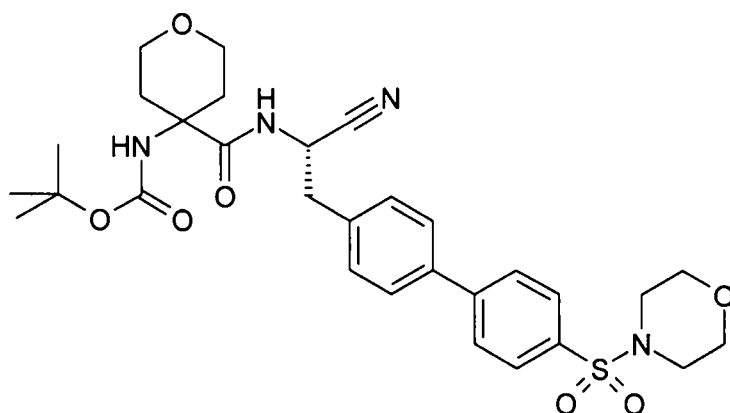
Se trataron (S)-4-(1-amino-1-oxo-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ilcarbamato)tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 16, paso (i), 250 mg) en acetonitrilo (8 mL) y 4-(4-bromofenilsulfonil)morfolina (148 mg) con carbonato de sodio acuoso (2 M, 0.5 mL), y se burbujeó nitrógeno en la mezcla. Se añadió dicloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (5 mg) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se evaporó sobre sílice y se purificó mediante

134

cromatografía en sílice eluyendo con acetato de etilo/isohehexano (de 50:50 a 100:0) para obtener el compuesto del subtítulo (240 mg).

m/e (MultiMode-) 615 [M-H]⁻

- 5 (ii) (S)-4-(1-Ciano-2-(4'-(morfolinosulfonil)bifenil-4-il)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo



Se trató (S)-4-(1-amino-3-(4'-(morfolinosulfonil)bifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 27, paso (i), 0.24 g) en diclorometano (10 mL) con reactivo de Burgess (0.185 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con acetato de etilo/isohehexano (1:1) para obtener el compuesto del subtítulo (210 mg).

m/e (MultiMode-) 597 [M-H]⁻

- 20 Sal trifluoroacética de (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4'-(morfolinosulfonil)bifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Se agitó (S)-4-(1-ciano-2-(4'-(morfolinosulfonil)bifenil-4-il)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 27, paso (ii), 210 mg) en ácido fórmico (1.5 mL) a temperatura ambiente durante 1 h y después se calentó a

ASD

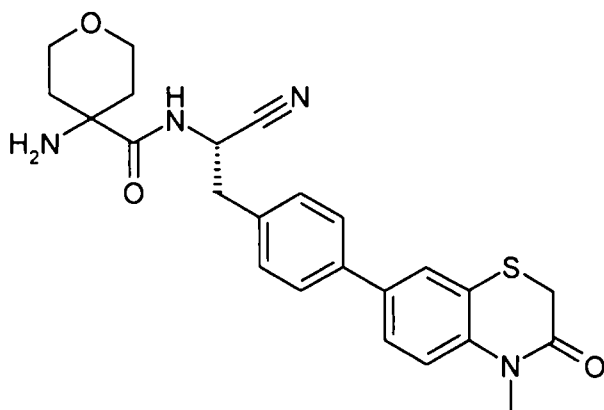
135

50 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se evaporó, y después se añadió metanol y se evaporó. El producto se purificó mediante HPLC en fase inversa utilizando metanol en ATF acuoso al 0.1% como eluyente para obtener el compuesto del título como una sal trifluoroacética (119 mg).

¹H RMN (399.826 MHz, d₆-DMSO) δ 9.24 (d, 1H), 8.44 (s, 3H), 7.97 - 7.92 (m, 2H), 7.83 - 7.78 (m, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 5.20 - 5.12 (m, 1H), 3.70 - 3.55 (m, 8H), 3.34 - 3.16 (m, 2H), 2.93 - 2.88 (m, 4H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.69 (d, 1H), 1.48 (d, 1H).

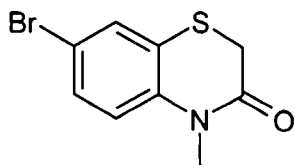
m/e (MultiMode+) 499 [M+H]⁺

Ejemplo 28: (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-7-il)fenil)etil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida



15

(i) 7-Bromo-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-ona

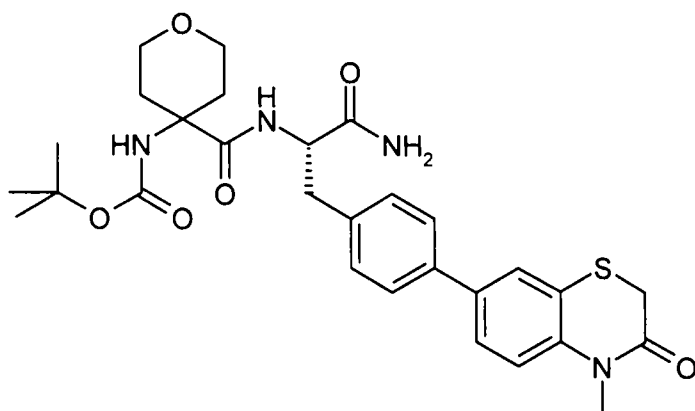


Se añadió 7-bromo-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-ona (0.3 g) a hidruro sódico (dispersión al 80% en aceite, 59 mg) en DMF (3 mL) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió yoduro de metilo (0.115 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura

136

ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo/agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). El acetato de etilo se lavó con agua (x3), se secó con sulfato de magnesio y el solvente se evaporó. El aceite amarillo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con acetato de etilo/isoheptano (1:9) para obtener el compuesto del subtítulo (293 mg).

(ii) (S)-4-(1-Amino-3-(4-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-7-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoyl)tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo

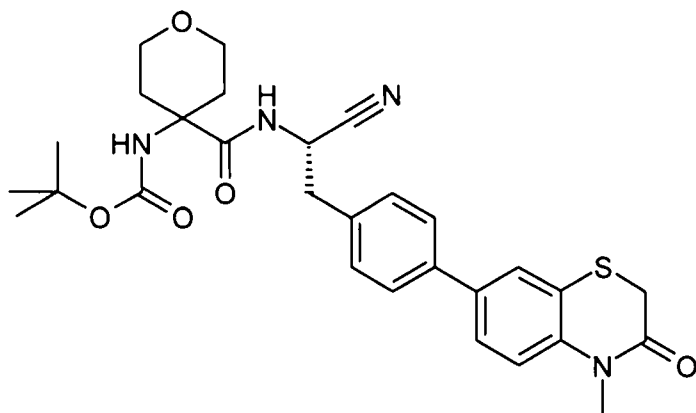


Se trataron (S)-4-(1-amino-1-oxo-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ilcarbamoyl)tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 16, paso (i), 241 mg) en acetonitrilo (8 mL) y 7-bromo-4-metil-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-ona (Ejemplo 28, paso (i), 120 mg) con solución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0.465 mL), y después se burbujeó nitrógeno en la mezcla. Se añadió dicloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (5 mg) y la mezcla se calentó a 85 °C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se añadieron más solución de carbonato de sodio (2 M, 0.2 mL) y dicloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (5mg), y la mezcla se calentó a 85 °C durante 18 h más. Se añadió más (S)-4-(1-amino-1-oxo-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-

137

ilcarbamoil)tetrahidro-2*H*-piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (Ejemplo 16, paso (i), 20 mg) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 18 h. La mezcla se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con acetato de etilo/isohehexano (de 50:50 a 100:0) para obtener el compuesto del subtítulo (132 mg).
m/e (MultiMode-) 567 [M-H]⁻

(iii) (S)-4-(1-Ciano-2-(4-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-7-il)fenil)etilcarbamoil)tetrahidro-2*H*-piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo



10

Se trató (S)-4-(1-amino-3-(4-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-7-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2*H*-piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (Ejemplo 28, paso (ii), 138 mg) en diclorometano (10 mL) con reactivo de Burgess (116 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se evaporó parcialmente, y el residuo se absorbió en sílice y se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con acetato de etilo/isohehexano (de 50:50 a 70:30) para obtener el compuesto del subtítulo (120 mg).

20

m/e (MultiMode+) 451 [M+2H-BOC]⁺

(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-7-il)fenil)etil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida

25

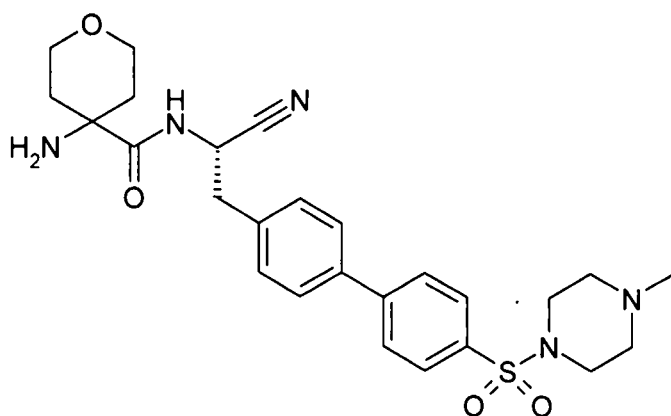
Se calentó (S)-4-(1-ciano-2-(4-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-

2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-7-il)fenil)etilcarbamoil)tetrahidro-2*H*-piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (Ejemplo 28, paso (iii), 120 mg) en ácido fórmico (2 mL) a 50 °C durante 20 min. El solvente se eliminó a presión reducida, se añadió metanol y el azeótropo formado se eliminó. El producto se purificó mediante HPLC en fase inversa utilizando metanol en ATF acuoso al 1% y después se convirtió en la base libre eluyendo a través de un cartucho de PL-HCO₃ MP con diclorometano/metanol para obtener el compuesto del título (51 mg).

¹H RMN (399.826 MHz, *d*₆-DMSO) δ 7.71 - 7.57 (m, 4H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 4.99 (t, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 5H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.24 - 3.13 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.17 (dd, 2H).

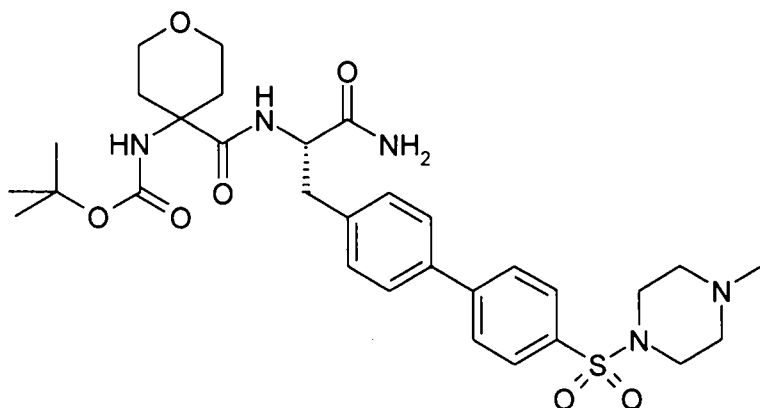
m/e (MultiMode+) 451 [M+H]⁺

Ejemplo 29: (*S*)-4-Amino-*N*-(1-ciano-2-(4'-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)etil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida



(i) (*S*)-4-(1-Amino-3-(4'-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2*H*-piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo

139



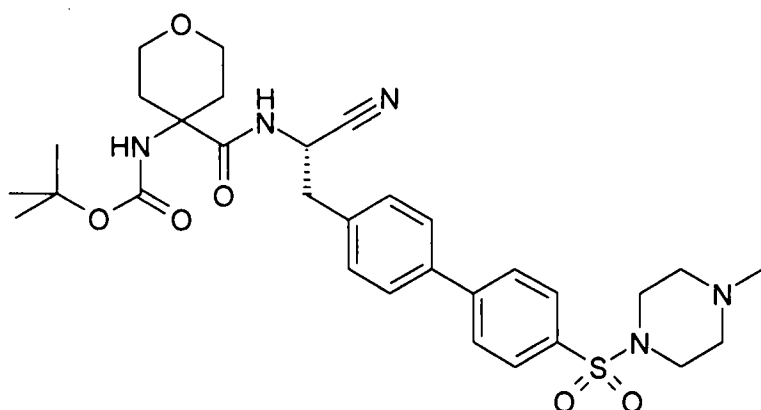
Se trataron (S)-4-(1-amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (Ejemplo 1, paso (iii), 250 mg) y 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilsulfonyl)piperazina (177 mg) en acetonitrilo (8 mL) con solución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0.483 mL), y después se burbujeó nitrógeno en la mezcla. Se añadió dicloruro de 1,1 bis(di-*tert*-butilfosfino)ferrocenopaladio (5 mg) y la mezcla se calentó a 85 °C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con acetato de etilo/isohexano (de 70:10 a 100:0), seguido de metanol/acetato de etilo (5:95) y después metanol/acetato de etilo/trietilamina (5:95:1) para obtener el compuesto del subtítulo (267 mg).

m/e (MultiMode-) 629 [M-H]⁻

(ii) (S)-4-(1-Ciano-2-(4'-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonyl)bifenil-4-il)etilcarbamato de *tert*-butilo

1.55

140



Se trató (S)-4-(1-amino-3-(4'-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 29, paso (i), 267 mg) en diclorometano (10 mL) con reactivo de Burgess (202 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se evaporó parcialmente a presión reducida, y la mezcla se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con metanol/diclorometano (de 0:100 a 5:95) y trietilamina/metanol/diclorometano (1:5:95) para obtener el compuesto del subtítulo (250 mg).

m/e (MultiMode+) 612 [M+H]⁺

(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

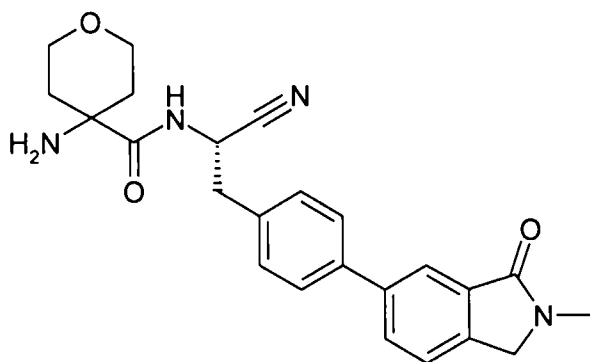
Se calentó (S)-4-(1-ciano-2-(4'-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 29, paso (ii), 250 mg) en ácido fórmico (2 mL) a 50 °C durante 20 min. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y después se añadió metanol y se eliminó el azeótropo formado. El producto se purificó mediante HPLC en fase inversa utilizando metanol en ATF acuoso al 0.1% como eluyente. El residuo se convirtió en la base libre por elución a través de un cartucho PL-HCO₃ MP con diclorometano/metanol para obtener el compuesto del título (43 mg).

141

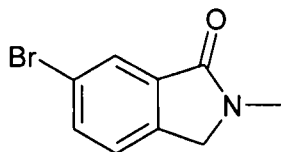
¹H RMN (399.826 MHz, d₆-DMSO) δ 7.86 (dd, 4H), 7.58 (dd, 4H), 5.04 (t, 1H), 3.66 - 3.45 (m, 4H), 3.30 - 3.16 (m, 2H), 2.97 - 2.88 (m, 4H), 2.41 - 2.35 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.96 - 1.75 (m, 2H), 1.29 - 1.17 (m, 2H).

5 m/e (MultiMode+) 512 [M+H]⁺

Ejemplo 30: Sal trifluoroacética de (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4-(2-metil-3-oxoisindolin-5-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



10 (i) 6-Bromo-2-metilisoindolin-1-ona



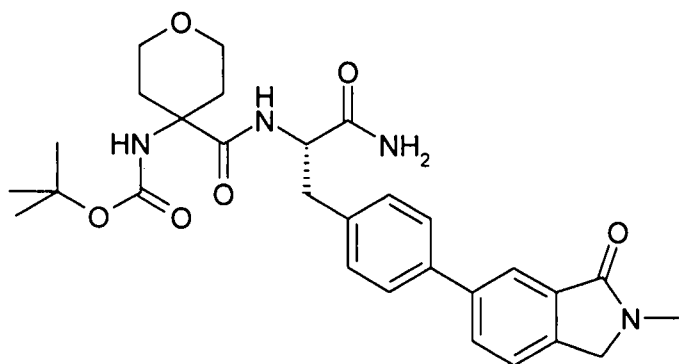
Se trató 5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (3 g) en acetato de etilo (100 mL) con N-clorosuccinimida (1.749 g). La
15 mezcla se agitó y se calentó a reflujo mientras se irradiaba con una lámpara halógena durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se lavó con metabisulfito de sodio acuoso al 10% (100 mL) y agua. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró para obtener un aceite. El producto crudo se
20 trató con metilamina 8 M en etanol (20 mL) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 30 min. Después de enfriar, la solución se concentró para obtener un aceite y la mezcla se purificó en gel de sílice eluyendo con acetato de

157

etilo para obtener el compuesto del subtítulo (0.300 g).

^1H RMN (399.824 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.17 (s, 3H).

(ii) (S)-4-(1-Amino-3-(4-(2-metil-3-oxoisindolin-5-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil) tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo



Se agitaron (S)-4-(1-amino-1-oxo-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ilcarbamoil) tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 16, paso (i), 300 mg), 6-bromo-2-metilisoindolin-1-ona (Ejemplo 30, paso (i), 131 mg) y acetato de potasio (171 mg) en una mezcla de acetonitrilo (15 mL) y agua (5 mL) en atmósfera de nitrógeno a 90 °C con dicloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (378 mg). Después de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 mL). Los productos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 50 mL), y los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron para obtener el compuesto del subtítulo (200 mg).

m/e (MultiMode+) 436 $[\text{M}+2\text{H}-\text{BOC}]^+$

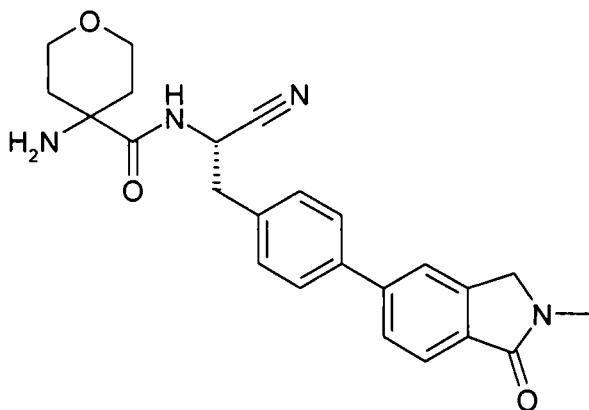
Sal trifluoroacética de (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4-(2-metil-3-oxoisindolin-5-il)fenil)etil) tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

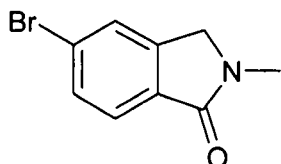
Se agitó (S)-4-(1-amino-3-(4-(2-metil-3-oxoisindolin-5-

143

il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2*H*-piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (Ejemplo 30, paso (ii), 200 mg) en diclorometano (20 mL) a temperatura ambiente con reactivo de Burgess (178 mg) durante 20 h. La mezcla de reacción se
5 concentró a sequedad y el residuo se agitó a temperatura ambiente en ácido fórmico (0.5 mL) durante 2 h. La solución se diluyó con agua (20 mL) y la mezcla se basificó con solución de amoníaco '880'. Los productos se extrajeron con acetato de etilo (100 mL) y el extracto se secó con sulfato de magnesio.
10 Tras concentrar la solución, se obtuvo una goma que se purificó mediante HPLC en fase inversa utilizando metanol en solución acuosa de ATF al 0.1% como eluyente para obtener el compuesto del título como una sal trifluoroacética (90 mg).
¹H RMN (500.303 MHz, D₂O) δ 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.44 (d, 2H),
15 7.38 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 5.17 (dd, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.70 - 3.53 (m, 3H), 3.43 - 3.37 (m, 1H), 3.31 (dd, 1H), 3.16 (dd, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.86 - 1.80 (m, 1H), 1.68 - 1.61 (m, 1H).
m/e (MultiMode+) 419 [M+H]⁺

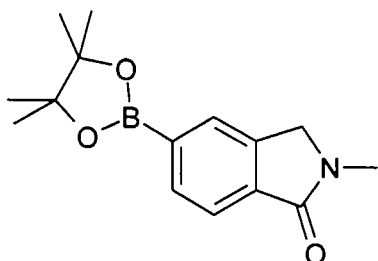
20 **Ejemplo 31: (*S*)-4-Amino-*N*-(1-ciano-2-(4-(2-metil-1-oxoisindolin-5-il)fenil)etil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida**



(i) 5-Bromo-2-metilisoindolin-1-ona

Se calentó una solución de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (410 mmol) en MeNH₂/MeOH (1500 mL) a reflujo y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (de 6:1 a 3:1) para obtener el compuesto del subtítulo (48.5 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.63-7.61 (m, 1H), 7.53-7.54 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.12 (s, 3H).

(ii) 2-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona

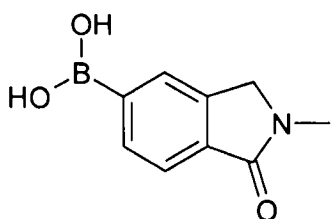
Se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (67.8 g), acetato de potasio (65.4 g) y Pd(dppf)Cl₂ (6 g) a una solución de 5-bromo-2-metilisoindolin-1-ona (Ejemplo 31, paso (i), 60.4 g) en dioxano (2 L) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (de 6:1 a 2:1) para obtener el compuesto del subtítulo (72 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89-7.88 (m, 2H), 7.83-7.81 (m,

145

1H), 4.35 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 10.34 (s, 12H).

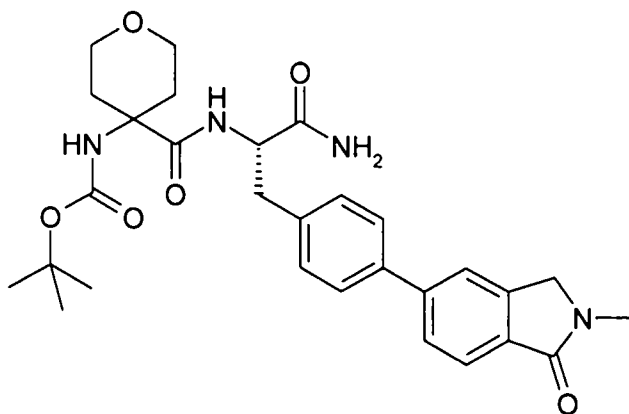
(iii) Ácido 2-metil-1-oxoisoindolin-5-ilborónico



Se añadió solución acuosa de HCl (2 M, 600 mL) a una
5 solución de 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-
2-il)isoindolin-1-ona cruda (Ejemplo 31, paso (ii), 53 g) en
acetona (600 mL) y la solución se calentó a reflujo durante 18
h. La solución se concentró al vacío para eliminar la acetona
y después se enfrió hasta 10 °C. El precipitado resultante se
10 filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del
subtítulo (26.8 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.86-
7.84 (d, 1H), 7.59-7.58 (d, 1H), 4.428 (s, 2H), 3.05 (s, 3H).

**(iv) (S)-4-(1-Amino-3-(4-(2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)fenil)-
15 1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de
tert-butilo**

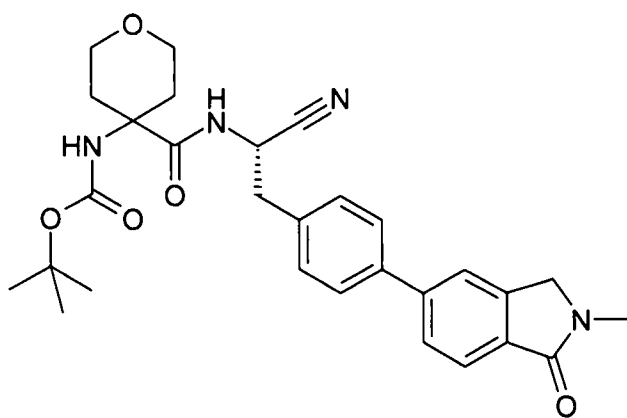


Se añadió carbonato de potasio (276 mg) en agua (2.0 mL) a
20 (S)-4-(1-amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-
ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo

146

(Ejemplo 1, paso (iii), 517 mg), ácido 2-metil-1-oxoisoindolin-5-ilborónico (Ejemplo 31, paso (iii), 191 mg) y dicloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (98 mg) en acetonitrilo desgasificado (12 mL) a 20 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se diluyó con diclorometano, y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con metanol/acetato de etilo (de 5:95 a 15:85). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para obtener el compuesto del subtítulo (469 mg). m/e (MultiMode+) 537 [M+H]⁺

(v) (S)-4-(1-Ciano-2-(4-(2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)fenil)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo



Se añadió reactivo de Burgess (638 mg) a (S)-4-(1-amino-3-(4-(2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 31, paso (iv), 718 mg) en diclorometano (25 mL) a 20 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para

obtener el material crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice con metanol/acetato de etilo (de 0:100 a 5:95) para obtener el compuesto del subtítulo (436 mg).

5 ^1H RMN (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.47 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (c, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.63 - 3.38 (m, 4H), 3.23 - 3.11 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.69 (d, 2H), 1.54 (d, 1H), 1.38 (s, 9H).

10 m/e (MultiMode+) 519 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(2-metil-1-oxoisindolin-5-il)fenil)etil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida

Se añadió ácido fórmico (9.7 mL) a (S)-4-(1-ciano-2-(4-(2-metil-1-oxoisindolin-5-il)fenil)etilcarbamoil)tetrahydro-2H-
15 piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 31, paso (v), 436 mg) y la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 15 min. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con metanol y después se evaporó a sequedad.

El material se purificó mediante HPLC en fase inversa
20 (columna Waters X-Bridge) eluyendo con metanol en ácido trifluoroacético acuoso al 0.1% como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron, se evaporaron, después se disolvieron en diclorometano y se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa
25 orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se lavó con éter dietílico y se evaporó para obtener un producto que se suspendió en agua (6.9 mL) y acetonitrilo (0.36 mL) durante 4 días. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua y después se secó al vacío a 50 °C para
30 obtener el compuesto del título (212 mg).

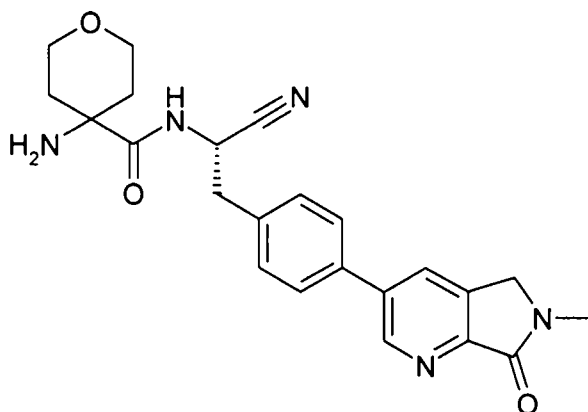
^1H RMN (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 7.86 (s, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 5.02 (t, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.66 -

148

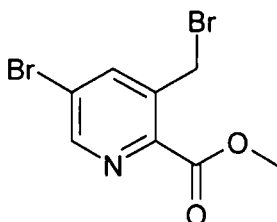
3.54 (m, 3H), 3.46 (dt, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.89 (ddd, 1H), 1.74 (ddd, 1H), 1.17 (dd, 2H).

m/e (MultiMode+) 419 [M+H]⁺

Ejemplo 32: (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-b]piridin-3-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



(i) 5-Bromo-3-(bromometil)picolinato de metilo

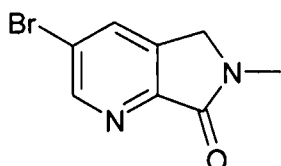


10 Se trató 5-bromo-3-metilpicolinato de metilo (800 mg) en diclorometano (5 mL) con N-bromosuccinimida (619 mg) y AIBN (14.28 mg). La mezcla se agitó y se irradió con una lámpara halógena de 500 W durante 3.5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La
15 capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para obtener el compuesto del subtítulo (1036 mg).

m/e (MultiMode+) 310 [M+H]⁺

(ii) 3-Bromo-6-metil-5H-pirrólo[3,4-b]piridin-7(6H)-ona

149



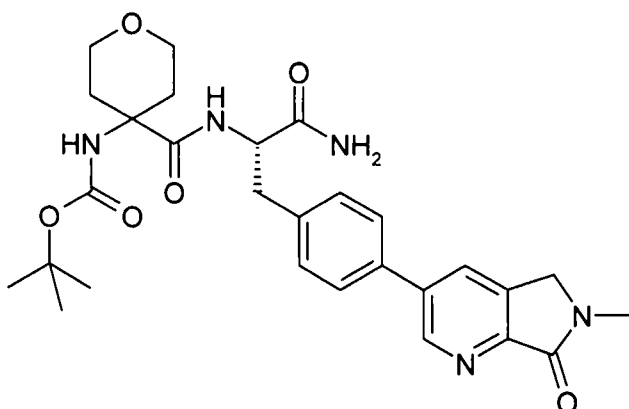
Se añadió metilamina (2 M en THF, 9.05 mL) a 5-bromo-3-(bromometil)picolinato de metilo (Ejemplo 32, paso (i), 1.036 g) en tetrahidrofurano (5 mL) a 20 °C en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 70 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró, y el filtrado se evaporó a sequedad para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con acetato de etilo/diclorometano (de 5:95 a 100:0). El sólido recogido durante la filtración se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, se extrajo con diclorometano, después se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo de nuevo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y a continuación se combinaron con el material cromatografiado para obtener el compuesto del subtítulo (0.372 g).

¹H RMNR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.82 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.10 (s, 3H).

m/e (MultiMode+) 229 [M+H]⁺

(iii) (S)-4-(1-Amino-3-(4-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamatoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo

150

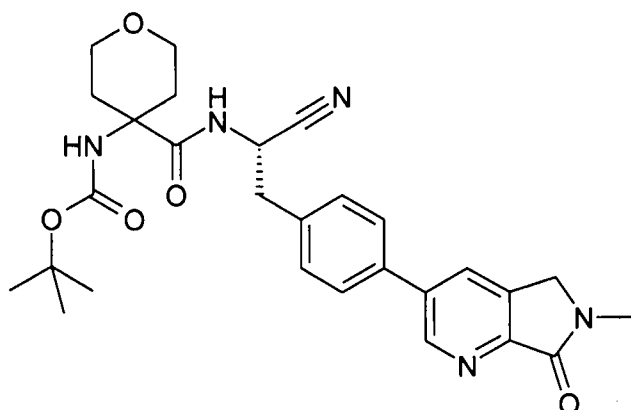


Se añadió carbonato de potasio (176 mg) en agua (2 mL) a (S)-4-(1-amino-1-oxo-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-
5 piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 16, paso (i), 329 mg), 3-bromo-6-metil-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-7(6H)-ona (Ejemplo 32, paso (ii), 144 mg) y dicloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (50 mg) en acetonitrilo desgasificado (12 mL) a 20 °C en atmósfera de nitrógeno. La
10 solución resultante se agitó a 80°C durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró, y el filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo a continuación con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y
15 se evaporaron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con metanol/acetato de etilo (de 15:85 a 25:75). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para obtener el compuesto del subtítulo (278 mg).

20 m/e (MultiMode+) 438 [M+2H-BOC]⁺

(iv) (S)-1-(1-Ciano-2-(4-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-il)fenil)etilcarbamoil)ciclohexilcarbamato de tert-butilo

151



Se añadió el reactivo de Burgess (348 mg) a (S)-1-(1-amino-3-(4-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-il)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoyl)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (Ejemplo 32, paso (iii), 391 mg) en diclorometano (25 mL) a 20 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice con metanol/acetato de etilo (de 10:90 a 40:60) para obtener el compuesto del subtítulo (360 mg).

m/e (MultiMode+) 420 [M+2H-BOC]⁺

(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Se añadió ácido fórmico (9.6 mL) a (S)-4-(1-ciano-2-(4-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-il))fenil)etilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (Ejemplo 32, paso (iv), 0.186 g) y la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 15 min. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con metanol y después se evaporó a sequedad. El residuo se suspendió en metanol, se

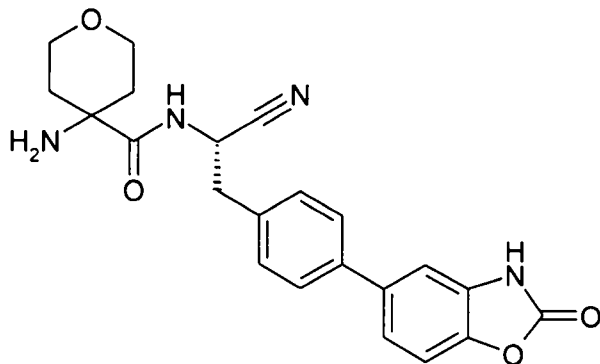
167

filtró y el filtrado se evaporó. El residuo del filtrado se purificó mediante HPLC en fase inversa (columna Waters X-Bridge) eluyendo con metanol en ácido trifluoroacético acuoso al 0.1%. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporaron, y el residuo se combinó con el sólido recogido durante la filtración. El compuesto purificado se disolvió en diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron, se lavaron con éter dietílico y se evaporaron para obtener un sólido blanco. El sólido se suspendió en agua (2.2 mL) y acetonitrilo (0.11 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El sólido resultante se separó por filtración, se lavó con agua y después se secó al vacío a 50 °C para obtener el compuesto del título (56 mg).

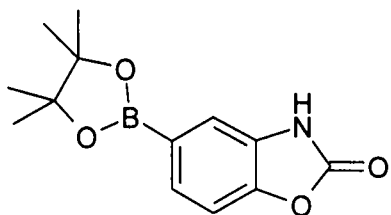
¹H RMN (500 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8.99 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 5.03 (t, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.66 - 3.53 (m, 3H), 3.46 (dt, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.89 (ddd, 1H), 1.74 (ddd, 1H), 1.17 (dd, 2H).

m/e (MultiMode+) 420 [M+H]⁺

Ejemplo 33: Sal trifluoroacética de (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



(i) 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

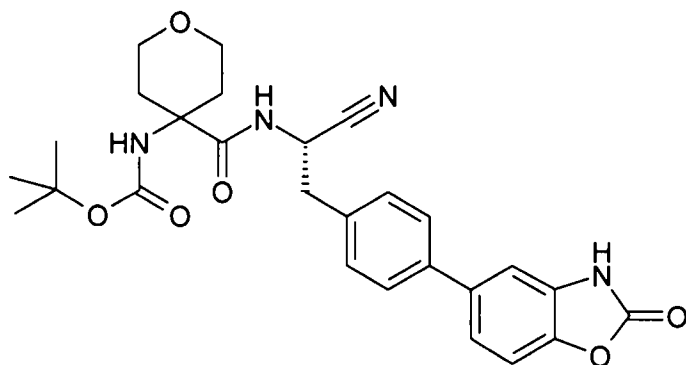


5 Se añadió dicloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (61 mg) a una mezcla de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3.09 g), 5-bromobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (2 g) y acetato de potasio (2.75 g) en acetonitrilo (20 mL) y agua (15 mL) en
10 atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 50 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y el residuo se repartió entre agua (100 mL) y éter dietílico (200 mL). Las capas se separaron y el extracto orgánico se secó con sulfato de magnesio, y se
15 concentró a sequedad para obtener un aceite viscoso. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con acetato de etilo/isohexano (20:80) para obtener el compuesto del subtítulo (1.1 g).

¹H RMN (399.824 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.53
20 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 1.35 (s, 12H).

(ii) (S)-4-(1-Ciano-2-(4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo

154



Se trataron (S)-4-(1-ciano-2-(4-yodofenil)etilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de
s tert-butilo (Ejemplo 15, paso (i), 300 mg), acetato de potasio
(177 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (Ejemplo 33, paso (i), 157 mg) en
una mezcla de acetonitrilo (25 mL) y agua (10 mL) en atmósfera
de nitrógeno con dicloruro de 1,1 bis(di-tert-
10 butilfosfino)ferrocenopaladio (12 mg), y la mezcla se agitó y
se calentó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se
enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. Los
productos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 100 mL), y
los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio y
15 se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante
cromatografía en sílice eluyendo con acetato de etilo para
obtener el compuesto del subtítulo (160 mg).

m/e (MultiMode-) 505 [M-H]⁻

**Sal trifluoroacética de (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4-(2-oxo-
20 2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-
4-carboxamida**

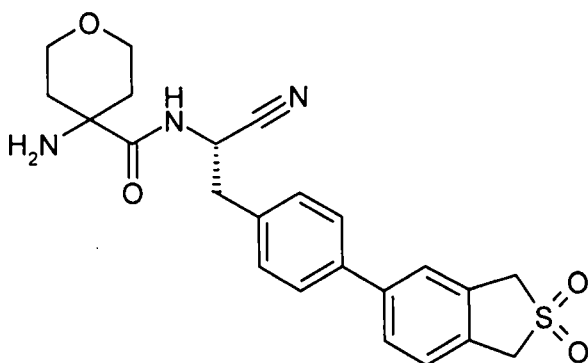
Se calentó (S)-4-(1-ciano-2-(4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etilcarbamoyl)tetrahidro-2H-
piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 33, paso (ii), 160
25 mg) a 50 °C en ácido fórmico (0.5 mL) durante 10 min. La

170

155

solución enfriada se diluyó con agua (50 mL), se basificó con amoniaco '880' y el precipitado resultante se extrajo con acetato de etilo (200 mL). El extracto seco se concentró a sequedad y se purificó mediante HPLC en fase inversa
s (utilizando una columna SunFire) eluyendo con metanol/ácido trifluoroacético acuoso al 0.1%. Las fracciones puras se liofilizaron para obtener el compuesto del título como una sal trifluoroacética (36 mg), sal TFA, como un sólido incoloro.
¹H RMN (500.303 MHz, *d*₆-DMSO + D₂O) δ 7.61 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 5.13 (dd, 1H), 3.71 - 3.54 (m, 4H), 3.31 - 3.15 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.71 (d, 1H), 1.52 (d, 1H).
m/e (MultiMode+) 407 [M+H]⁺

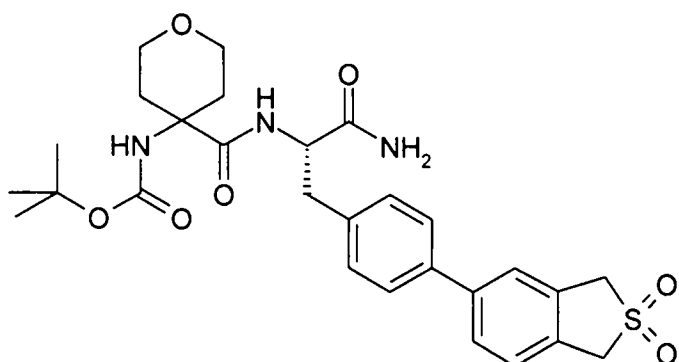
Ejemplo 34: 4-Amino-N-{(1*S*)-1-ciano-2-[4-(2,2-dioxido-1,3-dihidro-2-benzotiofen-5-il)fenil]etil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida



(i) N-((4-[(*tert*-Butoxycarbonil)amino]tetrahidro-2*H*-piran-4-il)carbonil)-4-(2,2-dioxido-1,3-dihidro-2-benzotiofen-5-il)fenilalaninamida

171

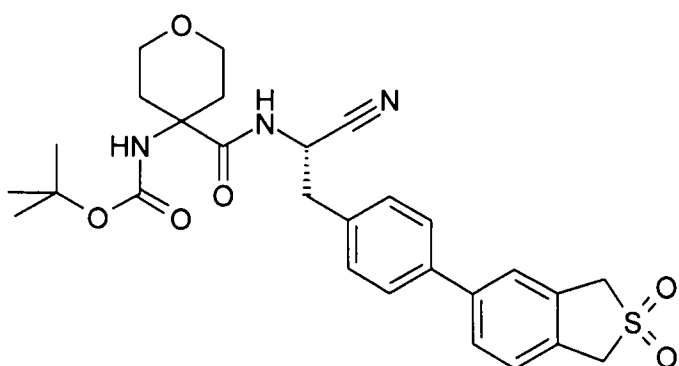
156



Se agitaron 2-(2,2-dioxido-1,3-dihidro-2-benzotiofen-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolano (138 mg), carbonato de potasio (129 mg) y (S)-4-(1-amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 15, paso (i), 242 mg) en acetonitrilo (8 mL) y agua (1 mL), y se añadió dicloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (3 mg) a la mezcla. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del subtítulo (260 mg).

15 m/e (MultiMode -) 556 [M-H]⁻

(ii) [4-((1S)-1-Ciano-2-[4-(2,2-dioxido-1,3-dihidro-2-benzotiofen-5-il)fenil]etil)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-il]carbamato de tert-butilo



Se añadió reactivo de Burgess (299 mg) a *N*-[4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]tetrahydro-2*H*-piran-4-il]carbonil)-4-(2,2-dioxido-1,3-dihidro-2-benzotiofen-5-il)fenilalaninamida (Ejemplo 34, paso (i), 350 mg) en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla se vertió sobre agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron para obtener el compuesto del subtítulo (300 mg).

m/e (MultiMode -) 538 [M-H]⁻

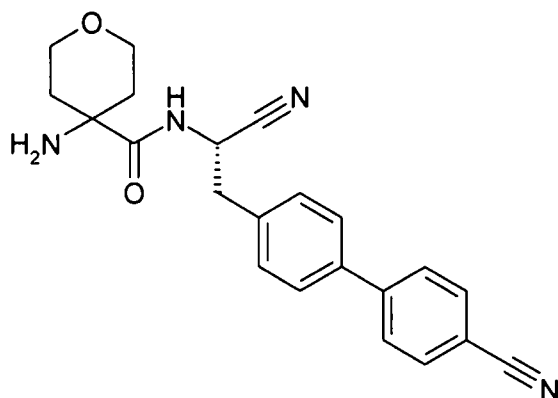
4-Amino-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[4-(2,2-dioxido-1,3-dihidro-2-benzotiofen-5-il)fenil]etil}tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxamida

Se añadió ácido fórmico (2 mL) a [4-[(1*S*)-1-ciano-2-[4-(2,2-dioxido-1,3-dihidro-2-benzotiofen-5-il)fenil]etil]carbamoil]tetrahydro-2*H*-piran-4-il]carbamato de *tert*-butilo (Ejemplo 34, paso (ii), 300 mg) y la mezcla se calentó 50 °C durante 30 min. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se añadió metanol (5 mL) y la mezcla se evaporó para obtener un aceite. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa (columna SunFire) eluyendo con metanol/ácido trifluoroacético acuoso al 0.1% para obtener un producto que se purificó posteriormente mediante cromatografía en sílice eluyendo con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (82 mg).

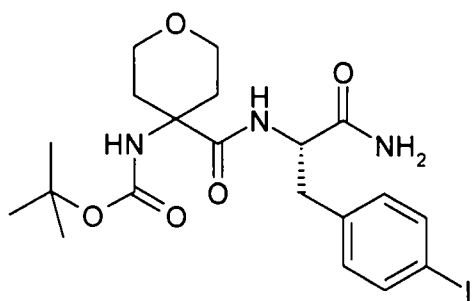
¹H RMN (399.826 MHz, *d*₆-DMSO) δ 7.70 - 7.59 (m, 4H), 7.46 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 5.00 (t, 1H), 4.53 (d, 4H), 3.66 - 3.54 (m, 3H), 3.50 - 3.41 (m, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 1.89 (ddd, 1H), 1.74 (ddd, 1H), 1.26 - 1.09 (m, 2H).

m/e (MultiMode+) 440 [M+H]⁺

Ruta alternativa para el Ejemplo 3: (S)-4-Amino-*N*-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxamida



(i) (S)-4-(1-Amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (Ejemplo 1, paso (iii))



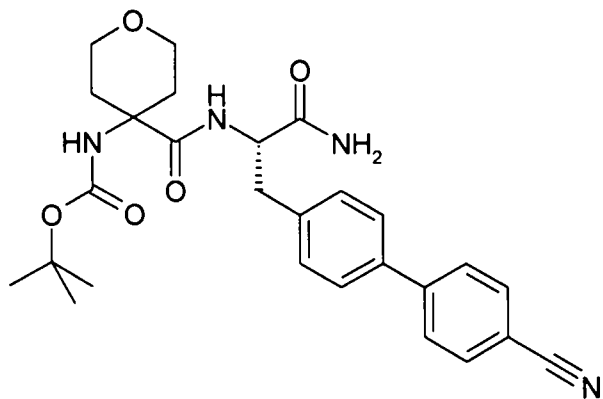
5

A una suspensión agitada de ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, 20 g) en dimetilformamida se añadió (S)-2-amino-3-(4-yodofenil)propanamida (Ejemplo 1, paso (ii), 1.05 eq. mol.) y diisopropiletilamina (4 eq. mol.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0-10 °C y se agitó a 15 min. Se añadió T3P (50% p/p en DMF; 1.7 eq. mol.) a la mezcla de reacción gota a gota a 0-10 °C en un periodo de 30 min y se agitó durante 1.5 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción se detuvo con agua (2 vol. rel.) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadieron 2-metiltetrahidrofurano (15 vol. rel.) y agua (13 vol. rel.) a la mezcla de reacción, y se extrajo. La capa orgánica se separó y se concentró hasta 5 vol. rel. Se añadió tolueno (10

vol. rel.) a la porción orgánica agitada gota a gota en un periodo de 30 min. La solución se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. El material sólido resultante se filtró y se lavó con tolueno (2 vol. rel.), y el material se secó a 50 °C al vacío para obtener el compuesto del subtítulo (28.8 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.80 (s a, 1H), 6.35 (s a, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.66 (dd, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.47 (m, 1H), 1.29 (s, 9H).

(ii) (S)-4-(1-Amino-3-(4'-cianobifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 3, paso (iv))

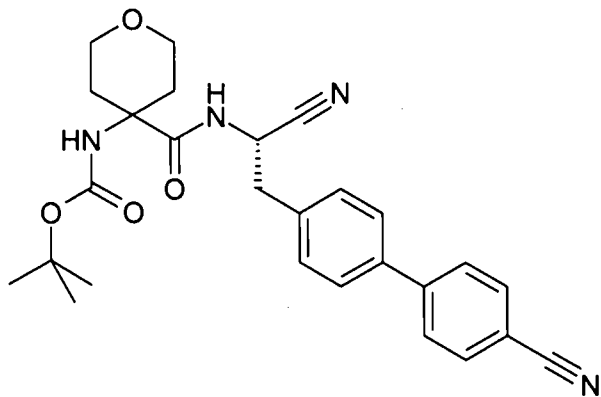


A una solución agitada de (S)-4-(1-amino-3-(4-yodofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (producido en el paso (i), 27 g) en 2-metiltetrahydrofurano (8 vol. rel.) se añadieron ácido 4-cianofenilborónico (1.1 eq. mol.), carbonato de potasio (2 eq. mol.), agua (2 vol. rel.) y dicloruro de 1,1 bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (0.0065 eq. mol.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta 78 °C y se agitó durante 10 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se hizo pasar a través de un lecho de celite. Se añadió agua a la mezcla y

las capas se separaron. La capa orgánica se separó y se concentró hasta 5 vol. rel. al vacío. La porción orgánica concentrada se agitó durante 6 h a temperatura ambiente, y el sólido resultante se filtró y se lavó con 2-
5 metiltetrahydrofurano (2 vol. rel.). El sólido se secó a 50 °C al vacío para obtener el compuesto del subtítulo (17.3 g).

¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7.89 (dd, 4H), 7.71 (m, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.27 (m, 5H), 4.50 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.61 (m, 3H),
10 1.35 (s, 9H).

(iii) (S)-4-(1-Ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etilcarbamoyl)tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 3, paso (v))



15 A una solución de (S)-4-(1-amino-3-(4'-cianobifenil-4-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoyl)tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo (producido en el paso (ii), 35 g) en DMF (2.5 vol. rel.) a temperatura ambiente se añadió diisopropiletilamina (4 eq. mol.) y T3P en DMF (50% p/p en DMF, 3 eq. mol.) en
20 atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó hasta 68 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se detuvo añadiendo agua (3 vol. rel.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se agregó 2-metiltetrahydrofurano (1.5 vol. rel.). La capa
25 orgánica se lavó con agua (2 x 5 vol. rel.) seguida de

solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica separada se concentró hasta 10 vol. rel. a presión reducida y posteriormente se calentó hasta 55 °C, después de lo cual se añadió *n*-heptano (5 vol. rel.) lentamente en un periodo de 15 min. La mezcla se agitó durante 30 min a 55 °C, a continuación se filtró, se lavó con *n*-heptano (2 vol. rel.) y se secó a 50 °C para obtener el compuesto del subtítulo (26.2 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (dd, 4H), 7.51 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 5.07 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.07 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

Ejemplo 3: (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (ruta alternativa)

Se añadió ácido fórmico (6 vol. rel.) a (S)-4-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (producido en el paso (iii), 5 g) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó hasta 40 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 h a 40 °C, después se enfrió hasta 0-8 °C y se detuvo con agua (5 vol. rel.). La mezcla de reacción se diluyó con 2-metiltetrahidrofurano (10 vol. rel.) y se añadió una solución de NaOH 2N gota a gota a 0-8 °C hasta pH 6.7. La mezcla de reacción se diluyó de nuevo con 2-metiltetrahidrofurano (10 vol. rel.) y se extrajo. La capa orgánica se separó y se concentró hasta 8 vol. rel. al vacío. El concentrado se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y el sólido resultante se filtró y se lavó con 2-metiltetrahidrofurano (1 vol. rel.) para obtener el compuesto del título (2.0 g).

¹H RMN (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 7.96 (dd, 4H), 7.78 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 5.08 (t, 1H), 3.65 (m, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.22 (m, 2H).

Datos sobre la forma física

Detalles instrumentales:

DRXP - equipo PANalytical CubiX PRO con la configuración $\emptyset$ - $\emptyset$ en un rango de barrido de 2° a 40° $2\emptyset$ con 100 segundos de exposición por cada incremento de 0.02° . Los rayos X fueron generados por un tubo de cobre de foco fino largo que operaba a 45 kV y 40 mA. La longitud de onda de los rayos X de cobre era de $1.5418 \text{ \AA}$. Los datos se recogieron en portamuestras con ruido de fondo cero en los cuales se colocaron $\sim 2 \text{ mg}$ del compuesto. El portamuestras se preparó a partir de un único cristal de silicio, que se cortó a lo largo de un plano no difractante y después se pulió con un acabado ópticamente plano. Los rayos X incidentes sobre esta superficie se anularon por extinción de Bragg.

Se sabe que se puede obtener un patrón de difracción de rayos X en polvo con uno o más errores de medida dependiendo de las condiciones de medida (tales como el equipo o el instrumento empleado). En particular, se sabe que generalmente las intensidades en un patrón de difracción de rayos X en polvo pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medida. Por lo tanto, se sobreentenderá que las Formas de la presente invención no se limitan a los cristales que proporcionan patrones de difracción de rayos X en polvo idénticos a los patrones de difracción de rayos X en polvo que se muestran en las Figuras 1-7, y que todos los cristales que proporcionen patrones de difracción de rayos X en polvo sustancialmente iguales a los que se muestran en las Figuras 1-7 quedan incluidos dentro del alcance de la presente invención. Un experto en el campo de la difracción de rayos X en polvo será capaz de juzgar la existencia de una igualdad sustancial entre patrones de difracción de rayos X en polvo.

Los expertos en el campo de la difracción de rayos X en polvo se darán cuenta de que la intensidad relativa de los

picos se puede ver afectada, por ejemplo, por granos con un tamaño superior a 30 micrones y relaciones entre las dimensiones no unitarias, lo cual puede afectar a los análisis de las muestras. El experto también se dará cuenta de que la posición de las reflexiones se puede ver afectada por la altura precisa a la cual la muestra se sitúa en el difractómetro y el ajuste a cero del difractómetro. Puede que también tenga un pequeño efecto cómo de plana sea la superficie de la muestra. Por consiguiente, los datos de los patrones de difracción presentados no se deben considerar como valores absolutos. (Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures).

Generalmente, un error de medida de un ángulo de difracción en un difractograma de rayos X en polvo es aproximadamente menor o igual a un 5%, en particular más o menos 0.5° 2-theta. Normalmente, más o menos 0.2° 2-theta. Tal grado de error de medida se debería tener en cuenta cuando se estudien los patrones de difracción de rayos X en polvo de las Figuras 1-7 y cuando se lean las Tablas. Por otra parte, se debe sobreentender que las intensidades podrían fluctuar dependiendo de las condiciones experimentales y la preparación de la muestra (orientación preferida).

Descripción de las figuras

Figura 1: Patrón de difracción de rayos X en polvo del Tipo 1 del Ejemplo 3

Figura 2: Patrón de difracción de rayos X en polvo del Tipo 3 del Ejemplo 3

Figura 3: Patrón de difracción de rayos X en polvo del Tipo 2

del Ejemplo 3

Figura 4: Patrón de difracción de rayos X en polvo del Tipo 4 (solvato de dioxano) del Ejemplo 3

Figura 5: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la
5 Forma A del Ejemplo 4

Figura 6: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A del Ejemplo 6

Figura 7: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A del Ejemplo 25

10 **Preparación del Ejemplo 3: (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (Tipo 1)**

Se añadió ácido fórmico (2 mL) a (S)-4-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etilcarbamoyl)tetrahidro-2H-piran-4-
15 ilcarbamato de *tert*-butilo (Ejemplo 3, paso (v), 420 mg) y la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 10 min. La mezcla se evaporó a sequedad, se disolvió en metanol (4 mL) y se purificó mediante HPLC en fase inversa (columna Waters SunFire) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en ácido
20 trifluoroacético acuoso al 0.1%. Las fracciones que contienen producto se evaporaron para eliminar el acetonitrilo, se neutralizaron con bicarbonato de sodio saturado, y se extrajeron con diclorometano que se secó con sulfato de magnesio y evaporó para obtener el compuesto del título (110
25 mg).

¹H RMN (399.824 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, 1H), 7.73 (dd, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 5.13 (dt, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.17 (d, 2H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.49 (s, 2H), 1.30 (dc, 1H),
30 1.20 (dc, 1H).

m/e (MultiMode+) 375 [M+H]⁺

180

Análisis del Ejemplo 3: (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (Tipo 1)

Una muestra del Tipo 1 del Ejemplo 3 cristalino obtenido mediante el procedimiento descrito anteriormente se analizó mediante DRXP. En la Figura 1 se presenta un espectro de DRXP del Tipo 1 del Ejemplo 3.

Pos. [°2Th.]	Espaciado d (Å)
10.9	8.1
12.0	7.4
14,3	6.2
17.6	5,0
18.6	4.8

Tabla 1. Algunos picos característicos para el Tipo 1 del Ejemplo 3.

En un aspecto, la invención se refiere a una forma cristalina de una (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida con un patrón de difracción de rayos X con al menos un pico con un valor 2-theta seleccionado entre los siguientes valores 2-theta medidos utilizando radiación con una longitud de onda de 1.5418Å: 10.9, 12.0, 14.3, 17.6 y 18.6.

En un aspecto, la invención se refiere a una forma cristalina de una (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida con un patrón de difracción de rayos X con al menos dos picos con valores 2-theta seleccionados entre los siguientes valores 2-theta medidos utilizando radiación con una longitud de onda de 1.5418Å: 10.9, 12.0, 14.3, 17.6 y 18.6.

En un aspecto, la invención se refiere a una forma cristalina de una (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida con un patrón de difracción de rayos X con al menos un pico con un valor d seleccionado entre los siguientes valores d: 8.1, 7.4, 6.2, 5.0 y 4.8 Å.

En un aspecto, la invención se refiere a una forma cristalina de una (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida con un patrón de difracción de rayos X con al menos dos picos con un valor d seleccionado entre los siguientes valores d: 8.1, 7.4, 6.2, 5.0 y 4.8 Å.

Preparación del Ejemplo 3: (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (Tipo 3)

Se disolvió (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (Ejemplo 3, 60 mg) en acetonitrilo (1 mL) y agua (0.2 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h mientras se permitía que el solvente se evaporara lentamente a sequedad. El sólido blanco resultante se recogió y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 72 h para obtener el compuesto del título (45 mg).
m/e (MultiMode+) 375 [M+H]⁺

Análisis del Ejemplo 3: (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (Tipo 3)

Una muestra del Tipo 3 del Ejemplo 3 cristalino obtenido mediante el procedimiento descrito anteriormente se analizó mediante DRXP. En la Figura 2 se presenta un espectro de DRXP del Tipo 3 del Ejemplo 3.

167

Pos. [°2Th.]	Espaciado d (Å)
6.1	14.4
9.6	9.2
14,8	6.0
16,8	5.3
24.2	3,7

Tabla 2. Algunos picos característicos para el Tipo 3 del Ejemplo 3.

En un aspecto, la invención se refiere a una forma
5 cristalina de una (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-
il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida con un patrón de
difracción de rayos X con al menos un pico con un valor 2-
theta seleccionado entre los siguientes valores 2-theta
medidos utilizando radiación con una longitud de onda de
10 1.5418Å: 6.1, 9.6, 14.8, 16.8 y 24.2.

En un aspecto, la invención se refiere a una forma
cristalina de una (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-
4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida con un patrón de
difracción de rayos X con al menos dos picos con valores 2-
15 theta seleccionados entre los siguientes valores 2-theta
medidos utilizando radiación con una longitud de onda de
1.5418Å: 6.1, 9.6, 14.8, 16.8 y 24.2.

En un aspecto, la invención se refiere a una forma
cristalina de una (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-
20 il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida con un patrón de
difracción de rayos X con al menos un pico con un valor d
seleccionado entre los siguientes valores d: 14.4, 9.2, 6.0,
5.3 y/o 3.7 Å.

En un aspecto, la invención se refiere a una forma
25 cristalina de una (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-

il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida con un patrón de difracción de rayos X con al menos dos picos con valores d seleccionados entre los siguientes valores d: 14.4, 9.2, 6.0, 5.3 y/o 3.7 Å.

5 **Preparación del Ejemplo 3: (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (Tipo 2, Forma A)**

Se calentó ácido fórmico (150 mL) y se agitó a 50 °C, y se añadió (S)-4-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil)carbamato de tert-butilo (Ejemplo 3, paso (v), 36.5 g) en porciones en 5 min. La solución resultante se agitó posteriormente a 50 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el aceite residual se diluyó con hielo/agua (500 mL) y la
10 solución se basificó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 500 mL) y los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio. Tras evaporar el residuo, se obtuvo un sólido marrón que se purificó utilizando cromatografía en sílice eluyendo con
20 acetato de etilo. Tras cristalizar en acetonitrilo/éter dietílico, se obtuvieron 12 g de un sólido incoloro. El filtrado y las fracciones de la columna mezcladas se recogieron y se concentraron, y el residuo se purificó de nuevo mediante cromatografía en sílice eluyendo con
25 acetonitrilo para obtener un sólido (3.9 g). Todos los filtrados y las fracciones mezcladas se combinaron y se concentraron a sequedad. El residuo se trató con ácido fórmico (20 mL) a 50 °C para asegurarse de que la desprotección era total. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y la
30 solución se basificó con amoníaco '880'. El producto precipitado se extrajo con diclorometano (300 mL) y el extracto orgánico se secó y se concentró a sequedad. El

184

residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con acetonitrilo para obtener un producto que se recrystalizó en acetonitrilo/éter dietílico (1:4) para obtener un sólido 1.7 g.

5 El lote de 12 g y el lote de 3.9 g se combinaron y se recrystalizaron disolviéndolos en acetonitrilo caliente (75 mL) y después añadiendo éter dietílico (~350 mL) lentamente a la solución. La solución se mantuvo en el refrigerador durante 18 h y los cristales se recogieron por filtración (14.7 g). Se
10 llevó a cabo otra recrystalización de este material utilizando la cantidad mínima posible de tetrahydrofurano (~150 mL) para obtener 10.6 g de cristales incoloros. El filtrado de esta recrystalización se concentró a sequedad y el residuo se recrystalizó en tetrahydrofurano para obtener 3.2 g de
15 material. Ambos lotes de material (10.6 g y 3.2 g) se suspendieron en una mezcla de etanol/agua (1:5) (25 mg/mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La suspensión se filtró y el sólido resultante se secó para obtener 10.5 g y 2.7g, respectivamente.

20 Datos para el lote de 10.5 g.

m/e (MultiMode+) 375 [M+H]⁺

Análisis del Ejemplo 3: (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (Tipo 2, Forma A)

25 Una muestra de la Forma A del Tipo 2 del Ejemplo 3 cristalino obtenido mediante el procedimiento descrito anteriormente se analizó mediante DRXP. En la Figura 3 se presenta un espectro de DRXP de la Forma A del Tipo 2 del Ejemplo 3.

170

Pos. [°2Th.]	Espaciado d (Å)
4.8	18.3
11.0	8.0
14.4	6.1
14.6	6.0
16.7	5,3
16.9	5.2
17,4	5.1

Tabla 3. Algunos picos característicos para la Forma A del Tipo 2 del Ejemplo 3.

En un aspecto, la invención se refiere a una forma cristalina de una (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida con un patrón de difracción de rayos X con al menos un pico con un valor 2-theta seleccionado entre los siguientes valores 2-theta medidos utilizando radiación con una longitud de onda de 1.5418Å: 4.8, 11.0, 14.4, 14.6, 16.7, 16.9 y 17.4.

En un aspecto, la invención se refiere a una forma cristalina de una (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida con un patrón de difracción de rayos X con al menos dos picos con valores 2-theta seleccionados entre los siguientes valores 2-theta medidos utilizando radiación con una longitud de onda de 1.5418Å: 4.8, 11.0, 14.4, 14.6, 16.7, 16.9 y 17.4.

En un aspecto, la invención se refiere a una forma cristalina de una (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida con un patrón de difracción de rayos X con al menos un pico con un valor d seleccionado entre los siguientes valores d: 18.3, 8.0, 6.1, 6.0, 5.3, 5.2 y 5.1 Å.

cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida con un patrón de difracción de rayos X con al menos dos picos con un valor d seleccionado entre los siguientes valores d: 18.3, 8.0, 6.1, 6.0, 5.3, 5.2 y 5.1 Å.

5 **Preparación del Ejemplo 3: (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida (Tipo 4, solvato de dioxano)**

Se disolvió (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida (Ejemplo 3, 13 mg)
10 en 100 μ L de 1,4-dioxano para formar una solución transparente. La solución se agitó durante 3 días a temperatura ambiente (puede que se haya evaporado parte del solvente). Una vez transcurrido este tiempo, precipitó un sólido. La fase sólida se separó mediante centrifugación.

15 **Análisis del Ejemplo 3: (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida (Tipo 4, solvato de dioxano)**

Una muestra del solvato de dioxano del Tipo 4 del Ejemplo 3 cristalino obtenido mediante el procedimiento descrito
20 anteriormente se analizó mediante DRXP. En la Figura 4 se presenta un espectro de DRXP del solvato de dioxano del Tipo 4 del Ejemplo 3.

Pos. [°2Th.]	Espaciado d (Å)
6.1	14.6
10.9	8.1
12.1	7.3
17.7	5,0
18.1	4,9
18.8	4.7

Tabla 4. Algunos picos característicos para el solvato de dioxano del Tipo 4 del Ejemplo 3.

En un aspecto, la invención se refiere a una forma cristalina de un solvato de dioxano de (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida con un patrón de difracción de rayos X con al menos un pico con un valor 2-theta seleccionado entre los siguientes valores 2-theta medidos utilizando radiación con una longitud de onda de 1.5418Å: 6.1, 10.9, 12.1, 17.7, 18.1 y 18.8.

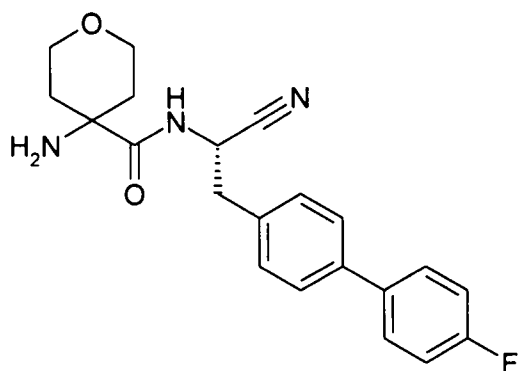
10 En un aspecto la invención se refiere a una forma cristalina de un solvato de dioxano (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida con un patrón de difracción de rayos X con al menos dos picos con valores 2-theta seleccionados entre los siguientes valores 15 2-theta medidos utilizando radiación con una longitud de onda de 1.5418Å: 6.1, 10.9, 12.1, 17.7, 18.1 y 18.8.

En un aspecto, la invención se refiere a una forma cristalina de un solvato de dioxano de (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida 20 con un patrón de difracción de rayos X con al menos un pico con un valor d seleccionado entre los siguientes valores d: 14.6, 8.1, 7.3, 5.0, 4.9 y 4.7 Å.

En un aspecto, la invención se refiere a una forma cristalina de un solvato de dioxano de (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida 25 con un patrón de difracción de rayos X con al menos dos picos con valores d seleccionados entre los siguientes valores d: 14.6, 8.1, 7.3, 5.0, 4.9 y 4.7 Å.

Preparación del Ejemplo 4: (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-fluorobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
30 **(Forma A)**

173



Se añadió ácido fórmico (8.1 mL) a (S)-4-(1-ciano-2-(4'-fluorobifenil-4-il)etilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (Ejemplo 4, paso (ii(i))), 663 mg) y la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 20 min. La mezcla se evaporó a sequedad, se disolvió en metanol (10 mL), se volvió a evaporar a sequedad, se disolvió en diclorometano y se volvió a evaporar. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters X-Bridge) utilizando un gradiente de metanol en ácido trifluoroacético acuoso al 0.1% como eluyente. Las fracciones que contenían el producto purificado se combinaron, se evaporaron, después se disolvieron en diclorometano y se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad para obtener un sólido (392 mg). El sólido (384 mg) se suspendió en agua (12.8 mL) y etanol (2.56 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas. La suspensión se filtró y el sólido se secó al vacío para obtener el compuesto del título (358 mg) que estaba contaminado con una impureza. El material se volvió a purificar mediante HPLC preparativa (columna Waters X-Bridge) utilizando un gradiente de metanol en ácido trifluoroacético acuoso al 0.1% como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron, se evaporaron, después se disolvieron en diclorometano y se lavaron con solución acuosa

saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó, después se lavó con éter dietílico y se evaporó de nuevo para obtener un sólido blanco (281 mg). El sólido (277 mg) se suspendió en una mezcla de 5 agua (9.2 mL) y acetonitrilo (0.5 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. El sólido se recogió por filtración y después se secó al vacío para obtener el compuesto del título (266 mg).

¹H RMN (399.824 MHz, d₆-DMSO) δ 7.78 - 7.63 (m, 2H), 7.60 (d, 10 2H), 7.37 (d, 2H), 7.34 - 7.22 (m, 2H), 4.99 (t, 1H), 3.69 - 3.52 (m, 3H), 3.46 (dt, 1H), 3.27 - 3.10 (m, 2H), 1.89 (ddd, 1H), 1.74 (ddd, 1H), 1.17 (ddd, 2H).

m/e (MultiMode+) 368 [M+H]⁺

**Análisis del Ejemplo 4: (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-
15 fluorobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
(Forma A)**

Una muestra de la Forma A del Ejemplo 4 cristalina obtenida mediante el procedimiento descrito anteriormente se analizó por DRXP. En la Figura 5 se presenta un espectro de 20 DRXP de la Forma A del Ejemplo 4.

Pos. [°2Th.]	Espaciado d (Å)
4,7	18.8
14.1	6.3
17.7	5.0
18.0	4,9
24.8	3,6

Tabla 5. Algunos picos característicos para la Forma A del Ejemplo 4.

En un aspecto, la invención se refiere a una forma 25 cristalina de una (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4'-fluorobifenil-

4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida con un patrón de difracción de rayos X con al menos un pico con un valor 2-theta seleccionado entre los siguientes valores 2-theta medidos utilizando radiación con una longitud de onda de
5 1.5418Å: 4.7, 14.1, 17.7, 18.0 y 24.8.

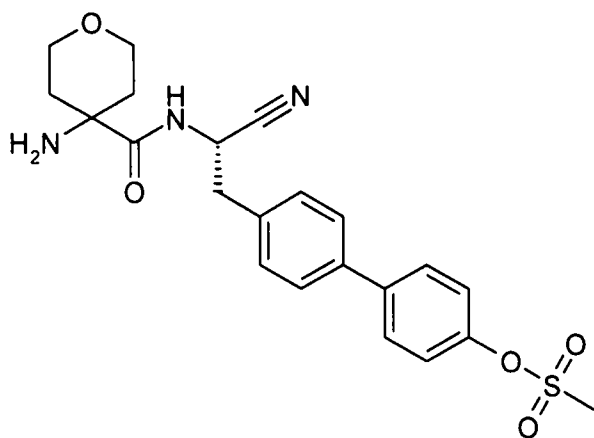
En un aspecto, la invención se refiere a una forma cristalina de una (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4'-fluorobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida con un patrón de difracción de rayos X con al menos dos picos con valores 2-
10 theta seleccionados entre los siguientes valores 2-theta medidos utilizando radiación con una longitud de onda de 1.5418Å: 4.7, 14.1, 17.7, 18.0 y 24.8.

En un aspecto, la invención se refiere a una forma cristalina de una (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4'-fluorobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida con un patrón de difracción de rayos X con al menos un pico con un valor d
15 seleccionado entre los siguientes valores d: 18.8, 6.3, 5.0, 4.9 y/o 3.6 Å.

En un aspecto, la invención se refiere a una forma
20 cristalina de una (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4'-fluorobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida con un patrón de difracción de rayos X con al menos dos picos con valores d seleccionados entre los siguientes valores d: 18.8, 6.3, 5.0, 4.9 y/o 3.6 Å.

25 **Preparación del Ejemplo 6: Metanosulfonato de (S)-4'-(2-(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-carboxamido)-2-cianoetil)bifenil-4-ilo (Forma A)**

176



Se añadió ácido fórmico (7.5 mL) a metanosulfonato de (S)-
4'-(2-(4-(*tert*-butoxicarbonilamino)tetrahidro-2*H*-piran-4-
carboxamido)-2-cianoetil)bifenil-4-ilo (Ejemplo 6, paso (ii),
5 708 mg) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 20 min. La
mezcla se enfrió y se evaporó a sequedad, se disolvió en
metanol (10 mL), se volvió a evaporar a sequedad y se repitió
este proceso. El producto crudo se purificó mediante HPLC
preparativa (columna Waters X-Bridge) utilizando un gradiente
10 de metanol en ácido trifluoroacético acuoso al 0.1% como
eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se
combinaron, se evaporaron y el residuo se disolvió en
diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de
bicarbonato sódico. Los extractos orgánicos se secaron con
15 sulfato de magnesio, se evaporaron a sequedad y después se
lavarón con éter dietílico para obtener un sólido (463 mg). El
sólido (458 mg) se suspendió en agua (15.4 mL) y acetonitrilo
(0.7 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas.
La suspensión se filtró y el sólido se secó al vacío a 45 °C
20 para obtener el compuesto del título (423 mg).

¹H RMN (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 7.83 - 7.70 (m, 2H), 7.64 (d, 2H),
7.48 - 7.36 (m, 4H), 5.01 (t, 1H), 3.69 - 3.52 (m, 3H), 3.46
(dt, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.25 - 3.08 (m, 2H), 1.89 (ddd, 1H),
1.74 (ddd, 1H), 1.17 (dd, 2H).

m/e (MultiMode+) 444 [M+H]⁺

Análisis del Ejemplo 6: Metanosulfonato de (S)-4'-(2-(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-carboxamido)-2-cianoetil)bifenil-4-ilo (Forma A)

5 Una muestra de la Forma A del Ejemplo 6 cristalina obtenida mediante el procedimiento descrito anteriormente se analizó por DRXP. En la Figura 6 se presenta un espectro de DRXP de la Forma A del Ejemplo 6.

Pos. [°2Th.]	Espaciado d (Å)
17,6	5.1
19.1	4,6
20.5	4.3
24,1	3.7
31.1	2,9

10

Tabla 6. Algunos picos característicos para la Forma A del Ejemplo 6.

En un aspecto, la invención se refiere a una forma cristalina de un metanosulfonato de (S)-4'-(2-(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-carboxamido)-2-cianoetil)bifenil-4-ilo con un patrón de difracción de rayos X con al menos un pico con un valor 2-theta seleccionado entre los siguientes valores 2-theta medidos utilizando radiación con una longitud de onda de 1.5418Å: 17.6, 19.1, 20.5, 24.1 y 31.1.

20 En un aspecto, la invención se refiere a una forma cristalina de un metanosulfonato de (S)-4'-(2-(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-carboxamido)-2-cianoetil)bifenil-4-ilo con un patrón de difracción de rayos X con al menos dos picos con valores 2-theta seleccionados entre los siguientes

valores 2-theta medidos utilizando radiación con una longitud de onda de 1.5418Å: 17.6, 19.1, 20.5, 24.1 y 31.1.

En un aspecto, la invención se refiere a una forma cristalina de un metanosulfonato de (S)-4'-(2-(4-aminotetrahydro-2H-piran-4-carboxamido)-2-cianoetil)bifenil-4-ilo con un patrón de difracción de rayos X con al menos un pico con un valor d seleccionado entre los siguientes valores d: 5.1, 4.6, 4.3, 3.7 y/o 2.9Å.

En un aspecto, la invención se refiere a una forma cristalina de un metanosulfonato de (S)-4'-(2-(4-aminotetrahydro-2H-piran-4-carboxamido)-2-cianoetil)bifenil-4-ilo con un patrón de difracción de rayos X con al menos dos picos con valores d seleccionados entre los siguientes valores d: 5.1, 4.6, 4.3, 3.7 y/o 2.9Å.

Preparación del Ejemplo 25: (S)-4-Amino-N-(2-(4'-carbamoil-3'-fluorobifenil-4-il)-1-cianoetil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (Forma A)

Se suspendió (S)-4-amino-N-(2-(4'-carbamoil-3'-fluorobifenil-4-il)-1-cianoetil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (Ejemplo 25, 212 mg) en acetonitrilo (353 µL) y agua (6.7 mL), y se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 17.5 h. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido (205 mg).

Análisis del Ejemplo 25: (S)-4-Amino-N-(2-(4'-carbamoil-3'-fluorobifenil-4-il)-1-cianoetil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (Forma A)

Una muestra de la Forma A del Ejemplo 25 cristalina obtenida mediante el procedimiento descrito anteriormente se analizó por DRXP. En la Figura 7 se presenta un espectro de DRXP de la Forma A del Ejemplo 25.

179

Pos. [°2Th.]	Espaciado d (Å)
15.5	5.7
16.8	5.3
19.9	4.5
23.1	3,8
27.0	3,3

Tabla 7. Algunos picos característicos para la Forma A del Ejemplo 25.

En un aspecto, la invención se refiere a una forma
s cristalina de una (S)-4-amino-N-(2-(4'-carbamoil-3'-
fluorobifenil-4-il)-1-cianoetil)tetrahidro-2H-piran-4-
carboxamida con un patrón de difracción de rayos X con al
menos un pico con un valor 2-theta seleccionado entre los
siguientes valores 2-theta medidos utilizando radiación con
10 una longitud de onda de 1.5418Å: 15.5, 16.8, 19.9, 23.1 y
27.0.

En un aspecto, la invención se refiere a una forma
cristalina de una (S)-4-amino-N-(2-(4'-carbamoil-3'-
fluorobifenil-4-il)-1-cianoetil)tetrahidro-2H-piran-4-
15 carboxamida con un patrón de difracción de rayos X con al
menos dos picos con valores 2-theta seleccionados entre los
siguientes valores 2-theta medidos utilizando radiación con
una longitud de onda de 1.5418Å: 15.5, 16.8, 19.9, 23.1 y
27.0.

20 En un aspecto la invención se refiere a una forma
cristalina de (S)-4-amino-N-(2-(4'-carbamoil-3'-fluorobifenil-
4-il)-1-cianoetil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida con un
patrón de difracción de rayos X con al menos un pico con un
valor d seleccionado entre los siguientes valores d: 5.7, 5.3,
25 4.5, 3.8 y/o 3.3Å.

En un aspecto la invención se refiere a una forma cristalina de (S)-4-amino-N-(2-(4'-carbamoil-3'-fluorobifenil-4-il)-1-cianoetil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida con un patrón de difracción de rayos X con al menos dos picos con valores d seleccionados entre los siguientes valores d: 5.7, 5.3, 4.5, 3.8 y/o 3.3Å.

Análisis farmacológico

Ensayo biológico

Ensayo de fluorescencia para la DPP1 recombinante humana (rh)

10 La actividad de la DPP1 se determinó midiendo la liberación enzimática de aminometilcourmarina (AMC) del sustrato peptídico (H-Gly-Arg-AMC), que produce un incremento de la intensidad de fluorescencia para λ_{ex} =350 nm y λ_{em} =450 nm. El ensayo se llevó a cabo en placas negras de 384 pocillos en un volumen final de 50 μ l a 22°C. Las condiciones de ensayo estaban compuestas por los siguientes ingredientes: tampón de piperazina 25 mM, pH5.0; NaCl 50 mM, DTT 5 mM; Tritón X-100 al 0.01% (v/v) ; H-Gly-Arg-AMC 100 μ M y DPP1rh (~50 pM). Los inhibidores potenciales se prepararon en DMSO y
15 después se diluyeron en el ensayo hasta una concentración final que no superara un 1% (v/v) de DMSO. Se analizó una serie de diluciones semilogarítmicas de 10 puntos de los inhibidores (siendo habitualmente la concentración más elevada 10 μ M) y se determinó el pCI_{50} utilizando una ecuación
20 logística de 4 parámetros en un método de ajuste de curvas no lineales. Se empleó un inhibidor de la DPP1 estándar (vinilsulfona, véase más adelante, o el Ejemplo 24 de WO2009/074829) como control positivo en el ensayo. Normalmente, los inhibidores se incubaron previamente con
30 DPP1rh durante 30-60 min antes de añadir el sustrato peptídico para iniciar la reacción durante 60 min más a 22°C. Después de esto, las placas se leyeron inmediatamente en un lector de

fluorescencia de placas utilizando las longitudes de onda de emisión y excitación [modificación respecto a Kam, CM, Gotz, MG, Koot, G, McGuire, MJ, Thiele, DL, Hudig, D & Powers, JC (2004). Arch Biochem Biophys, 427, 123-134 y McGuire, MJ, s Lipsky, PE & Thiele, DL (1992). Arch Biochem Biophys, 295, 280-288]. Los resultados obtenidos se muestran a continuación en la Tabla I (N.B. al repetir el ensayo se obtuvieron resultados de CI₅₀ que no variaron más de +/- 0.5 del valor dado en la Tabla I).

10

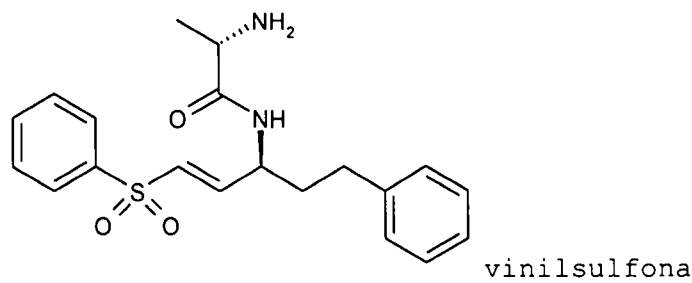


Tabla 1

Compuesto del Ejemplo	Actividad de la DPP1, pCI ₅₀
1	9,2
2	9,1
3	9.1
4	9.4
5	9.0
6	9.4
7	9.2
8	9.1
9	>9.5
10	>9.5
11	>9.5
12	9.3

Compuesto del Ejemplo	Actividad de la DPP1, pCI ₅₀
13	9.5
15	9.9
16	9.0
17	9.5
18	9.1
19	>9.5
20	9.1
21	9.6
22	>9.4
23	9.2
24	9,7
25	8.9
26	8.9
27	8.8
28	9.4
29	9,2
30	8,3
31	8,8
32	8.3
33	9,4
34	8,9

Medida de la estabilidad en microsomas humanos

Se utilizan microsomas hepáticos, preparados en humanos mediante métodos de ultracentrifugación estándares, que se s almacenan a -70 °C.

198

183

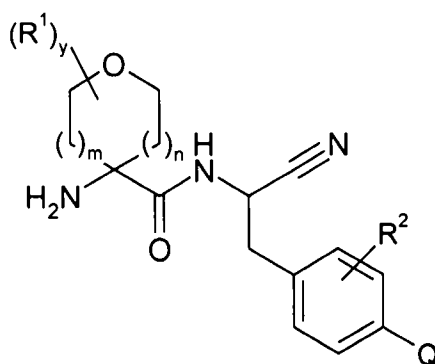
Los compuestos que se han de incubar procedentes de un stock concentrado en DMSO (0.1 mM), 1% v/v, se añaden a una suspensión de proteína microsomal (concentración final: 1 mg.mL⁻¹) en un vial adecuado. Después de preincubar durante 2 min a 37 °C, se añade el cofactor NADPH (concentración final: 1 mM) y se deja que las reacción prosigan. En puntos de evaluación adecuados (p. ej., 0, 5, 10, 20 y 30 min), se extrae una alícuota (100 μ L) de la incubación y se añade a 2-3 volúmenes de metanol para finalizar las reacciones y
10 desnaturalizar las enzimas microsomales. También se pueden llevar a cabo incubaciones de control en las que se ha omitido NADPH o el compuesto. Una vez detenidas las incubaciones, las muestras se agitan durante 5 min y a continuación se centrifugan durante 15 min a 3000 rpm y 4 °C. El sobrenadante
15 se extrae y se analiza mediante HPLC-MSMS.

Las áreas de los picos resultantes de los compuestos incubados se utilizan para representar gráficamente el ln[concentración residual] frente al tiempo. A continuación, se pueden determinar el $t_{1/2}$ y la CLint de la pérdida del
20 compuesto de partida de la incubación a partir de la velocidad de eliminación.

Los compuestos de la presente invención, en general, tienen una buena potencia, medida en el ensayo de fluorescencia para la DPP1 recombinante humana (rh), y/o una
25 buena estabilidad medida en el ensayo en microsomas humanos. Muchos de los ejemplos tienen tanto una buena potencia como una buena estabilidad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

donde

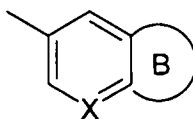
y representa 0, 1 ó 2;

m y n son independientemente 0, 1, 2 ó 3 (de modo que la
10 suma de m y n sea igual a 1, 2 ó 3);

R¹ es alquilo C₁-₃ opcionalmente sustituido con uno o más
sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo o alcoxi
C₁-₃;

R² se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CN, CF₃,
15 alquilo C₁-₃ o alcoxi C₁-₃;

Q representa fenilo, un sistema de anillo heteroarilo de 5
a 10 miembros que contiene al menos un heteroátomo en el
anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o Q es
de fórmula A:



A

donde X es CH o N y B es un anillo heterocíclico de 5 ó 6
miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo

seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; estando el fenilo, el sistema de anillo heteroarilo y el sistema anular de fórmula A opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre
5 halógeno, carboxilo, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, mercapto, un grupo alquilo C₁₋₆ (a su vez sustituido opcionalmente con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, NR⁶⁵R⁶⁶, fenilo o morfolinilo), cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₆, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con halógeno), alquilcarbonilo C₁₋₆,
10 alquilcarboniloxi C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, -NR⁵³R⁵⁴, -C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, NR⁵⁷C(O)R⁵⁸, SO₂NR⁵⁹R⁶⁰, NR⁶¹SO₂R⁶², S(O)_vR⁶³, OS(O₂)R⁶⁴, benciloxi y alquilmipiperazinilo C₁₋₆; R⁵³ y R⁵⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, o R⁵³ y R⁵⁴ junto con el átomo
15 de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;
v es 0, 1 ó 2;
R⁵⁵ y R⁵⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, o R⁵⁵ y R⁵⁶ junto con
20 el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;
R⁵⁹ y R⁶⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, o R⁵⁹ y R⁶⁰ junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo
25 heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;
cada R⁵⁷, R⁵⁸, R⁶¹, R⁶², R⁶³ y R⁶⁴ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;
R⁶⁵ y R⁶⁶ representan cada uno independientemente
30 hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, o R⁶⁵ y R⁶⁶ junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

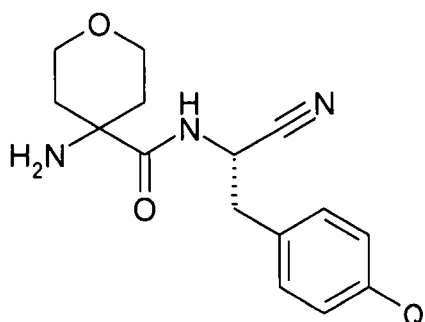
186

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, donde el carbono sustituido con el grupo ciano obligatorio tiene la
5 estereoquímica S.

3. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde m es 1 y n es 1.

4. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 que es de
10 fórmula (I'):



donde Q es como se definió en la reivindicación 1;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde Q está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, carboxilo, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, mercapto, un grupo
20 alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C₂₋₆, NR⁶⁵R⁶⁶, fenilo o morfolinilo), cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₆, trifluorometilo, alcoxi C₂₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilcaboniloxi C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, -NR⁵³R⁵⁴, - C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, NR⁵⁷C(O)R⁵⁸, SO₂NR⁵⁹R⁶⁰, NR⁶¹SO₂R⁶², S(O)_vR⁶³,
25 OS(O₂)R⁶⁴, bençiloxi y alquilpiperazinilo C₁₋₆ donde los valores de v y R son como se definieron en la reivindicación 1.

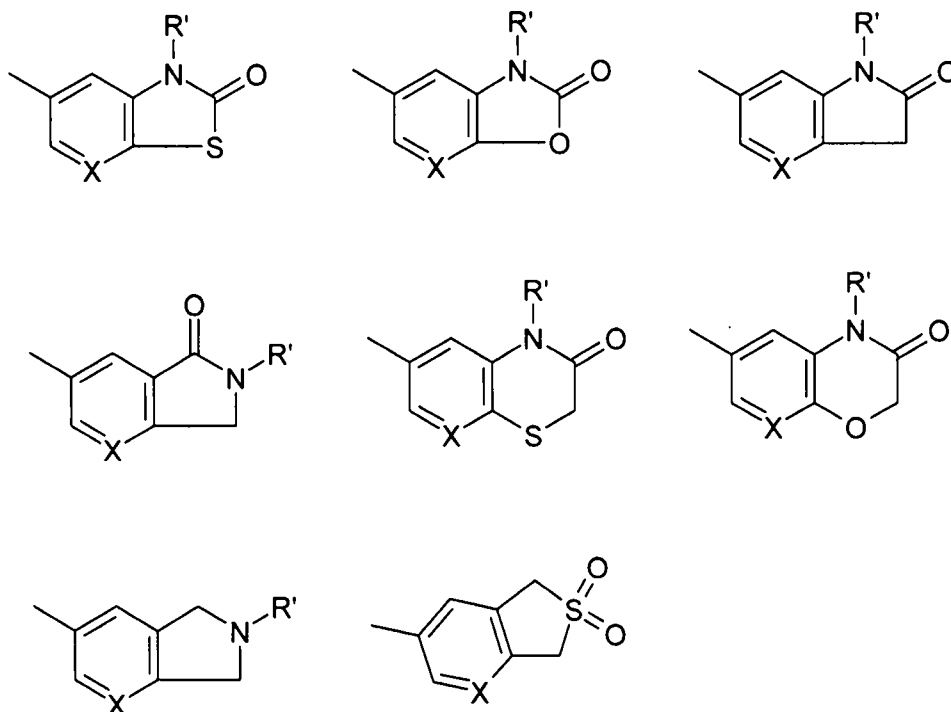
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde Q está opcionalmente sustituido con fenilo o piridilo.

5 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde Q está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, carboxilo, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, trifluorometilo, -C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, SO₂NR⁵⁹R⁶⁰,
10 S(O)₂R⁶³, OS(O₂)R⁶⁴, donde los valores de R son como se definieron en la reivindicación 1.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde Q está sustituido en la posición 4 y
15 opcionalmente sustituido en la posición 3.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde Q se selecciona entre los siguientes sistemas anulares:

188



donde X es CH o N y R' se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄.

10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

- (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
- (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-(etilsulfonil)bifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- 10 (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-fluorobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-(isopropilsulfonil)bifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- 15 Metanosulfonato de (S)-4'-(2-(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-carboxamido)-2-cianoetil)bifenil-4-ilo;
- (S)-4-Amino-N-(2-(4'-(azetidín-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)-1-cianoetil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

- (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(3'-cianobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-5-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- 5 (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(3-(3-metoxipropil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- 10 Metanosulfonato de (S)-4'-(2-(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-carboxamido)-2-cianoetil)bifenil-3-ilo;
- (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(3',4'-difluorobifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- 15 (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(1-oxoisoindolin-5-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- 20 (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(3'-ciano-4'-metilbifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- 25 (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-ciano-3'-metilbifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-metoxibifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- 30 (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(1-metil-2-oxoindolin-6-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
- (S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(3'-ciano-4'-fluorobifenil-4-

190

il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(3-(2-metoxietil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
(S)-4-Amino-N-(2-(4'-carbamoil-3'-fluorobifenil-4-il)-1-cianoetil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-(morfolinosulfonil)bifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-7-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4'-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)bifenil-4-il)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(2-metil-3-oxoisoindolin-5-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
(S)-4-Amino-N-(1-ciano-2-(4-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
Sal trifluoroacética de (S)-4-amino-N-(1-ciano-2-(4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida; y
4-Amino-N-((1S)-1-ciano-2-[4-(2,2-dioxido-1,3-dihidro-2-benzotiofen-5-il)fenil]etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como el que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables asociado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
12. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para utilizar en terapia.
13. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para emplear en el tratamiento del asma, la enfermedad obstructiva crónica o la rinitis alérgica.
14. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para emplear en el tratamiento del asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la rinitis alérgica.
15. Un método para tratar el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la rinitis alérgica en un paciente que padece o corre el riesgo de padecer dichas enfermedades, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
16. Una combinación de un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más agentes seleccionados independientemente entre:
- un agonista de los receptores de glucocorticoides no esteroide;
 - un agonista selectivo del receptor adrenérgico β_2 ;
 - un inhibidor de fosfodiesterasas;

192

- un inhibidor de proteasas,
- un glucocorticoide;
- un agente anticolinérgico;
- un modulador de la función del receptor de quimiocinas; y
- s • un inhibidor de la función de cinasas.

1/7

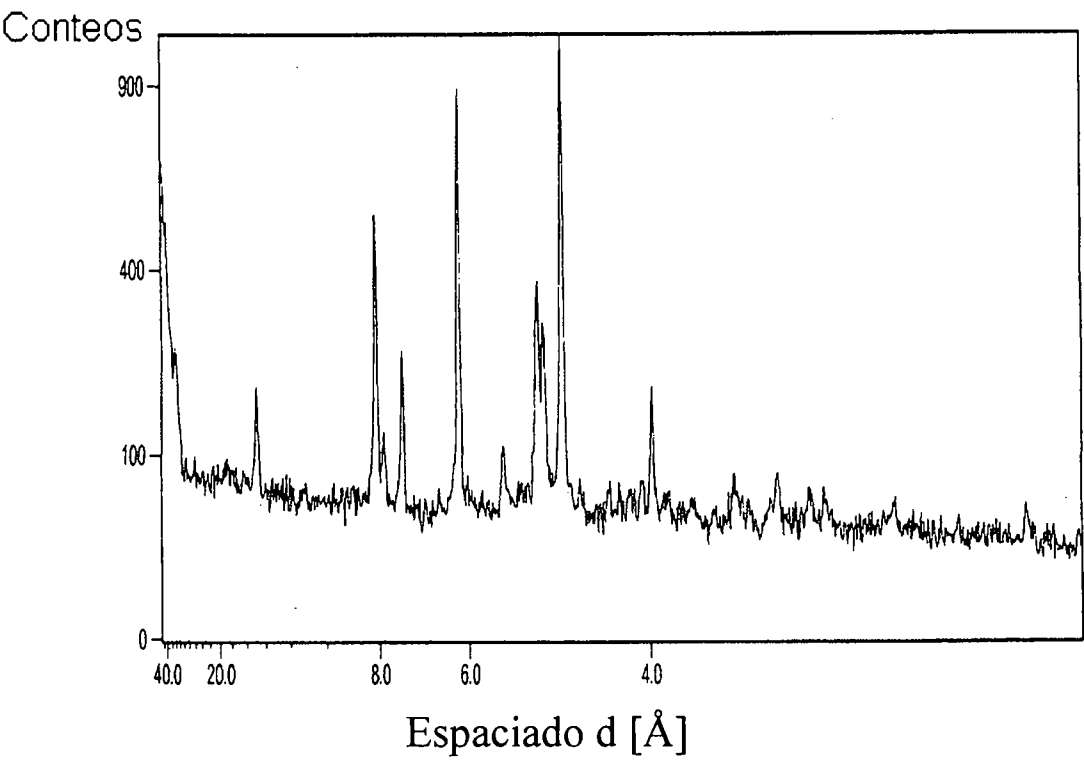


Figura 1

2/7

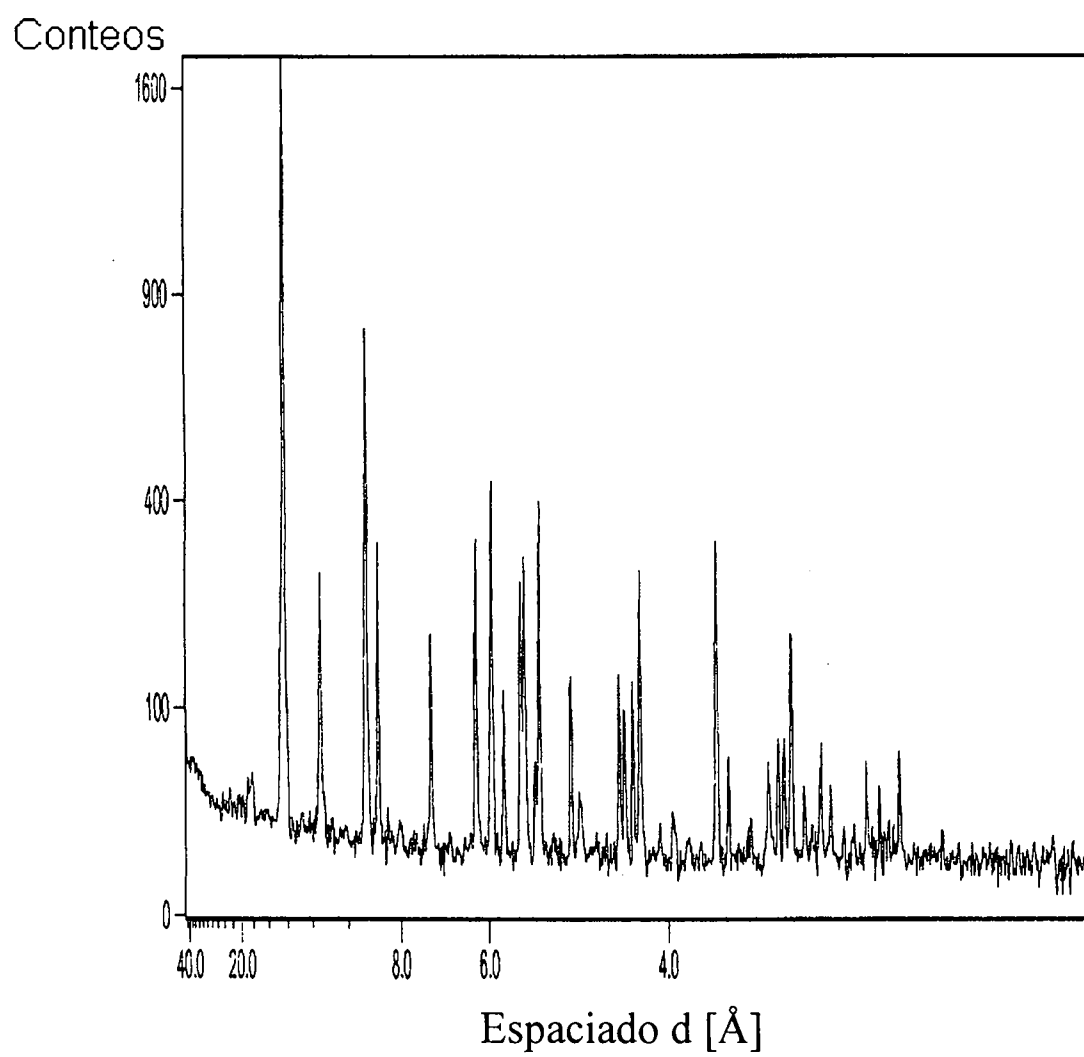


Figura 2

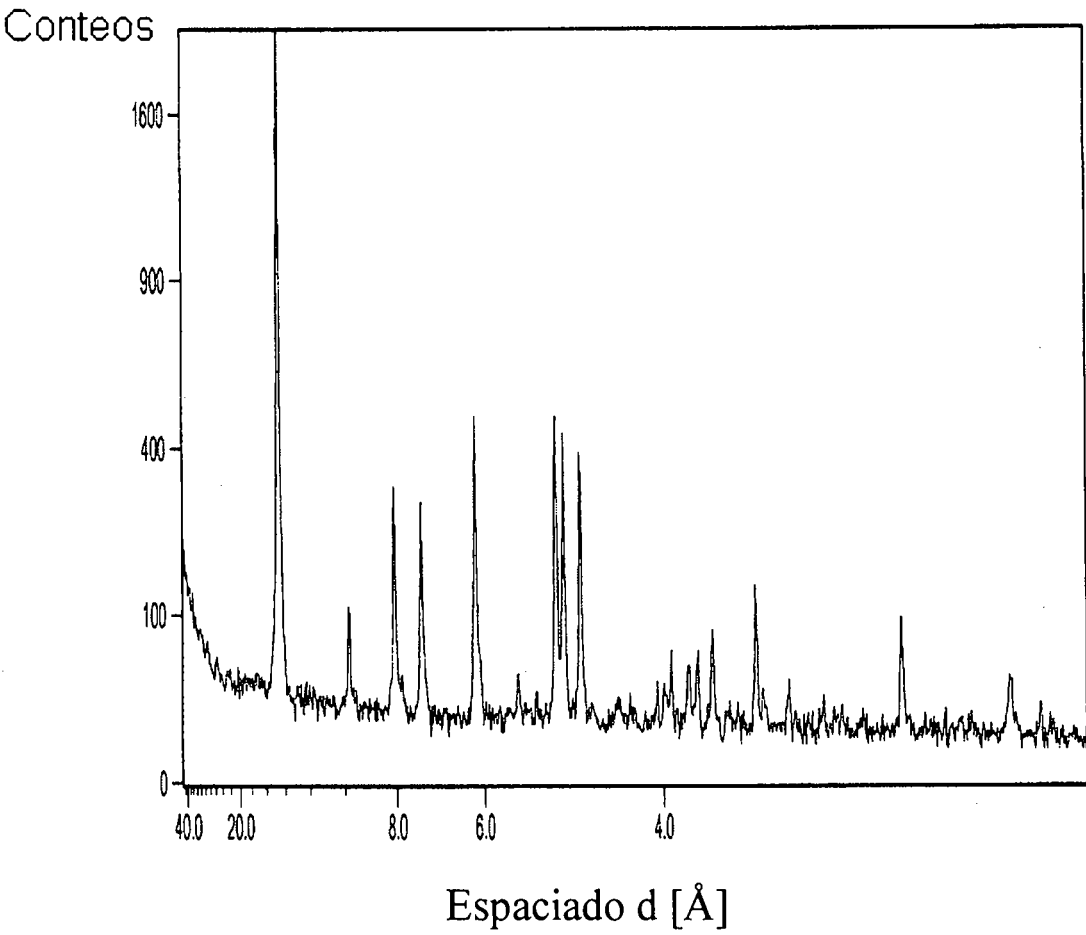


Figura 3

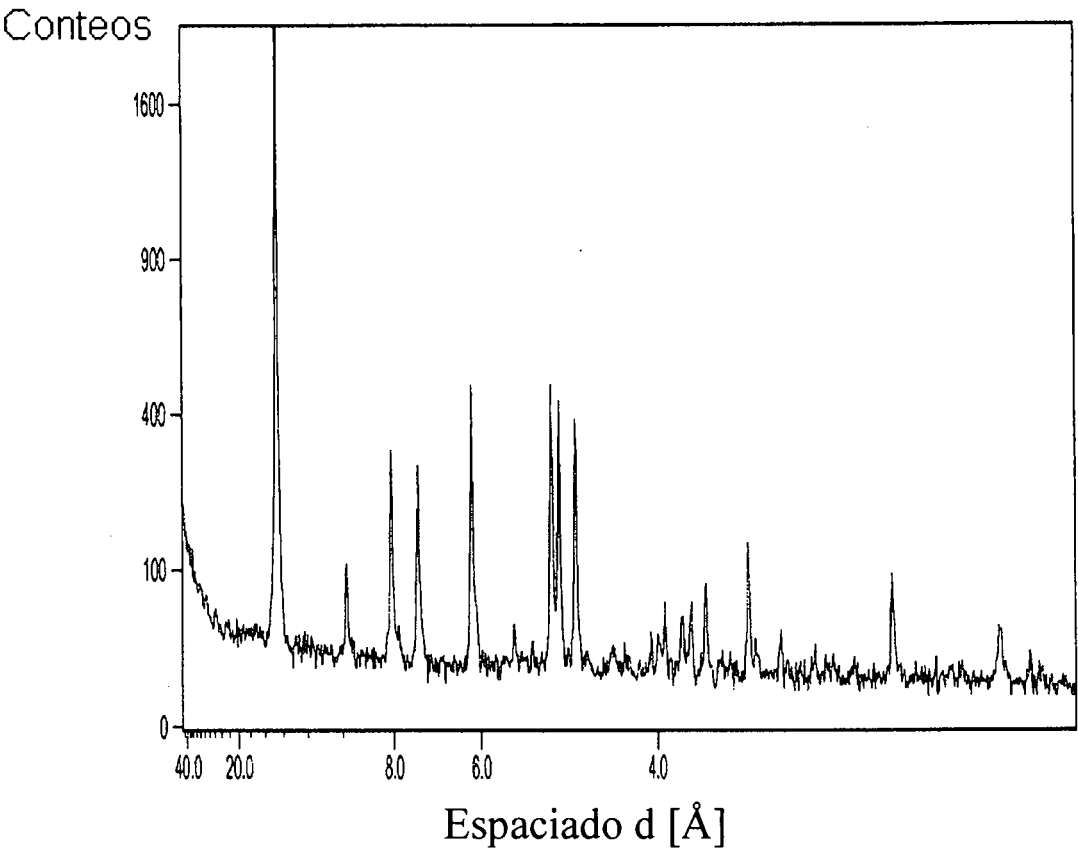


Figura 4

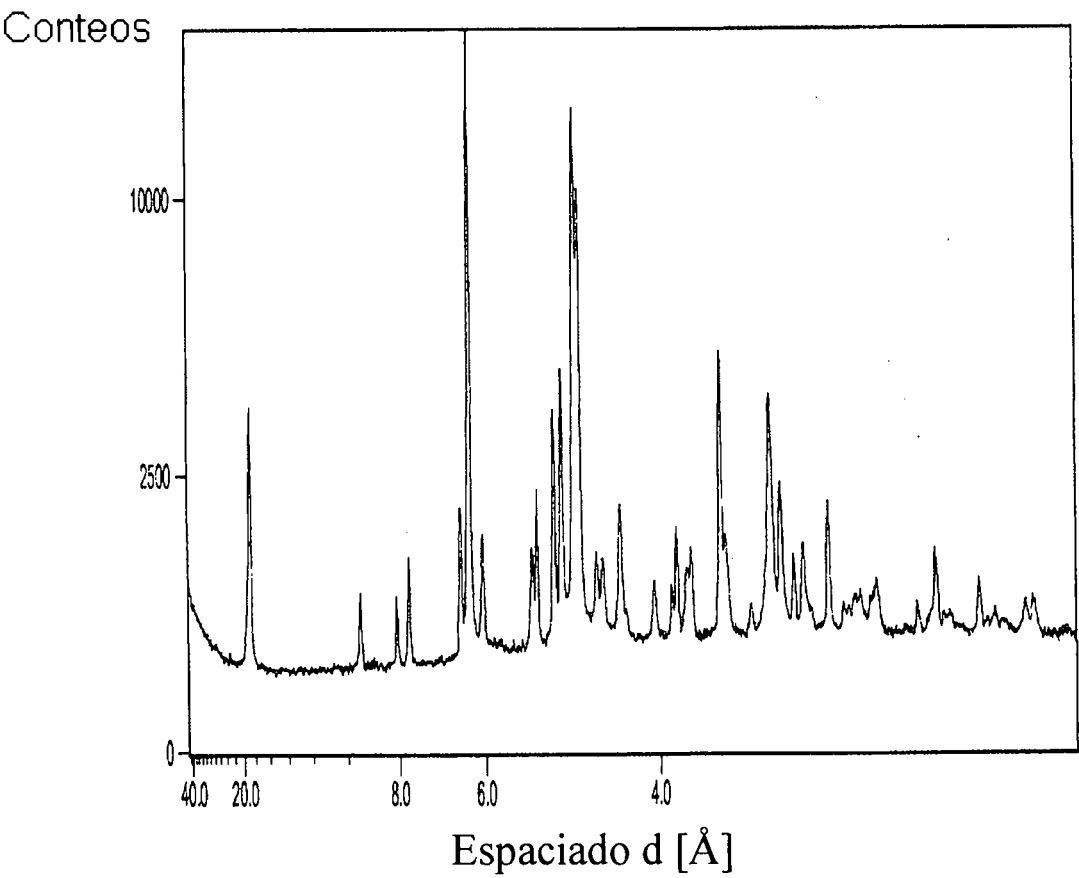


Figura 5

6/7

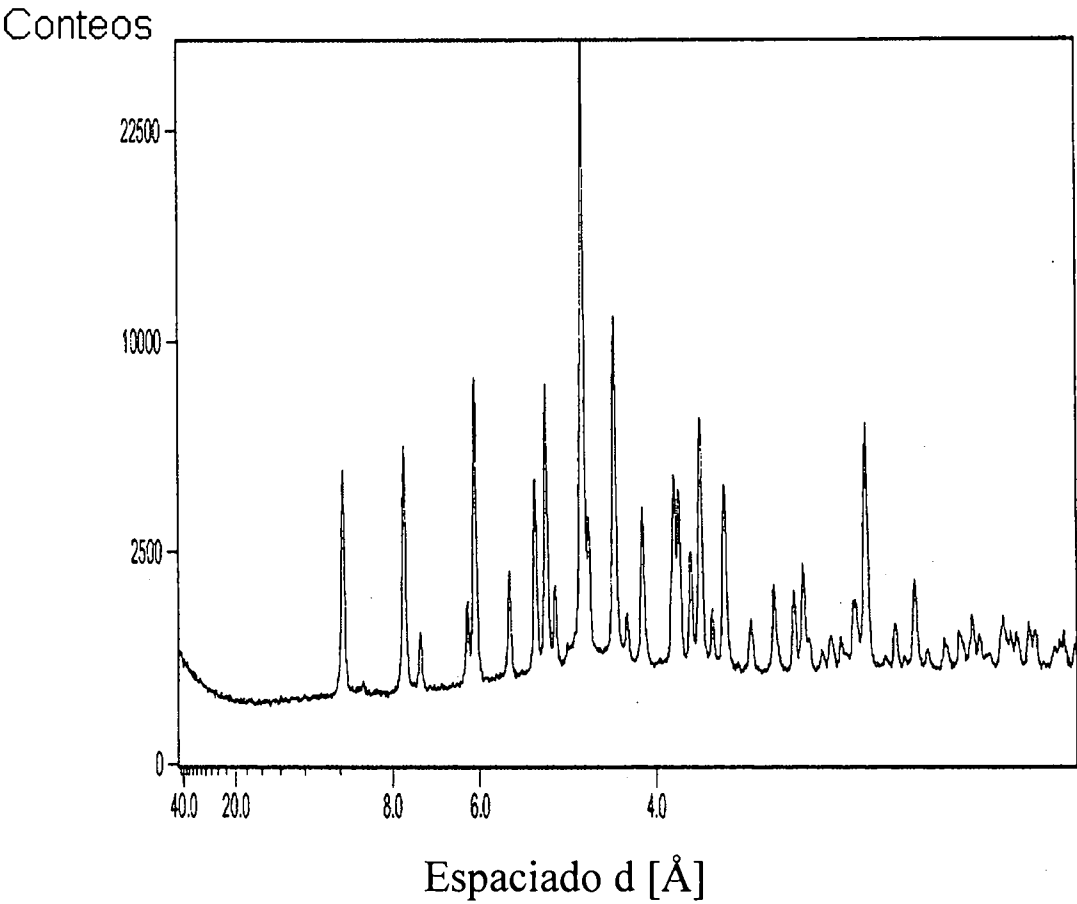


Figura 6

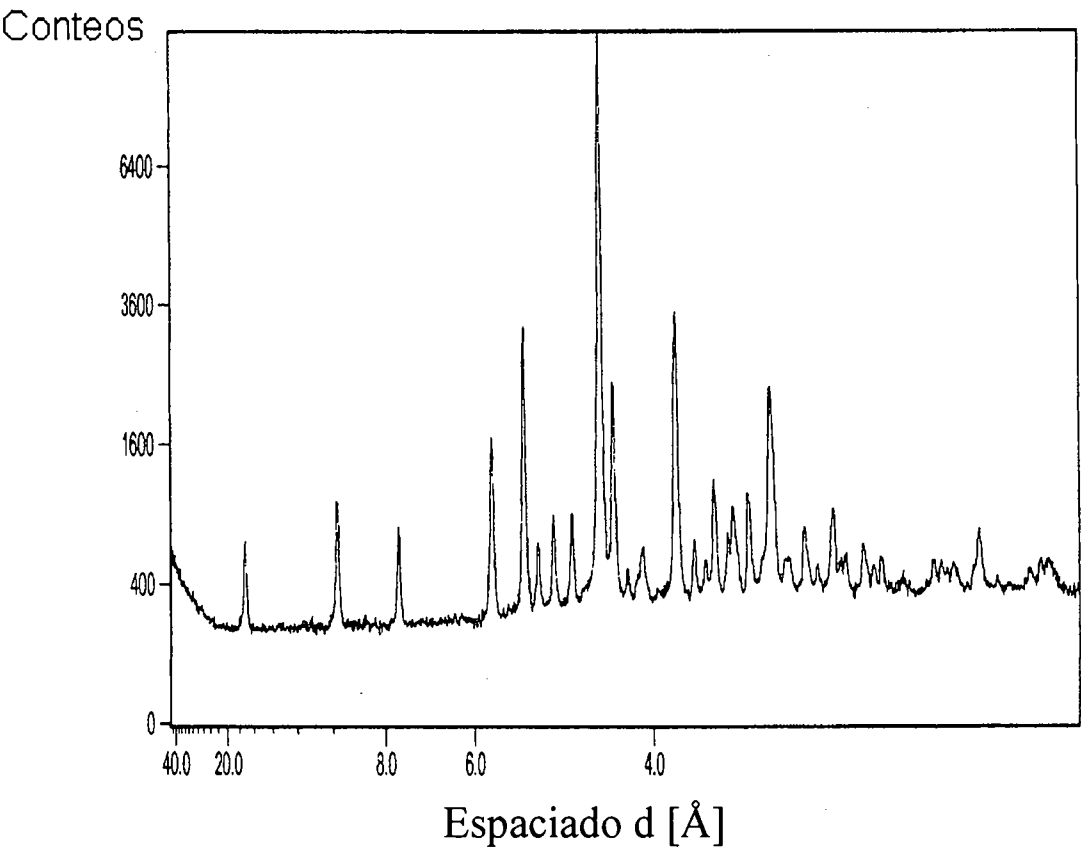


Figura 7

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐ Indicación que solicita una patente

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Descripción de la invención

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art .33 Decisión 486/00, Circular Única

1 ☒ Indicación que se solicita una PCT

17 ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capitulo descriptivo, reivindicatorio, resume)

209 ☒ Dibujos de ser estos pertinentes.

2 ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que Incorpora el diseño

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación grafica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐