Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-116803- -00000-0000
Fecha: 2014-05-30 09:10:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TÍTULO** COMPUESTOS FARMACEUTICOS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** ASTEX THERAPEUTICS LIMITED

DOMICILIO CAMBRIDGESHIRE CB4 0QA, REINO UNIDO

74. **APODERADO** ANDREA TOBOS MATEUS

22. **BOGOTÁ, D.C.,** 30 DE MAYO 2014

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-116803- -00000-0000
Fecha: 2014-05-30 09:10:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

le radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1 TIPO DE SOLICITUD — [X] Patente de invención [X] Capítulo I [ ] Patente de Modelo de Utilidad [ ] Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/071573 **Fecha** 31 octubre 2012

Publicación Internacional No. WO/2013/064543 **Fecha** 10 mayo 2013

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

COMPUESTOS FARMACEUTICOS

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

C07D 213/50, C07D 213/64, C07D 213/65, C07D 213/73, C07D 213/74, C07D 213/79, C07D 213/81, C07D 213/84, C07D 213/89, C07D 231/12, C07D 239/26, C07D 239/38, C07D 241/20, C07D 261/08, C07D 277/28

5 SOLICITANTE (S) [ ] Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
1. ASTEX THERAPEUTICS LIMITED			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN 436 Cambridge Science Park Milton Road
CIUDAD Cambridge
DEPARTAMENTO/ESTADO Cambridgeshire CB4 0QA
PAÍS DE RESIDENCIA Reino Unido
No. TELÉFONO 57 1 8123335
CORREO ELECTRÓNICO tobos@tobos.com.co
NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Reino Unido

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1. WOODHEAD,	Andrew James	Británica
2. HAMLETT,	Christopher Charles Frederick Hamlett	Británica
3. BESONG,	Gilbert Ebai	Alemana
4. CHESSARI,	Gianni	Italiana
5. CARR,	Maria Grazia	Británica

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Reino Unido	Cambridgeshire CB4 0QA	Cambridge	436 Cambridge Science Park Milton Road
2. Reino Unido	Cambridgeshire CB4 0QA	Cambridge	436 Cambridge Science Park Milton Road
3. Alemania	Rheinland-Pfalz	Bad Duerkheim	Maler-Ernst-Strasse 27 , 67098 Bad Duerkheim
4. Reino Unido	Cambridgeshire CB4 0QA	Cambridge	436 Cambridge Science Park Milton Road
5. Reino Unido	Cambridgeshire CB4 0QA	Cambridge	436 Cambridge Science Park Milton Road

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

[X] Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 [ ] **REPRESENTANTE LEGAL** [X] **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
TOBOS MATEUS	ANDREA	C.C . 52.223.325 T.P . 148648

DIRECCIÓN Carrera 7 C No. 138 - 19 Oficina 901
CIUDAD Bogotá, D.C.
PAÍS Colombia
No. TELÉFONO 8 123335
CORREO ELECTRÓNICO andrea.tobos@tobos.com.co
No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

10 DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO

	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1.	Reino Unido	GB	1118874.5	2011/11/01
2.	Reino Unido	GB	1118875.2	2011/11/01
3.	Estados Unidos de América	US	61/554,237	2011/11/01

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15 COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO N° 14-00057038 14-00057039 **Fecha** 30 de mayo 2014

16 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

Andrea Tobos Mateus
Apoderada

17 ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios:
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 21
3. ☐ Dibujos y/o figuras — N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☒ Arte final 12 x 12.
8. ☒ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☐ Poderes, si fuera el caso.
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medinas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN
	[X] Patente de invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad	FECHA DE PRESENTACIÓN

4 (71) SOLICITANTE (S)

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2.				
3.				
4.				

5 DATOS DEL SOLICITANTE

	PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2.				
3.				
4.				

	TELÉFONO	FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2.				
3.				
4.				

6 (72) INVENTOR (ES)

	APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
6.	MILLEMAGGI,	Alessia	Italiana
7.	NORTON,	David	Británica
8.	SAALAU-BETHELL,	Susanne Maria	Británica
9.	WILLEMS,	Hendrika Maria Gerarda	Holandesa
10.	THOMPSON,	Neil Thomas	Británica
11.	HISCOCK,	Steven Douglas	Británica
12.			

7 DATOS INVENTOR (ES)

	DIRECCIÓN	CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6.	436 Cambridge Science Park Milton Road	Cambridge	Cambridgeshire CB4 0QA	Reino Unido
7.	436 Cambridge Science Park Milton Road	Cambridge	Cambridgeshire CB4 0QA	Reino Unido
8.	436 Cambridge Science Park Milton Road	Cambridge	Cambridgeshire CB4 0QA	Reino Unido
9.	436 Cambridge Science Park Milton Road	Cambridge	Cambridgeshire CB4 0QA	Reino Unido
10.	436 Cambridge Science Park Milton Road	Cambridge	Cambridgeshire CB4 0QA	Reino Unido
11.	436 Cambridge Science Park Milton Road	Cambridge	Cambridgeshire CB4 0QA	Reino Unido
12.				

9 (30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD

	PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
4.	Estados Unidos de América	US	61/554,421	2011/11/01
5.	Estados Unidos de América	US	61/625,925	2012/04/18
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0057038

Bogotá D.C., Mayo 30 de 2014 - 08:14:53

RECIBIDO DE : TOBOS ABOGADOS SAS NI 900.367.556 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	384387183	30/05/2014	515.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	557309826	30/05/2014	341.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	559293302	30/05/2014	515.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

==========

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-116803- -00000-0000
Fecha: 2014-05-30 09:10:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0057039

Bogotá D.C., Mayo 30 de 2014 - 08:14:53

RECIBIDO DE : TOBOS ABOGADOS SAS NI 900.367.556 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	384387183	30/05/2014	515.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	557309826	30/05/2014	341.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	559293302	30/05/2014	515.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
11	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	341.000.00
				$341.000.00

==========

SON: **TRESCIENTOS CUARENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-116803- -00000-0000

Fecha: 2014-05-30 09:10:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia: 7070	Fecha: 14 (AAAA) 5 (MM) 30 (DD)	Recorrido:

Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: | Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14 116803	0	
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
7	CD X
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
Folio (6) es CD, el cual contiene un total de (6) Archivos
(5) en Formato PDF, que fue procesado correctamente
(1) en Formato Imagen, que por no cumplir con lo estipulado, no fue procesado

Yenny

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

7

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se 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 el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☑ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☑ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☑ 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 DE 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 gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-116803- -00000-0000

Fecha: 2014-05-30 09:10:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	**TIPO DE SOLICITUD**	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II
2	**DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)**		
	Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/071573		**Fecha** 31 octubre 2012
	Publicación Internacional No. WO/2013/064543		**Fecha** 10 mayo 2013
3	**TÍTULO DE LA INVENCIÓN** (200 caracteres o espacios máximos)		
	COMPUESTOS FARMACEUTICOS		
4	**CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)**		
	C07D 213/50, C07D 213/64, C07D 213/65, C07D 213/73, C07D 213/74, C07D 213/79, C07D 213/81, C07D 213/84, C07D 213/89, C07D 231/12, C07D 239/26, C07D 239/38, C07D 241/20, C07D 261/08, C07D 277/28		

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
1. ASTEX THERAPEUTICS LIMITED			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN 436 Cambridge Science Park Milton Road
CIUDAD Cambridge
DEPARTAMENTO/ESTADO Cambridgeshire CB4 0QA
PAÍS DE RESIDENCIA Reino Unido
No. TELÉFONO 57 1 8123335
CORREO ELECTRÓNICO tobos@tobos.com.co
NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Reino Unido

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1. WOODHEAD,	Andrew James	Británica
2. HAMLETT,	Christopher Charles Frederick Hamlett	Británica
3. BESONG,	Gilbert Ebai	Alemana
4. CHESSARI,	Gianni	Italiana
5. CARR,	Maria Grazia	Británica

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Reino Unido	Cambridgeshire CB4 0QA	Cambridge	436 Cambridge Science Park Milton Road
2. Reino Unido	Cambridgeshire CB4 0QA	Cambridge	436 Cambridge Science Park Milton Road
3. Alemania	Rheinland-Pfalz	Bad Duerkheim	Maler-Ernst-Strasse 27 , 67098 Bad Duerkheim
4. Reino Unido	Cambridgeshire CB4 0QA	Cambridge	436 Cambridge Science Park Milton Road
5. Reino Unido	Cambridgeshire CB4 0QA	Cambridge	436 Cambridge Science Park Milton Road

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
TOBOS MATEUS	ANDREA	C.C . 52.223.325 T.P . 148648

DIRECCIÓN Carrera 7 C No. 138 - 19 Oficina 901
CIUDAD Bogotá, D.C.
PAÍS Colombia
No. TELÉFONO 8 123335
CORREO ELECTRÓNICO andrea.tobos@tobos.com.co
No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

10	**DECLARACIONES DE PRIORIDAD** ☒ SI ☐ NO			
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1.	Reino Unido	GB	1118874.5	2011/11/01
2.	Reino Unido	GB	1118875.2	2011/11/01
3.	Estados Unidos de América	US	61/554,237	2011/11/01

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15	**COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO**	**Nº** 14-	**Fecha** de mayo 2014

16 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

Andrea Tobos Mateus
Apoderada

17 ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción N° de folios:
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 21
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☒ Arte final 12 x 12.
8. ☒ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica
9. ☐ Poderes, si fuera el caso.
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. Reducción de tasas
Micro, pequeñas o medinas empresas
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.
Universidades públicas o privadas
☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación
Entidades sin ánimo de lucro
☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar
14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN
☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad		FECHA DE PRESENTACIÓN

4 (71) SOLICITANTE (S)

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2.				
3.				
4.				

5 DATOS DEL SOLICITANTE

	PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2.				
3.				
4.				

	TELÉFONO	FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2.				
3.				
4.				

6 (72) INVENTOR (ES)

	APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
6.	MILLEMAGGI,	Alessia	Italiana
7.	NORTON,	David	Británica
8.	SAALAU-BETHELL,	Susanne Maria	Británica
9.	WILLEMS,	Hendrika Maria Gerarda	Holandesa
10.	THOMPSON,	Neil Thomas	Británica
11.	HISCOCK,	Steven Douglas	Británica
12.			

7 DATOS INVENTOR (ES)

	DIRECCIÓN	CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6.	436 Cambridge Science Park Milton Road	Cambridge	Cambridgeshire CB4 0QA	Reino Unido
7.	436 Cambridge Science Park Milton Road	Cambridge	Cambridgeshire CB4 0QA	Reino Unido
8.	436 Cambridge Science Park Milton Road	Cambridge	Cambridgeshire CB4 0QA	Reino Unido
9.	436 Cambridge Science Park Milton Road	Cambridge	Cambridgeshire CB4 0QA	Reino Unido
10.	436 Cambridge Science Park Milton Road	Cambridge	Cambridgeshire CB4 0QA	Reino Unido
11.	436 Cambridge Science Park Milton Road	Cambridge	Cambridgeshire CB4 0QA	Reino Unido
12.				

9 (30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD

	PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
4.	Estados Unidos de América	US	61/554,421	2011/11/01
5.	Estados Unidos de América	US	61/625,925	2012/04/18
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

CÓMO DILIGENCIAR EL PETITORIO PCT

Este formulario debe ser diligenciado únicamente por el (los) solicitante(s) que desea entrar en Colombia a la Fase Nacional en virtud del Tratado de Cooperación en materia de Patentes (PCT).

1. TIPO DE SOLICITUD
   Marcar en la casilla correspondiente si se trata de una solicitud internacional de Patente de Invención o de Patente de Modelo de Utilidad. Únicamente se acepta una opción por cada solicitud.
   Indique si la solicitud se tramitó bajo el Capítulo I o el Capitulo II
2. DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT
   Indique el número asignado como Solicitud Internacional por la Oficina receptora y la fecha de presentación de la solicitud. Además, indique el número y la fecha de la publicación internacional.
3. TÍTULO DE LA INVENCIÓN
   Defina en forma breve y precisa el nombre técnico de la invención que deberá ser congruente con las reivindicaciones y la descripción. El título no debe referirse a marcas ni nombres comerciales. Máximo 200 caracteres.
4. CIP (Clasificación Internacional de Patentes)
   Indique las clasificaciones que aparecen en la publicación internacional.
5. SOLICITANTE (S)
   Si existieran más solicitantes, utilícese las hojas de información complementaria.
   - **Apellidos o Razón Social**.
   En el caso de ser el solicitante una persona natural, indíquese los dos apellidos.
   En el caso de ser el solicitante una persona jurídica indíquese la razón social completa de ésta.
   - Nombre.
   Llénese únicamente para personas naturales.
   - **Identificación.**
   Solo para solicitantes nacionales: Las personas naturales indicarán su C.C. (cédula de ciudadanía) y las personas jurídicas indicarán el NIT (Número de Identificación Tributaria).
   - **Tipo de solicitante.**
   Las personas jurídicas habrán de contestar con un digito: [1] Microempresa: menos de 10 trabajadores, activos totales inferiores a 501 salarios mínimos legales vigentes. [2] Pequeña empresa. Entre 11 y 50 trabajadores, activos totales mayores a 501 y menores a 5.001 salarios mínimos mensuales vigentes. [3] Mediana empresa: personal entre 51 y 200 trabajadores, activos totales entre 5.001 y 15.000 salarios mínimos mensuales legales vigentes. [4] La empresa no es PYME. Si la persona jurídica no es empresa, indicar [5] Institución educativa (universidad, colegio, instituto, etc.). [6] Centro de investigación. [7] Si es persona natural.
6. DATOS DEL SOLICITANTE
   Los datos indicados en esta sección, servirán para las posibles comunicaciones que la SIC realice, en caso de que la tramitación no se haga por intermedio de un representante o apoderado.
   - Dirección, ciudad, departamento/estado/provincia y país de residencia.
   Indíquese los datos completos de localización. Puede utilizar abreviatura del país (código de País según norma ST. 3 de OMPI).
   En caso de ser necesario, por falta de espacio, utilice las hojas de información complementarias.
   - **Nacionalidad.**
   Indíquese la nacionalidad del solicitante. En caso de ser una persona jurídica, indíquese el lugar de constitución.
   Puede utilizar abreviatura del país (código de País según norma ST. 3 de OMPI).
   En caso de ser necesario, por falta de espacio, utilice las hojas de información complementarias.
   e-mail: Indicar claramente el correo electrónico con el fin de establecer comunicación.
7. INVENTORES
   Indicar Apellidos, nombre y nacionalidad del inventor o inventores (deben ser personas naturales) en las casillas correspondientes. En caso de ser necesario, por falta de espacio, utilice las hojas de información complementarias.
8. DATOS DE LOS INVENTORES
   - Dirección, ciudad, departamento/estado/provincia y país de residencia.
   Indicar los datos completos de localización. Puede utilizar abreviatura del país (código de País según norma ST. 3 de OMPI).
9. REPRESENTANTE O APODERADO
   Si la solicitud la presenta una persona natural sin apoderado, no debe diligenciarse esta sección.
   Si la solicitud la presenta una persona jurídica sin apoderado, debe diligenciarse está sección indicando el nombre del representante legal. Deberá anexarse el documento que acredita la existencia y representación legal
   Si la solicitud se presenta a través de apoderado, debe diligenciarse está sección indicando el nombre del abogado que adelantará la actuación administrativa. Deberá anexarse el poder.
   Número de Protocolo: En caso de haber presentado poder general y tiene un número de protocolo asignado por favor escribirlo.
10. DECLARACIÓN DE PRIORIDAD
    Si el solicitante reclamó prioridad en la Solicitud Internacional indicar:**-** País de origen.
    Indique el país donde se presentó por primera vez la solicitud. Puede utilizar abreviatura del país (código de País según norma ST. 3 de OMPI).
    - Número.
    Indique el número asignado a la solicitud en el país del que se reivindica prioridad.
    - Fecha (AAAA/MM/DD).
    Indique la fecha de solicitud en el país del que se reivindica prioridad.
    En caso de ser necesario, por falta de espacio, utilice las hojas de información complementarias.
11. DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS
    Marcar “SI” cuando la invención fue desarrollada a partir de recursos genéticos o recursos biológicos de los que cualesquiera de los países miembros de la Comunidad Andina (Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú) es país de origen y anexar el contrato de acceso emitido por la Autoridad Nacional Competente (Ministerio del Medio Ambiente para Colombia).
12.. DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES
    Si la invención fue desarrollada usando conocimiento tradicional asociado a recursos genéticos o recursos biológicos de comunidades indígenas, afrodescendientes o locales de países miembros de la Comunidad Andina, debe anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional emitido por la comunidad.
14. COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO
    Indique el número y fecha del recibo de pago de la tasa establecida o del pago electrónico. El comprobante de pago deberá anexarse.
15. FIRMA
    Escribir el nombre completo y la firma de la persona que solicita la concesión de la patente.
    Si se actúa a través de abogado la firma deberá ser la del apoderado; si actúa directamente una persona jurídica la firma deberá ser la del representante legal y si actúa directamente una persona natural ésta deberá firmar la solicitud.
16. RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD
    La documentación de la solicitud deberá presentarse en el orden que viene la relación de documentos, primero la documentación técnica y luego la documentación jurídica.
    Señale en las casillas correspondientes a los documentos que acompañarán la solicitud e indíquese los números de folios y el número de reivindicaciones que correspondan.
    OTROS : LISTADO SE SECUENCIAS
    Si la solicitud contiene listado de secuencias aminoácidos y/o secuencias nucleótidos, estas deben suministrarse también en formato digital (CD o DVD con listado de secuencias en archivo de texto alfanumérico)

COMPUESTOS FARMACÉUTICOS

Esta invención se relaciona con nuevos compuestos de bencilamina sustituida, su uso en medicina, y en particular el tratamiento de infecciones por virus de hepatitis C (VHC). También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y procesos para elaborarlas.

Solicitudes Aplicadas

Esta solicitud se relaciona con y solicita las fechas de prioridad de las solicitudes de patentes de Reino Unido número GB1118874.5 y GB1118875.2, ambas presentadas el 1 de noviembre de 2011, solicitudes de patentes estadounidenses provisionales número 61/554,237 y 61/554,421, ambas presentadas el 1 de noviembre de 2011, y solicitud estadounidense provisional número 61/625,925 presentada el 18 de abril de 2012, el contenido total de las cuales se incorpora a la presente por referencia.

Antecedentes de la Invención

La Hepatitis C es una enfermedad crónica del hígado que afecta aproximadamente a un 3% de la población

global, y es ocasionada por el Virus de Hepatitis C. Los pacientes infectados con el virus tienen un 85% de riesgo de desarrollar cirrosis hepática y de estos, 20% desarrollarán carcinoma hepatocelular. El VHC se reconoce como una causa determinante de la enfermedad hepática terminal y la causa principal del trasplante de hígado en el mundo desarrollado [Davila, J.A., et al. (2004) *Gastroenterology*, **127**, 1372-1380; Liu, C.L. y Fan, S.T. (1997) *Am. J. Surg.*, **173**, 358-365; Garcia-Retortillo, M., et al. (2002) *Hepatology*, **35**, 680-687; Brown, R.S. (2005) *Nature,* **436**, 973-978]. El trasplante no es curativo, pues los receptores de trasplantes infectados con VHC infectan el hígado de sus donadores. La carga y mortalidad de la enfermedad relacionadas con el VHC han aumentado considerablemente en la última década y conforme al Centro de Control y Prevención de la Enfermedad se prevé que aumentarán a medida que la población infectada, antes de la propagación del análisis de sangre, envejezca.

El genoma del VHC codifica únicamente 10 proteínas virales, concretamente las proteínas estructurales E1, E2 y C, y las proteínas no estructurales proteínas p7, NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a y NS5b. La proteína NS3 es una enzima bifuncional con un dominio de proteasa serosa en N-término y un dominio de helicasa dependiente ATP en C-término.

La nomenclatura establecida en Simmonds *et al.*, (1993) *J Gen Virol,* **74**(Pt. 11):2391-2399 se usa ampliamente y clasifica las cepas de VHC en seis genotipos principales del 1 al 6 con dos o más suptipos relacionados, e.g., 1a, 1b. Los genotipos adicionales 7-10 y 11 se han propuesto pero la base filogenética en la que se basa esta clasificación ha sido cuestionada y así las cepas de tipo 7, 8, 9 y 11 han sido reasignadas como cepas de tipo 6, y tipo 10 como tipo 3 (ver Lamballerie *et al, J Gen Virol,* 78(Pt.1):45-51 (1997)). Los genotipos principales han sido definidos con similitudes de secuencias entre 55 y 72% (media 64.5%), y subtipos dentro de tipos con 75%-86% de similitud (media 80%) cuando se hacen secuencias en la región NS5 (ver Simmonds *et al., J Gen Virol,* 75(Pt. 5):1053-1061 (1994)).

De los seis genotipos conocidos de VHC, los genotipos 1a y 1b son los de mayor prevalencia a nivel mundial seguidos por 3 y 6. El orden de incidencia genotípica en Reino Unido es 3a (37.2%), 1a (30.7%), 1b (18.4%) y 2b (6.1%) que representa el 92.4% de los casos reportados, mientras que en los Estados Unidos de Norteamérica 94.3% de las infecciones reportadas son ocasionadas por los genotipos 1a (78.9%) y 1b (15.4%) [Sitio web de la base de datos del VHC http://hcv.lanl.gov/].

La terapia estándar para el VHC se encuentra en revisión después de la aprobación de telaprevir y boceprevir. La naturaleza y duración del tratamiento depende del genotipo tratado. Para el tratamiento de infección con genotipo 4 del VHC, el régimen de tratamiento sigue siendo una combinación de inyecciones semanales de interferón pegilado α y la administración diaria oral de ribavirin por un periodo de 48 semanas. Para el tratamiento de infección por genotipo 1 del VHC, el régimen de tratamiento comprende la administración del interferón pegilado α y la doble administración diaria por vía oral de ribavirin más las tres administraciones diarias de forma oral de telapravir o boceprevir. Para el tratamiento de infección por VHC genotipos 2 y 3, el régimen de tratamiento comprende la administración de interferón pegilado α y una administración oral dos veces al día de 400 mg de ribavirin durante veinticuatro semanas. El tratamiento de infecciones por VHC es costoso y está asociado con numerosos efectos colaterales graves, incluyendo trastornos psiquiátricos (depresión, cefaleas), neutropenia, pancreatitis, diabetes, reacciones por hipersensibilidad, anemia hemolítica y fatiga. Se ha demostrado que Ribavirin es teratogénico en todos los animales probados y está contraindicado durante el embarazo. Además, conforme a NICE, el tratamiento con

interferón pegilado α ribavirin solo tiene éxito en 54-56% de los pacientes infectados con los genotipos 1a y 1b, dejando a un gran grupo de pacientes sin tratamientos alternos.

Se ha encontrado que los factores genéticos del huésped influyen en el resultado del tratamiento. En particular, un polimorfismo de nucleótido simple (PSN) en el cromosoma 19, rs1297980, ha demostrado una fuerte asociación con la respuesta al estándar actual de cuidado. Los pacientes con el genotipo CC de rs1297980 tuvieron una probabilidad de más de dos veces para alcanzar SVR que los pacientes con genotipo no CC infectados con VHC de genotipo 1 (Ge *et al.*,Nature 2009; 461:399-401). La tendencia también fue evidente en pacientes infectados con GT2 y 3, aunque el efecto fue atenuado (Mangia *et al*, *Gastroenterology* (2010) 139(3):821-7).

La aprobación en los Estados Unidos y la Unión Europea de los dos inhibidores de proteasa de sitio activo NS3/4a, telaprevir y boceprevir, proporciona más opciones de tratamiento para pacientes, y el Instituto Nacional para Excelencia Clínica (NICE por sus siglas en inglés) se está encargando de emitir lineamientos para su uso. Ambos compuestos muestran disminuciones dramáticas y sostenidas en niveles virales de ARN en pacientes, pero sufren de bajos perfiles PK y requieren altos regímenes de dosis dos

o tres veces al día. Además, ambos compuestos provocan la aparición de mutaciones de resistencia [Sarrazin, C., et al. (2007) *Gastroenterology*, **132**, 1767-1777; Kim, A.Y. y Timm, J. (2008) *Expert Rev Anti Infect Ther.*, **6**, 463-478]. Ya que ambos compuestos se enlazan en la misma región de la enzima de proteasa, las mutaciones demuestran Resistencia cruzada. Las terapias alternas basadas en otros blancos moleculares del VHC, así como inhibidores de proteasa de segunda ola y segunda generación se encuentran en etapas tempranas en protocolos clínicos. La experiencia clínica sugiere que la Resistencia que se presenta puede ser un gran problema para la mayoría de los agentes, con la posible excepción de los inhibidores con base de nucleótidos de polimerasa NS5b [Le Pogam, S., et al. (2010) *J. Infect Dis.* **202**,1510-9]. Las terapias de primera línea pueden ser combinaciones de agentes efectivos que demuestran una resistencia cruzada diferencial [Sarrazin, C. y Zeuzem, S (2010) *Gastroenterology*, **138**, 447-462].

La inhibición de la actividad de proteasa NS3/4a por pequeñas moléculas dirigidas en sitio ha demostrado que detiene la replicación viral *in vitro*, en el protocolo de base celular del replicón, en el modelo quimérico de ratón y principalmente en el clínico [Lin, C., et al. (2006) *Infect Disord Drug Targets.* **6**, 3-16; Venkatraman, S., et al. (2006) *J. Med. Chem.* **49**, 6074-6086; Zhou, Y., et al.

(2007) *J. Biol. Chem.* **282,** 22619-22628; Prongay, A.J., et al. (2007) *J. Med. Chem.* **50,** 2310-2318; y Hezode, C., et al. (2009) *N. Engl. J. Med.* **360,** 1839-49.

Las funciones de NTPase/helicasa NS3 VHC también se han estudiado de forma extensa y se consideran como objetivos potenciales para terapia antiviral [Frick, D.N. (2007) *Curr. Issues Mol. Biol.*, **9,** 1-20; Serebrov, V., et al. (2009*) J. Biol. Chem.*, **284** (4), 2512-21. Sin embargo, no se han registrado agentes en desarrollo clínico (Swan T. y Kaplan, K. (2012) Hepatitis C Drug Development Goes from Pony Ride to Rocket Launch- The pipeline report 2012 at http://www.pipelinereport.org/toc/HCV).

También se han reportado agentes que inhiben la función de helicasa compitiendo con el sustrato de ácido nucleico [Maga, G., et al. (2005) *Biochem.*, **44,** 9637-44]. Una publicación reciente del grupo A.M. Pile, sugiere que la proteína de extensión completa NS3 debe llevar a cabo un cambio conformacional para facilitar la formación del complejo funcional entre la enzima y el sustrato ARN [Ding, S.C., et al. (2011) *J. Virol.*, **85**(9) 4343-4353]. En ella se propone que una conformación extensa, también necesaria para permitir el acceso de sustratos al sitio activo de proteasa, representa la forma activa funcional de la proteína de extensión completa para la relajación/liberación de ARN. Otro soporte para la

conformación extensa y la interacción del dominio de proteasa con ARN viene de un estudio que reporta la interacción específica de ARN viral con el sitio activo de proteasa NS3 [Vaughan, R. *et al.* (2012) Virus Research,169(1), 80-90, ARN binding by the NS3 proteasa of the Virus de Hepatitis C, disponible en línea en http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2012.07.007].

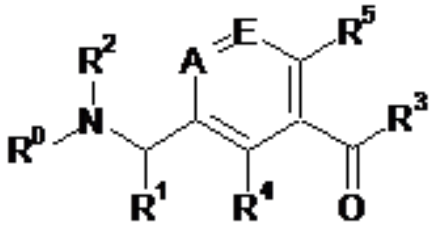
Jhoti et al. *Nature Chemical* Biology, volumen 8, número 11, pp 920-925, 2012, doi:10.1038/nchembio.1081, disponible en línea (el contenido total se incorpora al presente por referencia) reporta el descubrimiento de un Nuevo centro de enlace altamente conservado localizado en la interfase entre los dominios de proteasa y helicasa de la proteína del Virus de Hepatitis C (VHC) NS3. Se ha reportado que este centro tiene una función reguladora en la actividad de proteasa a través de un mecanismo alostérico. Jhoti *et* al. proponen que los compuestos que se enlazan a este centro alostérico inhiben la función de la proteína NS3 estableciendo una conformación inactiva y por lo tanto representan una clase nueva de agentes antivirales de acción directa.

Breve descripción de la Invención

La presente invención proporciona compuestos

útiles para el tratamiento o prevención de la infección por Virus de Hepatitis C (VHC).

En consecuencia, en una primera la Modalidad (Modalidad 1.0), la invención proporciona un compuesto de la fórmula (0):



(0)

o una sal, N-óxido, tautómero o estereoisómero de estos, caracterizado porque:

A es CH o nitrógeno;

E es CH o nitrógeno;

R^0 es hidrógeno o C_{1-2} alquilo;

R^1 se selecciona entre hidrógeno y un grupo R^{1a}:

R^{1a} se selecciona entre;

- $CONH_2$;
- CO_2H;

- un grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes

R^6, caracterizado porque un átomo de carbono del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico puede ser reemplazado opcionalmente por un heteroátomo o grupo seleccionado entre O, S, NR^c, S(O) y SO_2, o dos átomos de carbono adyacentes del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico pueden ser reemplazados opcionalmente por un grupo seleccionado entre $CONR^c$, NR^cCO, NR^cSO_2 y SO_2NR^c siempre que en cada caso por lo menos un átomo de carbono del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico permanezca; y

- un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico con anillos de 3 a 7 miembros, de los cuales 0, 1, 2, 3 o 4 son miembros del anillo del heteroátomo seleccionados entre O, N y S, en donde el grupo heterocíclico o carbocíclico es opcionalmente sustituido con un o dos sustituyentes R^{7a};

R^2 se selecciona entre hidrógeno; R^{2a}; $-C(=O)R^{2a}$; y $-C(=NH)-NHR^{20}$ donde R^{20} se selecciona entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo;

R^{2a} se selecciona entre un grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^8 caracterizado porque un átomo de carbono del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico puede ser opcionalmente reemplazado por un heteroátomo o grupo seleccionado entre O y NR^c siempre que por lo menos un átomo de carbono del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico permanezca; un grupo

heterocíclico o carbocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros de anillos, de los cuales 0, 1 o 2 miembros de anillos son heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O, N y S; y un grupo heterocíclico bicíclico de 9 o 10 miembros de anillos, de los cuales 1 o 2 miembros de anillos son átomos de nitrógeno, uno de los anillos del grupo heterocíclico bicíclico es un anillo no aromático con nitrógeno; cada grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico y el grupo heterocíclico bicíclico es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7c};

caracterizado porque por lo menos un R^1 y R^2 es diferente a hidrógeno;

R^3 es un anillo heterocíclico o carbocílico monocíclico de 3 – 10 miembros con 0, 1, 2 o 3 heteroátomos miembros de anillos seleccionados entre N, O y S, y se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes R^{13};

R^4 se selecciona entre hidrógeno y un sustituyente R^{4a};

R^{4a} se selecciona entre halógeno; ciano; C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; hidroxi-C_{1-4} alquilo; y C_{1-2} alcoxi-C_{1-4} alquilo;

R^5 se selecciona entre hidrógeno y un sustituyente R^{5a};

R^{5a} se selecciona entre C_{1-2} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; C_{1-3} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; halógeno; ciclopropil; ciano; y amino;

R^{6} se selecciona entre hidroxi; flúor; carbamoil; mono- o di-C_{1-4} alquilocarbamoil; nitro; amino; mono- o di-C_{1-4} alquilamino; un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico de 3 to 7 miembros de anillos, de los cuales 0, 1 o 2 son heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O, N y S, el grupo carbocílico o heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7b};

R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e} y R^{7f} son seleccionados de forma independiente entre oxo; amino; halógeno; ciano; hidroxi; C_{1-4} alquilo; hidroxi-C_{1-4} alquilo; amino-C_{1-4} alquilo; mono- y di-C_{1-4} alquilamino-C_{1-4} alquilo;

R^{8} se selecciona entre hidroxi; halógeno; ciano; $C(=NH)NHR^{9}$; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; amino; mono- o di-C_{1-4} alquilamino; un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico no aromático de 3 to 7 miembros de anillos, de los cuales 0, 1 o 2 son heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O, N y S, el grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico no aromático es opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{7d}; y un grupo heterocíclico aromático seleccionado entre pirrol, imidazol, pirazol, indol y piridona, el grupo heterocíclico aromático es opcionalmente

sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{7e}; siempre y cuando el átomo de carbono del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico que se anexa directamente a la porción NR^0 no puede ser sustituido con hidroxi o un sustituyente N-vinculado;

R^9 se selecciona entre hidrógeno, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcanoilo;

R^{10} se selecciona entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo;

R^{11} se selecciona entre hidrógeno; hidroxi; C_{1-4} alcoxi; amino; mono- o di-C_{1-4} alquilamino; un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico no aromático de 3 to 7 miembros de anillos, de los cuales 0, 1 o 2 son heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O, N y S, el grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico no aromático es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7f}; y C_{1-6} alquilo, caracterizado porque C_{1-6} alquilo es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{12};

o $NR^{10}R^{11}$ forma un anillo heterocíclico no aromático con un total de 4 to 7 miembros de anillos de los cuales 1 o 2 son átomos de nitrógeno y los otros son átomos de carbono, el mencionado anillo heterocíclico no aromático es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, amino y C_{1-4} alquilo;

R^{12} se selecciona entre hidroxi; C_{1-4} alcoxi; ciano; C_{1-4} alcoxicarbonil; amino; mono- o di-C_{1-4}

alquilamino; C_{3-6}cicloalquilamino; $CONH_2$; CONH (C_{1-4}alquilo); CON (C_{1-4}alquilo)$_2$ y un grupo –NH-CH_2-Cic; donde Cic es un anillo de benceno, furano, tiofeno o piridina;

R^{13} se selecciona entre halógeno; ciano; nitro; CH=NOH; y un grupo R^a-R^b;

R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2;

R^b es hidrógeno; un grupo cíclico R^d; o un grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-C_{1-4} alquilamino, y un grupo cíclico R^d; caracterizado porque uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico pueden ser opcionalmente reemplazados por O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c o NR^cSO_2;

R^c es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

el grupo cíclico R^d es un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico con 3 a 7 miembros de anillos, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O, N y S y formas oxidadas de estos, el grupo carbocílico o heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14}; pero excluyendo la combinación caracterizada porque R^a es un enlace y R^b es hidrógeno;

R^{14} se selecciona entre oxo; halógeno; ciano; y R^a-R^e;

R^e es hidrógeno o un grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre fenil; hidroxi; oxo; halógeno; ciano; carboxi; amino; mono- o di-C_{1-4} alquilamino; caracterizado porque uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico pueden ser opcionalmente reemplazados por O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c o NR^cSO_2;

X^1 es O o NR^c; y

X^2 es =O o =NR^c;

pero se excluyen:

(i) los compuestos 1-(3-benzoilfenil)-etilamina y 1-(3-furano-2-ilcarbonilfenil)-etilamina;

(ii) compuestos caracterizados porque, combinados, R^0, R^1 y R^4 son hidrógeno y R^5 es hidrógeno o metoxi;

(iii) compuestos caracterizados porque, combinados, R^0 es metil, R^1 es hidrógeno o metil; R^4 es hidrógeno y R^5 es hidrógeno o metoxi;

(iv) compuestos caracterizados porque, combinados, R^0 es hidrógeno, R^1 es metil; R^2 es benzoílo, furoil o ciclobutilcarbonil, R^3 es fenil; y R^4 y R^5 son hidrógeno; y

(v) compuestos caracterizados porque, combinados, R^0 es metil, R^1 es hidrógeno, R^2 es isobutil o metil, R^3 es fenil o aminosulfoniltienil, R^4 es hidrógeno o metil y R^5 es hidrógeno.

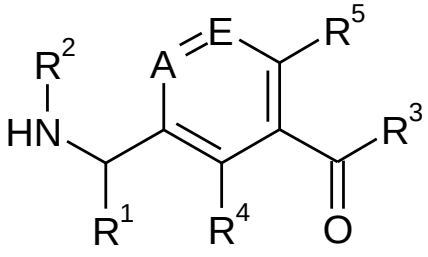
En una la Modalidad (Modalidad 1.0A), la invención proporciona un compuesto conforme al a definición en la Modalidad 1.0 pero se excluyen compuestos caracterizados porque, combinados, A es CH o nitrógeno; E es CH o nitrógeno; R^0 es hidrógeno; R^2 se selecciona entre hidrógeno y un grupo $X-R^{8x}$ caracterizado porque X es un grupo alquileno C_{1-8}, caracterizado porque un átomo de carbono del grupo alquileno C_{1-8} puede ser opcionalmente enlazado a una porción $-CH_2-CH_2-$ para formar un grupo ciclopropane-1, 1-diil o dos átomos de carbono adyacentes del grupo alquileno C_{1-8} pueden ser opcionalmente enlazados a una porción $-(CH_2)_n$, donde n es 1 a 5, para formar un grupo C_{3-7}-cicloalcano-1,2-diil; R^{8x} se selecciona entre un grupo hidroxi y $C(=O)NR^{10x}R^{11x}$; siempre y cuando R^{8x} sea hidroxi, existan por lo menos dos átomos de carbono en línea entre el grupo hidroxi y el átomo de nitrógeno al cual se adhiere X; R^{10x} se selecciona entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo; R^{11x} se selecciona entre hidrógeno; amino-C_{2-4} alquilo y hidroxi-C_{2-4} alquilo; y R^1 es R^{1a} el cual se selecciona entre;

- un grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico

opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^6, caracterizado porque un átomo de carbono del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico puede ser opcionalmente reemplazado por un heteroátomo o grupo seleccionado entre O, S, NR^c, S(O) y SO_2, o dos átomos de carbono adyacentes del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico pueden ser opcionalmente reemplazados por un grupo seleccionado entre $CONR^c$, NR^cCO, NR^cSO_2 y SO_2NR^c siempre y cuando en cada caso por lo menos un átomo de carbono del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico permanezca; y

- un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico de 3 to 7 miembros de anillos, de los cuales 0, 1, 2, 3 o 4 son heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O, N y S, el grupo carbocílico o heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7a}.

En otra la Modalidad (Modalidad 1.1), la invención proporciona un compuesto de la fórmula (1):



o una sal, N-óxido, tautómero o estereoisómero de estos, caracterizado porque:

A es CH o nitrógeno;

E es CH o nitrógeno;

R^1 se selecciona entre;

- un grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^6, caracterizado porque un átomo de carbono del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico puede ser opcionalmente reemplazado por un heteroátomo o grupo seleccionado entre O, S, NR^c, S(O) y SO_2, o dos átomos de carbono adyacentes del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico pueden ser opcionalmente reemplazados por un grupo seleccionado entre $CONR^c$, NR^cCO, NR^cSO_2 y SO_2NR^c siempre y cuando en cada caso por lo menos un átomo de carbono del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico permanezca; y
- un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros de anillos, de los cuales 0, 1, 2, 3 o 4 son heteroátomos miembros de anillos seleccionados entre O, N y S, el grupo carbocílico o heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7a};

R^2 se selecciona entre hidrógeno y un grupo X-R^8;

X es un grupo alcanediil C_{1-8} caracterizado porque un átomo de carbono del grupo alcanediil C_{1-8} puede ser opcionalmente enlazado a una porción $-CH_2-CH_2-$ para formar un grupo ciclopropano-1,1-diil o dos átomos de carbono

adyacentes del grupo alcanediil C_{1-8} pueden ser opcionalmente enlazados a una porción $-(CH_2)_n$, donde n es 1 a 5, para formar un grupo C_{3-7}-cicloalcane-1,2-diil;

R^3 es un anillo heterocíclico o carbocíclico bicíclico o monocíclico de 3- a 10-miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre N, O y S, y son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{13};

R^4 se selecciona entre hidrógeno y un sustituyente R^{4a};

R^{4a} se selecciona entre halógeno; ciano; C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; hidroxi-C_{1-4} alquilo; y C_{1-2} alcoxi-C_{1-4} alquilo;

R^5 se selecciona entre hidrógeno y un sustituyente R^{5a};

R^{5a} se selecciona entre C_{1-2} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; C_{1-3} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; halógeno; ciclopropil; y ciano;

R^6 se selecciona entre hidroxi; flúor; carbamoil; mono- o di-C_{1-4} alquilocarbamoil; nitro; amino; mono- o di-C_{1-4} alquilamino; un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros de anillos, de los cuales 0,

1 o 2 son heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O, N y S, el grupo carbocílico o heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7b};

R^{7a} y R^{7b} son seleccionados de forma independiente entre (=O); (=S); amino; halógeno; ciano; hidroxi; C_{1-4} alquilo; hidroxi-C_{1-4} alquilo; amino-C_{1-4} alquilo; mono- y di-C_{1-4} alquilamino-C_{1-4} alquilo;

R^8 se selecciona entre un grupo hidroxi y C (=O) $NR^{10}R^{11}$; siempre y cuando R^8 sea hidroxi, hay por lo menos dos átomos de carbono en fila entre el grupo hidroxi y el átomo de nitrógeno al cual se adhiere X;

R^{10} se selecciona entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo;

R^{11} se selecciona entre hidrógeno; amino-C_{2-4} alquilo y hidroxi-C_{2-4} alquilo;

R^{13} se selecciona entre halógeno; ciano; (=O); (=S); nitro; CH=NOH; y un grupo R^a-R^b;

R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2;

R^b es hidrógeno; un grupo cíclico R^d; o un grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-C_{1-4} alquilamino, y un grupo cíclico R^d; caracterizado porque uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico pueden ser opcionalmente

reemplazados por O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c o NR^cSO_2;

R^c es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

el grupo cíclico R^d es un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico con 3 a 7 miembros de anillos, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O, N y S y formas oxidadas de estos, el grupo carbocílico o heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14};

R^{14} se selecciona entre oxo; halógeno; ciano; y R^a–R^e;

R^e es hidrógeno o un grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre fenil; hidroxi; oxo; halógeno; ciano; carboxi; amino; mono- o di-C_{1-4} alquilamino; caracterizado porque uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico pueden ser opcionalmente reemplazados por O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c o NR^cSO_2;

X^1 es O o NR^c; y

X^2 es =O o $=NR^c$;

pero se excluyen los compuestos 1-(3-benzoilfenil)-etilamina y 1-(3-furano-2-ilcarbonilfenil)-etilamina.

Los compuestos específicos y preferentes de las fórmulas (0) y (1) son los que se definen en las Modalidades 1.2 a 1.303 que se muestran a continuación.

1.2 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.1 caracterizado porque A es CH.

1.3 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.1 caracterizado porque A es N.

1.4 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.3 caracterizado porque E es CH.

1.5 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.3 caracterizado porque E es N.

1.6 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.5 caracterizado porque R^1 o R^{1a} se selecciona entre:

- un grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con un sustituyente R^6, caracterizado porque un átomo de carbono del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico puede ser opcionalmente reemplazado por un heteroátomo O; y
- un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico no aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros de anillos, de los cuales 0, 1 o 2 son heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre N, O y S, el grupo carbocílico o heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7a}.

1.7 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.6 caracterizado porque R^1 o R^{1a} se seleccionan entre:

- un grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con un sustituyente R^6, caracterizado porque un átomo de carbono del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico puede ser opcionalmente reemplazado por un heteroátomo O;
- un grupo carbocíclico monocíclico no aromático de 3, 4, 5 o 6 miembros, el grupo carbocíclico monocíclico es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7a}; y
- un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros de anillos, de los cuales 1 o 2 son heteroátomos seleccionados entre N y O, el grupo heterocíclico monocíclico es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7a}.

1.8 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.7 caracterizado porque R^1 o R^{1a} se selecciona entre:

- un grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con un sustituyente R^6, caracterizado porque un átomo de carbono del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico puede ser opcionalmente reemplazado por un heteroátomo O;
- un grupo carbocíclico monocíclico de 3 miembros de anillos; y

- un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 5 o 6 miembros de anillos, de los cuales 1 es un átomo de oxígeno o nitrógeno, el grupo heterocíclico monocíclico es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7a}.

1.9 Un compuesto de acuerdo cualquiera de las Modalidades 1.7 y 1.8 caracterizado porque el grupo heterocíclico monocíclico no es sustituido o es sustituido con un sustituyente R^{7a}.

1.10 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.6 a 1.9 caracterizado porque el grupo monocíclico contiene un solo heteroátomo miembro de anillo el cual es un átomo de oxígeno.

1.11 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.10 caracterizado porque el grupo monocíclico es un grupo tetrahidropirano o tetrahidrofurano.

1.12 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.6 a 1.9 caracterizado porque el grupo monocíclico contiene un solo heteroátomo miembro de anillo el cual es un átomo de nitrógeno.

1.13 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.12 caracterizado porque el grupo monocíclico es un grupo piperidina o pirridolina.

1.14 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.13 caracterizado porque R^{7a} se

selecciona entre oxo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} acilo.

1.15 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.14 caracterizado porque R^{7a} se selecciona entre oxo, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxi y C_{1-3} acilo.

1.16 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.15 caracterizado porque R^{7a} se selecciona entre C_{1-2} alquilo, C_{1-2} alcoxi y C_{1-2} acilo.

1.17 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.16 caracterizado porque R^{7a} se selecciona entre metil, etil, metoxi y acetil.

1.18 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.17 caracterizado porque 0, 1, 2 o 3 sustituyentes R^{7a} están presentes.

1.19 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.18 caracterizado porque 0, 1 o 2 sustituyentes R^{7a} están presentes.

1.20 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.19 caracterizado porque 0 o 1 sustituyentes R^{7a} están presentes.

1.21 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 to 1.8 caracterizado porque R^1 o R^{1a} se selecciona entre (i) un grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con un sustituyente R^6, caracterizado porque un átomo de carbono del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico puede ser opcionalmente

reemplazado por un heteroátomo O; y (ii) un grupo ciclopropil.

1.22 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.21 caracterizado porque R^1 o R^{1a} se selecciona entre (i) un grupo hidrocarburo C_{1-6} acíclico opcionalmente sustituido con un sustituyente R^6, caracterizado porque un átomo de carbono del grupo hidrocarburo C_{1-6} acíclico puede ser opcionalmente reemplazado por un heteroátomo O; y (ii) un grupo ciclopropil.

1.23 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.21 caracterizado porque R^1 o R^{1a} se selecciona entre (i) un grupo hidrocarburo C_{1-4} acíclico opcionalmente sustituido con un sustituyente R^6, caracterizado porque un átomo de carbono del grupo hidrocarburo C_{1-4} acíclico puede ser opcionalmente reemplazado por un heteroátomo O; y (ii) un grupo ciclopropil.

1.24 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.21 a 1.23, cuando depende de la Modalidad 1.0, caracterizado porque ningún átomo de carbono del grupo hidrocarburo acíclico es reemplazado por un heteroátomo O.

1.25 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.8 y 1.21 a 1.24 caracterizado porque el grupo hidrocarburo acíclico opcionalmente sustituido es un grupo alquilo.

1.26 Un compuesto conforme a una de las

Modalidades 1.1 a 1.8 y 1.21 a 1.25 caracterizado porque R^6 está ausente o se selecciona entre hidroxi; flúor; carbamoil; mono- o di-C_{1-2} alquilocarbamoil; amino; mono- o di-C_{1-2} alquilamino; un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros de anillos, de los cuales 0, 1 o 2 son heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O, N y S, el grupo carbocílico o heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7b}.

1.26A Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.1 a 1.8 y 1.21 a 1.25 caracterizado porque R^6 se selecciona entre hidroxi; flúor; carbamoil; mono- o di-C_{1-2} alquilocarbamoil; amino; mono- o di-C_{1-2} alquilamino; un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros de anillos, de los cuales 0, 1 o 2 son heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O, N y S, el grupo carbocílico o heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7b};

1.27 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.1 a 1.8 y 1.21 a 1.26 caracterizado porque R^6 está ausente o se selecciona entre un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico aromático de 3 a 7 miembros de anillos, de los cuales 0 o 1 son heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O y N, halógeno, ciano, hidroxi y C_{1-4} alcoxi caracterizado porque el alcoxi C_{1-4} es opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o un

sustituyente seleccionados entre hidroxi y metoxi.

1.27A Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.1 a 1.8 y 1.21 a 1.25 y 1.26A caracterizado porque R^6 se selecciona entre un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico aromático de 3 a 7 miembros de anillos, de los cuales 0 o 1 son heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O y N, halógeno, ciano, hidroxi y C_{1-4} alcoxi caracterizado porque el alcoxi C_{1-4} es opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o un sustituyente seleccionados entre hidroxi y metoxi.

1.27B Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.1 a 1.8 y 1.21 a 1.26 caracterizado porque R^6 está ausente o se selecciona entre un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico no aromático de 3 a 7 miembros de anillos, de los cuales 0 o 1 son heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O y N, halógeno, ciano, hidroxi y C_{1-4} alcoxi caracterizado porque el alcoxi C_{1-4} es opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o un sustituyente seleccionados entre hidroxi y metoxi.

1.27C Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.1 a 1.8 y 1.21 a 1.25 y 1.26A caracterizado porque R^6 se selecciona entre un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico no aromático de 3 a 7 miembros de anillos, de los cuales 0 o 1 son heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O y N, halógeno, ciano, hidroxi

y alcoxi C_{1-4} caracterizado porque el alcoxi C_{1-4} es opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o un sustituyente seleccionados entre hidroxi y metoxi.

1.28 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.27 caracterizado porque R^6 está ausente o se selecciona entre flúor, ciano, hidroxi y metoxi.

1.28A Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.27A caracterizado porque R^6 está ausente o se selecciona entre flúor, ciano, hidroxi y metoxi.

1.29 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.28 caracterizado porque R^6 está ausente o es flúor.

1.30 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.28 o 1.28A caracterizado porque R^6 es flúor.

1.31 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.29 caracterizado porque R^6 está ausente.

1.32 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 to 1.23 caracterizado porque R^1 o R^{1a} se seleccionan entre ciclopropil y un grupo alquilo C_{1-4} no sustituido.

1.33 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.32 caracterizado porque R^1 o R^{1a} se seleccionan entre ciclopropil y un grupo alquilo C_{2-3} no sustituido.

1.34 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.33 caracterizado porque R^1 o R^{1a} se selecciona entre etil, isopropil y ciclopropil.

1.35 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.34 caracterizado porque R^1 o R^{1a} se seleccionan entre etil y ciclopropil.

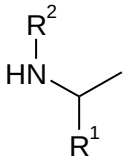
1.36 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.35 caracterizado porque R^1 o R^{1a} es etil.

1.36A Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.36 caracterizado porque R^1 es perdeuteroetil.

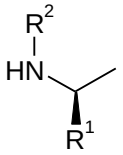
1.37 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.35 caracterizado porque R^1 o R^{1a} es ciclopropil.

1.38 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.0 y cualquier Modalidad dependiente, caracterizado porque R^1 es un grupo R^{1a}.

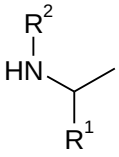
1.39 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.38 caracterizado porque la porción:



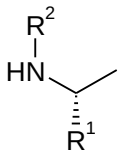
tiene la configuración:



1.40 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 to 1.38 caracterizado porque la porción:



tiene la configuración:



1.41 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.40 caracterizado porque R^2 es hidrógeno.

1.42 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1 y cualquiera de las Modalidades 1.2 a 1.40 cuando depende de la Modalidad 1.1, caracterizado porque R^2 es un grupo $X-R^8$.

1.43 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.42 caracterizado porque X es un grupo alcanediil C_{1-8}, caracterizado porque un átomo de carbono del grupo alcanediil C_{1-8} pueden ser opcionalmente enlazados a la porción $-CH_2-CH_2-$ para formar un grupo ciclopropano-1,1-diil o dos átomos de carbono adyacentes del C_{1-8} grupo alcanediil pueden ser opcionalmente enlazados a la porción $-(CH_2)_n-$, donde n es 1 a 5, para formar un grupo C_{3-7}-cicloalcano-1,2-diil.

1.44 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.43 caracterizado porque X es un grupo alcanediil C_{1-6}, caracterizado porque un átomo de carbono del grupo alcanediil C_{1-6} puede ser opcionalmente enlazado a la porción $-CH_2-CH_2-$ para formar un grupo ciclopropane-1,1-diil

o dos átomos de carbono adyacentes del C_{1-6} grupo alcanediil pueden ser opcionalmente enlazados a la porción $-(CH_2)_n$, donde n es 1 a 5, para formar un grupo C_{3-7}-cicloalkane-1,2-diil.

1.45 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1, y cualquiera de las Modalidades 1.2 a 1.40 y 1.42 a 1.44 cuando depende de la Modalidad 1.1, caracterizado porque el grupo alcanediil de X es un grupo alcanediil con cadena ramificada.

1.46 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1, y cualquiera de las Modalidades 1.2 a 1.40 y 1.42 a 1.44 cuando dependen de la Modalidad 1.1, caracterizado porque el grupo alcanediil de X es un grupo alcanediil de cadena recta.

1.47 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1, y cualquiera de las Modalidades 1.2 a 1.40 y 1.42 a 1.46 cuando depende de la Modalidad 1.1, caracterizado porque n es 1 a 4.

1.48 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.47 caracterizado porque n es 1 a 3.

1.49 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.48 caracterizado porque n es 3.

1.50 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1, y cualquiera de las Modalidades 1.2 a 1.40 y 1.42 a 1.49 cuando dependen de la Modalidad 1.1, caracterizado porque X

se selecciona entre $-(CH_2)_p-$, $(CH_2)_q-CH(Alk)-(CH_2)_r-$, $-CH(Alk)-W-$, $-C(Alk)_2-(CH_2)_r-$ y $-(CH_2)_t-W-(CH_2)_u-$, donde W es un grupo ciclopropano-1,1-diil; cada Alk se selecciona de forma independiente entre metil, etil e isopropil; p es 1, 2, 3 o 4; q es 0 o 1, r es 0, 1, 2 o 3; t es 0, 1 o 2 y u es 0 o 1, siempre y cuando el número total de átomos de carbono contenidos en X, excluyendo 2 átomos de carbono de cualquier grupo ciclopropano-1,1-diil presente, no excedan de 8.

1.50A Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1, y cualquiera de las Modalidades 1.2 a 1.40 y 1.42 a 1.49 cuando dependa de la Modalidad 1.1, caracterizado porque X se selecciona entre $-(CH_2)_p-$, $(CH_2)_q-CH(Alk)-(CH_2)_r-$, $-CH(Alk)-W-$, $-C(Alk)_2-(CH_2)_r-$ y $-(CH_2)_t-W-(CH_2)_u-$, donde W es un grupo ciclopropane-1,1-diil o grupo ciclopentano-1,2-diil; cada Alk es seleccionada de forma independiente entre metil, etil e isopropil; p es 1, 2, 3 o 4; q es 0 o 1, r es 0, 1, 2 o 3; t es 0, 1 o 2 y u es 0 o 1, siempre y cuando el número total de átomos de carbono contenidos en X, excluyendo dos átomos de carbono de cualquier grupo ciclopropano-1,1-diil o grupo ciclopentano-1,2-diil presente, no exceda de 8.

1.51 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.50 o la Modalidad 1.50A caracterizado porque p es 1 y R_8 es diferente a hidroxi.

1.52 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.50 o a la Modalidad 1.50A caracterizado porque p es 2.

1.53 Un compuesto conforme a la Modalidad 1.50 o a la Modalidad 1.50A caracterizado porque p es 3.

1.54 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.50 o a la Modalidad 1.50A caracterizado porque q es 0.

1.55 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.50 o a la Modalidad 1.50A caracterizado porque q es 1.

1.56 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.50, 1.50A, 1.54 y 1.55 caracterizado porque r es 0, 1 o 2.

1.57 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.56 caracterizado porque r es 0 o 1.

1.58 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.57 caracterizado porque r es 0.

1.59 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.57 caracterizado porque r es 1.

1.60 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.50 o Modalidad 1.50A caracterizado porque t es 0.

1.61 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.50 o Modalidad 1.50A caracterizado porque t es 1.

1.62 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.50, 1.50A, 1.60 y 1.61 caracterizado porque u es 0.

1.63Un compuesto conforme a una de las

Modalidades 1.50, 1.50A, 1.60 y 1.61 caracterizado porque u es 1.

1.64 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.50, 1.50A y 1.54 a 1.63 caracterizado porque cada Alk es seleccionado de forma independiente entre metil y etil.

1.65 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.64 caracterizado porque Alk es metil.

1.66 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.50 o la Modalidad 1.50A caracterizado porque X se selecciona entre $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-W-$, y $-CH_2-C(CH_3)_2-$.

1.67 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.66 caracterizado porque X es $-CH(CH_3)-CH_2-$.

1.68 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.67 caracterizado porque X es $-*CH(CH_3)CH_2-$ y el asterisco denota un centro quiral el cual está en la configuración *R*.

1.69 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.67 caracterizado porque X es $-*CH(CH_3)CH_2-$ y el asterisco denota un centro quiral el cual está en la configuración *S*-.

1.70 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1, y cualquiera de las Modalidades 1.2 a 1.40 y 1.42 a 1.69 cuando dependa de la Modalidad 1.1, caracterizado porque R^8 es hidroxi.

1.71 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1, y cualquiera de las Modalidades 1.2 to 1.40 y 1.42 to 1.69 cuando dependa de la Modalidad 1.1, caracterizado porque R^8 es $C(=O)NR^{10}R^{11}$.

1.72 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.71 caracterizado porque R^{10} se selecciona entre hidrógeno y C_{1-2} alquilo.

1.73 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.72 caracterizado porque R^{10} es hidrógeno.

1.74 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.71 to 1.73 caracterizado porque R^{11} se selecciona entre hidrógeno; amino-C_{2-3} alquilo y hidroxi-C_{2-3} alquilo.

1.75 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.74 caracterizado porque R^{11} se selecciona entre hidrógeno; 2-aminoetil; y 2-hidroxietil.

1.76 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.71 to 1.73 caracterizado porque R^{11} es hidrógeno.

1.77 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.71 to 1.73 caracterizado porque R^{11} se selecciona entre amino-C_{2-4} alquilo y hidroxi-C_{2-4} alquilo.

1.78 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.77 caracterizado porque R^{11} se selecciona entre amino-C_{2-3} alquilo y hidroxi-C_{2-3} alquilo.

1.79 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.77 caracterizado porque R^{11} es amino-C_{2-4} alquilo.

1.80 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.79 caracterizado porque R^{11} es amino-C_{2-3} alquilo.

1.81 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.80 caracterizado porque R^{11} es 2-aminoetil.

1.82 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.80 caracterizado porque R^{11} es 3-aminopropil.

1.83 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.77 caracterizado porque R^{11} es hidroxi-C_{2-4} alquilo.

1.84 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.83 caracterizado porque R^{11} es hidroxi-C_{2-3} alquilo.

1.85 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.84 caracterizado porque R^{11} es 2-hidroxietil.

1.86 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.84 caracterizado porque R^{11} es 3-hidroxipropil.

1.87 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1, y cualquiera de las Modalidades 1.2 to 1.40 y 1.42 to 1.86 cuando dependa de la Modalidad 1.1, caracterizado porque R^{7a} está ausente o se selecciona entre amino; hidroxi; C_{1-4} alquilo; hidroxi-C_{1-3} alquilo; y amino-C_{1-3} alquilo.

1.88 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.87 caracterizado porque R^{7a} está ausente o se selecciona entre amino; hidroxi; hidroximetil; aminometil y metil.

1.89 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1,

y cualquiera de las Modalidades 1.2 to 1.40 y 1.42 to 1.86 cuando dependa de la Modalidad 1.1, caracterizado porque R^{7a} está ausente.

1.90 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1, y cualquiera de las Modalidades 1.2 a 1.40 y 1.42 a 1.89 cuando dependa de la Modalidad 1.1, caracterizado porque R^{7b} está ausente o se selecciona entre amino; hidroxi; C_{1-4} alquilo; hidroxi-C_{1-3} alquilo; y amino-C_{1-3} alquilo.

1.91 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.90 caracterizado porque R^{7b} está ausente o se selecciona entre amino; hidroxi; hidroximetil; aminometil y metil.

1.92 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1, y cualquiera de las Modalidades 1.2 a 1.40 y 1.42 to 1.91 cuando dependa de la Modalidad 1.1, caracterizado porque R^{7b} está ausente.

1.93 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.0A y cualquiera de las Modalidades 1.2 a 1.41 dependientes del mismo, caracterizado porque R^2 se selecciona entre R^{2a}; $-C(=O)R^{2a}$; y $-C(=NH)-NHR^{20}$.

1.94 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.93 caracterizado porque R^{2a} se selecciona entre:

- un grupo hidrocarburo C_{1-6} acíclico el cual es un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenil C_{2-6} o un grupo alquinil C_{2-6}, siendo el grupo hidrocarburo C_{1-6} acíclico opcionalmente sustituido con uno o dos

sustituyentes R^8 caracterizado porque un átomo de carbono del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico puede ser opcionalmente reemplazado por un heteroátomo o grupo seleccionado entre O y NR^c siempre que por lo menos un átomo de carbono del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico permanezca;

- un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros de anillos, de los cuales 0, 1 o 2 miembros de anillos son heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O, N y S; caracterizado porque el grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico se selecciona entre grupos cicloalquilo C_{3-6}; y grupos heterocíclicos de cinco y seis miembros que contienen uno o dos heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre N, O y S; y
- un grupo heterocíclico bicíclico de 9 o 10 miembros de anillos, de los cuales 1 o 2 miembros de anillos son átomos de nitrógeno, uno de los anillos del grupo heterocíclico bicíclico es un anillo no aromático con nitrógeno;

caracterizado porque el grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico y el grupo heterocíclico bicíclico son opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes R^{7c}.

1.95 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.93

o la Modalidad 1.94 caracterizado porque el grupo hidrocarburo C_{1-6} acíclico de R^{2a} es un grupo alquilo C_{1-6}, el cual es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^8 y caracterizado porque un átomo de carbono del grupo alquilo C_{1-6} puede ser opcionalmente reemplazado por un heteroátomo o grupo seleccionado entre O y NR^C siempre que por lo menos un átomo de carbono del grupo alquilo C_{1-6} permanezca.

1.96 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.95 caracterizado porque el grupo hidrocarburo C_{1-6} acíclico de R^{2a} es un grupo alquilo C_{1-4} el cual es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^8 y caracterizado porque un átomo de carbono del grupo alquilo C_{1-6} puede ser opcionalmente reemplazado por un átomo de oxígeno siempre que por lo menos un átomo de carbono del grupo alquilo C_{1-4} permanezca.

1.97 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.96 caracterizado porque el grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido es un grupo alquilo de cadena recta.

1.98 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.96 caracterizado porque el grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido es un grupo alquilo de cadena ramificada.

1.99 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.96 caracterizado porque el grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido se selecciona entre metil, etil, propil e

isopropil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^8.

1.100 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.99 caracterizado porque el grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido se selecciona entre metil, etil, propil e isopropil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con un sustituyente R^8.

1.101 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.100 caracterizado porque el grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido es metil el cual es opcionalmente sustituido con un sustituyente R^8.

1.102 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.100 caracterizado porque el grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido es etil el cual es opcionalmente sustituido con un sustituyente R^8.

1.103 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.100 caracterizado porque el grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido es isopropil el cual es opcionalmente sustituido con un sustituyente R^8.

1.104 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.93 caracterizado porque R^{2a} es un grupo hidrocarburo C_{1-6} acíclico conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.1 y 1.44 a 1.53.

1.105 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.93 o la Modalidad 1.94 caracterizado porque el grupo

heterocíclico o carbocíclico monocíclico de R^{2a} se selecciona entre:

- grupos cicloalquilo C_{3-6};
- grupos heteroaril de cinco o seis miembros con uno o dos heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre N, O y S; y
- grupos heterocíclicos no aromáticos de cuatro, cinco y seis miembros que contienen 0, 1 o 2 heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre N, O y S;

caracterizado porque los grupos heterocíclicos o carbocíclicos monocíclicos son opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes R^{7c}.

1.106 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.105 caracterizado porque el grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros de anillos se selecciona entre:

- grupos cicloalquilo C_{3-6};
- grupos heteroaril de cinco miembros con uno o dos heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre N, O y S; y
- grupos heterocíclicos no aromáticos de cinco y seis miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre N, O y S;

caracterizados porque los grupos heterocíclicos o

carbocíclicos monocíclicos son opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes R^{7c}.

1.107 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.106 caracterizado porque el grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros de anillos se selecciona entre:

- ciclopropil;
- grupos heteroaril de cinco miembros seleccionados entre imidazol y pirazol;
- grupos heterocíclicos saturados de cinco y seis miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre N y O;
- grupos heterocíclicos parcialmente no saturados de cinco y seis miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre N, O y S;

caracterizado porque los grupos heterocíclicos o carbocíclicos monocíclicos son opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes R^{7c}.

1.108 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.93 caracterizado porque R^{2a} es un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros de anillos conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0A, 1.94 y 1.105 a 1.107.

1.109 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.93

o la Modalidad 1.94 caracterizado porque el grupo heterocíclico bicíclico de R^{2a} se selecciona entre indol, indazol, azaindol, benzoimidazol, isoquinolina, quinolina, tetrahidroisoquinolina y tetrahidroquinolina, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7c}.

1.110 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.109 caracterizado porque el grupo heterocíclico bicíclico se selecciona entre indol y tetrahidroisoquinolina, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7c}.

1.111 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.93 caracterizado porque R^{2a} es un grupo heterocíclico bicíclico conforme a su definición en cualquiera de las Modalidades 1.109 y 1.110.

1.112 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.93 caracterizado porque R^2 es R^{2a} y R^{2a} es conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0A y 1.94 a 1.11.

1.113 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.93 caracterizado porque R^2 es $-C(=O)R^{2a}$ y R^{2a} es conforme a la definición cualquiera de las Modalidades 1.0A y 1.94 a 1.111.

1.114 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.93 caracterizado porque R^2 es $-C(=NH)-NHR^{20}$.

1.115 Un compuesto de acuerdo cualquiera de las Modalidades 1.0A, cualquiera de las Modalidades 1.2 a 1.91

que dependen de la Modalidad 1.0A, y las Modalidades 1.93 a 1.114 caracterizado porque los sustituyentes R^8 opcionales son seleccionados entre hidroxi; halógeno; amino; $C(=NH)NHR^9$; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico no aromático de 3 a 6 miembros de anillos, de los cuales 0, 1 o 2 son heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O y N, el grupo carbocílico o heterocíclico es opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{7d}; y un grupo heterocíclico aromático seleccionado entre pirrol, imidazol, pirazol, indol y piridona, el grupo heterocíclico aromático es opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{7e}.

1.116 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.115 caracterizado porque los sustituyentes R^8 opcionales son seleccionados entre hidroxi; flúor; amino; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico no aromático de 3 a 6 miembros de anillos, de los cuales 0, 1 o 2 son heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre N, el grupo heterocíclico es opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{7d}; y un grupo heterocíclico aromático seleccionado entre pirrol, imidazol, pirazol, indol y piridona, el grupo heterocíclico aromático es opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{7e}.

1.117 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.116 caracterizado porque los sustituyentes R^8 opcionales

son seleccionados entre flúor; hidroxi; amino; C (=O) $NR^{10}R^{11}$; ciclopropil; un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 5 a 6 miembros de anillos seleccionados entre piperidina y pirridolina; y un grupo heterocíclico aromático seleccionado entre pirrol e imidazol.

1.118 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.117 caracterizado porque R^8 es $C(=O)NR^{10}R^{11}$.

1.119 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.118 caracterizado porque R^{10} se selecciona entre hidrógeno y C_{1-2} alquilo.

1.120 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.119 caracterizado porque R^{10} es hidrógeno.

1.121 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0A y 1.115 to 1.120 caracterizado porque R^{11} se selecciona entre (i) hidrógeno; (ii) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre amino, mono-C_{1-4}alquilamino, di-C_{1-4}alquilamino y hidroxi; y (iii) un grupo heterocíclico o carbocíclico no aromático monocíclico de 3 a 7 miembros de anillos, de los cuales 0, 1 o 2 son heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O, N y S, y el grupo heterocíclico o carbocíclico no aromático es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7f}.

1.122 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.121 caracterizado porque R^{11} es hidrógeno.

1.123 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.121 caracterizado porque R^{11} es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre amino, mono-C_{1-4}alquilamino, di-C_{1-4}alquilamino e hidroxi.

1.124 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.123 caracterizado porque R^{11} es C_{1-4} alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre amino, mono-C_{1-2}alquilamino, di-C_{1-2}alquilamino e hidroxi.

1.125 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.121 caracterizado porque R^{11} se selecciona entre hidrógeno, 2-aminoetil, 2-hidroxietil, 2-metilaminoetil y piperidinil.

1.126 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.125 caracterizado porque R^{11} es 2-aminoetil.

1.127 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.93 caracterizado porque R^2 se selecciona entre R^{2a}; $-C(=O)R^{2a}$; $-C(=NH)-NHR^{20}$;

caracterizado porque R^{20} es hidrógeno; y R^{2a} se selecciona entre:

- C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con flúor;
- C_{3-6} cicloalquilo;
- C_{3-6} cicloalquilo-C_{1-4} alquilo;
- un grupo $(CH_2)_q$-HET^1 donde HET^1 es un anillo heterocíclico de 5 a 6-miembros que contiene

uno o dos heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O y N; y q es 0-3;

- $-CH_2-CH(R^{21})NH_2$ donde R^{21} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo; y
- $-CH(R^{22})CH_2CONHR^{11b}$ donde R^{22} es hidrógeno o C_{1-4}alquilo y R^{11} es hidrógeno o amino-C_{1-4}alquilo.

1.128 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.127 caracterizado porque R^2 se selecciona entre R^{2a}; $-C(=O)R^{2a}$; $-C(=NH)-NHR^{20}$; caracterizado porque R^{20} es hidrógeno y R^{2a} se selecciona entre metil; isopropil; fluorometil; ciclopropilmetil; ciclopropil; tetrahidrofuranoil; tetrahidropiranoil; pirrolidinil; piperidinil; dihidropirrolil; tetrahidropiridinil; imidazolilmetil; imidazoliletil; pirazolilmetil; pirazoliletil; $-CH_2-CH(R^{21})NH_2$ donde R^{21} es hidrógeno o isopropil; y $-CH(R^{22})CH_2CONHR^{11b}$ donde R^{22} es hidrógeno o metil y R^{11} es hidrógeno o aminoetil.

1.129 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.127 caracterizado porque R^2 se selecciona entre $-C(=NH)-NH_2$; metil; isopropil; fluorometil; ciclopropilmetil; ciclopropil; tetrahidrofuranoil; tetrahidropiranoil; -C(=O)-pirrolidinil; -C(=O)-piperidinil; -C(=O)-dihidropirrolil; -C(=O)-tetrahidropiridinil; imidazolilmetil; imidazoliletil;

pirazolilmetil; pirazoliletil; y $-C(=O)-CH_2-CH(R^{21})NH_2$.

1.130 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.0A y cualquiera de las Modalidades 1.2 a 1.129 que son dependientes de la Modalidad 1.0A, caracterizado porque R^{7a} está ausente o se selecciona entre amino; hidroxi; C_{1-4} alquilo; hidroxi-C_{1-3} alquilo; y amino-C_{1-3} alquilo.

1.131 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.130 caracterizado porque R^{7a} está ausente o se selecciona entre amino; hidroxi; hidroximetil; aminometil y metil.

1.132 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.0A, y cualquiera de las Modalidades 1.2 to 1.131 que dependen de la Modalidad 1.0A, caracterizado porque R^{7a} está ausente.

1.133 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.0A, y cualquiera de las Modalidades 1.2 a 1.131 que son dependientes de la Modalidad 1.0A, caracterizado porque R^{7a} está presente y se selecciona entre amino; hidroxi; C_{1-4} alquilo; hidroxi-C_{1-3} alquilo; y amino-C_{1-3} alquilo.

1.134 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.133 caracterizado porque R^{7a} se selecciona entre amino; hidroxi; hidroximetil; aminometil y metil.

1.135 Un compuesto de acuerdo a un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.0A, y cualquiera de las Modalidades 1.2 a 1.134 que son dependientes de la Modalidad 1.0A, caracterizado porque R^{7c} está ausente o se

selecciona entre amino; hidroxi; C_{1-4} alquilo; hidroxi-C_{1-3} alquilo; y amino-C_{1-3} alquilo.

1.136 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.135 caracterizado porque R^{7c} está ausente o se selecciona entre amino; hidroxi; hidroximetil; aminometil y metil.

1.137 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.0A, y cualquiera de las Modalidades 1.2 a 1.136 que son dependientes de la Modalidad 1.0A, caracterizado porque R^{7c} es ausente.

1.138 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.1 a 1.137 caracterizado porque R^{7b} está ausente o se selecciona entre amino; hidroxi; C_{1-4} alquilo; hidroxi-C_{1-3} alquilo; y amino-C_{1-3} alquilo.

1.139 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.138 caracterizado porque R^{7b} está ausente o se selecciona entre amino; hidroxi; hidroximetil; aminometil y metil.

1.140 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.0A, y cualquiera de las Modalidades 1.2 a 1.139 que son dependientes de la Modalidad 1.0A, caracterizado porque R^{7b} está ausente.

1.141 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.0A, y cualquiera de las Modalidades 1.2 to 1.140 que son dependientes de la Modalidad 1.0A caracterizado porque R^{7d} está ausente o se selecciona entre amino; hidroxi; C_{1-4} alquilo; hidroxi-C_{1-3} alquilo; y amino-C_{1-3} alquilo.

1.142 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.141 caracterizado porque R^{7d} está ausente o se selecciona entre amino; hidroxi; hidroximetil; aminometil y metil.

1.143 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.0A, y cualquiera de las Modalidades 1.2 to 1.142 que son dependientes de la Modalidad 1.0A, caracterizado porque R^{7d} está ausente.

1.144 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.0A, y cualquiera de las Modalidades 1.2 to 1.143 que son dependientes de la Modalidad 1.0A, caracterizado porque R^{7e} está ausente o se selecciona entre amino; hidroxi; C_{1-4} alquilo; hidroxi-C_{1-3} alquilo; y amino-C_{1-3} alquilo.

1.145 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.144 caracterizado porque R^{7e} está ausente o se selecciona entre metil y etil.

1.146 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.0A, y cualquiera de las Modalidades 1.2 to 1.146 que son dependientes de la Modalidad 1.0A, caracterizado porque R^{7e} está ausente.

1.147 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.0A, y cualquiera de las Modalidades 1.2 to 1.146 que son dependientes de la Modalidad 1.0A, caracterizado porque R^{7f} está ausente o se selecciona entre amino; hidroxi; C_{1-4} alquilo; hidroxi-C_{1-3} alquilo; y amino-C_{1-3} alquilo.

1.148 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad

1.147 caracterizado porque R^{7f} está ausente o se selecciona entre amino; hidroxi; hidroximetil; aminometil y metil.

1.149 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.144 caracterizado porque R^{7f} está ausente o es hidroximetil.

1.150 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.0A, y cualquiera de las Modalidades 1.2 to 1.149 que son dependientes de la Modalidad 1.0A, caracterizado porque R^{7f} está ausente.

1.151 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.150 caracterizado porque R^4 se selecciona entre hidrógeno y un sustituyente R^{4a}; caracterizado porque R^{4a} se selecciona entre flúor, cloro, ciano; C_{1-2} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; C_{1-2} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; hidroxi-C_{1-2} alquilo; y C_{1-2} alcoxi-C_{1-2} alquilo.

1.152 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.151 caracterizado porque R^{4a} se selecciona entre flúor, cloro, ciano; metil, etil, difluorometil, trifluorometil, metoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, hidroximetil, hidroxietil, metoximetil y metoxietil.

1.153 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.152 caracterizado porque R^{4a} se selecciona entre flúor, cloro, ciano; metil, etil, difluorometil, trifluorometil y

metoxi.

1.154 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.153 caracterizado porque R^{4a} se selecciona entre flúor, cloro y metil.

1.155 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.154 caracterizado porque R^{4a} se selecciona entre flúor y cloro.

1.156 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.155 caracterizado porque R^{4a} es flúor.

1.157 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.156 caracterizado porque R^{4a} es cloro.

1.158 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.157 caracterizado porque R^4 es un sustituyente R^{4a}.

1.159 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.151 caracterizado porque R^4 es hidrógeno.

1.160 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.159 caracterizado porque R^5 se selecciona entre hidrógeno y un sustituyente R^{5a}; y R^{5a} se selecciona entre flúor, cloro, ciano, C_{1-2} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; C_{1-2} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; ciclopropil; y amino.

1.161 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad

1.160 caracterizado porque R^{5a} se selecciona entre flúor, cloro, ciano, metil, etil, difluorometil, trifluorometil, metoxi, trifluorometoxi y difluorometoxi.

1.162 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.161 caracterizado porque R^{5a} se selecciona entre flúor, cloro, metil y etil.

1.163 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.162 caracterizado porque R^{5a} es flúor o cloro.

1.164 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.163 caracterizado porque R^{5a} es cloro.

1.165 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.163 caracterizado porque R^{5a} es flúor.

1.166 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.165 caracterizado porque R^5 es un sustituyente R^{5a}.

1.167 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.1 to 1.160 caracterizado porque R^5 es hidrógeno.

1.168 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.0A, y cualquiera de las Modalidades 1.2 to 1.167 que son dependientes de la Modalidad 1.0A, caracterizado porque R^3 es un anillo heterocíclico o carbocíclico bicíclico o monocíclico de 5- a 10- miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre N, O y S, y es opcionalmente sustituido con uno a tres

sustituyentes R^{13}.

1.169 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.1 a 1.168 caracterizado porque R^3 se selecciona entre grupos no saturados y aromáticos monocíclicos (con uno o más sustituyentes R^{13}) de 5 y seis miembros opcionalmente sustituidos que contienen 0, 1 o 3 heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre N, O y S, y grupos heterocíclicos de 9 y 10 miembros (con uno o más sustituyentes R^{13}) opcionalmente sustituidos que contienen un anillo aromático fusionado en un anillo aromático o no aromático, los grupos heterocíclicos que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos miembros del anillo y son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{13}.

1.170 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1, y cualquiera de las Modalidades 1.2 a 1.169 que son dependientes de la Modalidad 1.1, caracterizado porque R^3 se selecciona entre grupos no saturados y aromáticos monocíclicos de 5 y 6 miembros (con uno o más sustituyentes R^{13}) opcionalmente sustituidos que contienen 0, 1 o 3 heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre N, O y S, y grupos heterocíclicos o carbocíclicos de 9 y 10 miembros (con uno o más sustituyentes R^{13}) opcionalmente sustituidos que contienen un anillo aromático fusionado a un anillo aromático o no aromático, y los grupos heterocíclicos contienen 1, 2 o 3 heteroátomos miembros del

anillo y son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{13}.

1.171 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1, y cualquiera de las Modalidades 1.2 a 1.169 que son dependientes de la Modalidad 1.1, caracterizado porque R^3 se selecciona entre fenil, indanil, piridil, pirazinil, pirimidinil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, pirazolil, imidazolil, pirrolil, dihidrobenzofurano, 3,4-dihidro-pirido-oxazine y 3,4-dihidrobenzoxazine, y cada uno es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13}.

1.172 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.171 caracterizado porque R^3 se selecciona entre grupos heterocíclicos y carbocíclicos no saturados y aromáticos monocíclicos de 5 y 6 miembros que contienen 0, 1, 2 o 3 heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre N, O y S y son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{13}.

1.173 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.172 caracterizado porque R^3 se selecciona entre grupos heterocíclicos y carbocíclicos no saturados y aromáticos monocíclicos de 5 y 6 miembros que contienen 0, 1 o 2 heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre N, O y S y son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{13}.

1.174 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad

1.173 caracterizado porque R^3 se selecciona entre fenil, piridil, piridonil, pirazinil, pirimidinil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, pirazolil, imidazolil y pirrolil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13}.

1.175 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1, y cualquiera de las Modalidades 1.2 to 1.169 que son dependientes de la Modalidad 1.1, caracterizado porque R^3 se selecciona entre fenil, piridil, pirazinil, pirimidinil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, pirazolil, imidazolil, pirrolil, 3,4-dihidro-pirido-oxazine y 3,4-dihidrobenzoxazine, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13}.

1.176 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.174 caracterizado porque R^3 se selecciona entre fenil opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13}.

1.177 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.174 caracterizado porque R^3 se selecciona entre piridil opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13}.

1.178 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.174 caracterizado porque R^3 se selecciona entre piridonil opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13}.

1.179 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.174 caracterizado porque R^3 se selecciona entre pirimidinil opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes R^{13}.

1.180 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.174 caracterizado porque R^3 se selecciona entre pirazinil opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13}.

1.181 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.174 caracterizado porque R^3 se selecciona entre isotiazolil opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13}.

1.182 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.174 caracterizado porque R^3 se selecciona entre tiazolil opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13}.

1.183Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.174 caracterizado porque R^3 se selecciona entre isoxazolil opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13}.

1.184 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.174 caracterizado porque R^3 se selecciona entre pirazolil opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13}.

1.185 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1, y cualquiera de las Modalidades 1.2 to 1.184 que son dependientes de la Modalidad 1.1, caracterizado porque los sustituyentes R^{13} son seleccionados entre halógeno; oxo; ciano; nitro; CH=NOH; y un grupo R^a-R^b;

R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, SO_2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2;

R^b es hidrógeno; un grupo cíclico R^d; o un grupo

hidrocarburo C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, carboxi, amino, mono- o di-C_{1-4} alquilamino, y un grupo cíclico R^d; caracterizado porque uno o dos pero no todos los átomo de carbono del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico pueden ser opcionalmente reemplazados por O, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c o NR^cSO_2, pero excluyendo la combinación caracterizada porque R^a es un enlace y R^b es hidrógeno;

el grupo cíclico R^d es un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico con 3 a 7 miembros de anillos, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O y N, el grupo carbocílico o heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14};

R^{14} se selecciona entre oxo; ciano; y R^a-R^e;

R^e es hidrógeno o un grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre fenil e hidroxi

X^1 es O o NR^c;

X^2 es =O o =NR^c; y

R^c es hidrógeno o C_{1-4} alquilo.

1.185A Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.0A y cualquiera de las Modalidades 1.2 to 1.184 que son dependientes de la Modalidad 1.0A, caracterizado

porque los sustituyentes R^{13} son seleccionados entre halógeno; ciano; nitro; CH=NOH; y un grupo R^a-R^b;

R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, SO_2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2;

R^b es hidrógeno; un grupo cíclico R^d; o un grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, amino, mono- o di-C_{1-4} alquilamino, y un grupo cíclico R^d; caracterizado porque uno o dos pero no todos el átomo de carbonos del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico pueden ser opcionalmente reemplazados por O, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c o NR^cSO_2, pero excluyendo la combinación caracterizado porque R^a es un enlace y R^b es hidrógeno;

el grupo cíclico R^d es un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico con 3 a 7 miembros de anillos, de los cuales 0, 1, 2 o 3 son heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O y N, el grupo carbocílico o heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14};

R^{14} se selecciona entre ciano; y R^a-R^e;

R^e es hidrógeno o un grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre fenil y hidroxi

X^1 es O o NR^c;

X^2 es =O o =NR^c; y

R^c es hidrógeno o C_{1-4} alquilo.

1.186 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1, y cualquiera de las Modalidades 1.2 to 1.185 que son dependientes de la Modalidad 1.1, caracterizado porque los sustituyentes R^{13} are seleccionados entre halógeno; ciano; nitro; CH=NOH; y un grupo R^a-R^b;

R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, SO_2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2;

R^b es hidrógeno; un grupo cíclico R^d; o un grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, oxo, halógeno, ciano, amino, mono- o di-C_{1-4} alquilamino, y un grupo cíclico R^d; caracterizado porque uno o dos pero no todos el átomo de carbonos del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico pueden ser opcionalmente reemplazados por O, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c o NR^cSO_2, pero excluyendo la combinación caracterizada porque R^a es un enlace y R^b es hidrógeno;

el grupo cíclico R^d es un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico con 3 a 7 miembros de anillos, de los cuales 0, 1, 2 o 3 are heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O y N, el grupo carbocílico o heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14};

R^{14} se selecciona entre ciano; y R^a-R^e;

R^e es hidrógeno o un grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre fenil y hidroxi

X^1 es O o NR^c;

X^2 es =O o =NR^c; y

R^c es hidrógeno o C_{1-4} alquilo.

1.187 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.186 caracterizado porque los sustituyentes R^{13} are seleccionados entre halógeno; ciano; nitro; CH=NOH; y un grupo R^a-R^b;

R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2;

R^b es hidrógeno; un grupo cíclico R^d; o un grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, halógeno, ciano, carboxi y un grupo cíclico R^d; caracterizado porque uno o dos pero no todos el átomo de carbonos del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico pueden ser opcionalmente reemplazados por O, NR^c, C(O)O, O(CO), $C(O)NR^c$, $NR^cC(O)$, $OC(O)NR^c$, SO_2NR^c o NR^cSO_2, pero excluyendo la combinación caracterizado porque R^a es un enlace y R^b es hidrógeno;

el grupo cíclico R^d es un grupo heterocíclico monocíclico que tiene de 3 a 7 miembros de anillos, de los cuales 1 o 2 son heteroátomos miembros del anillo

seleccionados entre O, N y S y formas oxidadas de estos, el grupo carbocílico o heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14}; y

R^{14} es oxo o R^a-R^e; y R^e es hidrógeno o un grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre fenil e hidroxi.

1.188Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.187 caracterizado porque los sustituyentes R^{13} are seleccionados entre halógeno; ciano; nitro; CH=NOH; y un grupo R^a-R^b;

R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2;

R^b es hidrógeno; un grupo cíclico R^d; o un grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, halógeno, ciano, y un grupo cíclico R^d; caracterizado porque uno o dos pero no todos el átomo de carbonos del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico pueden ser opcionalmente reemplazados por O, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2, pero excluyendo la combinación caracterizado porque R^a es un enlace y R^b es hidrógeno;

el grupo cíclico R^d es un grupo heterocíclico monocíclico que tienen entre 3 a 7 miembros de anillos, de los cuales 1 o 2 son heteroátomos miembros del anillo

seleccionados entre O, N y S y formas oxidadas de estos, el grupo carbocílico o heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14}; y

R^{14} es R^a-R^e; y R^e es un grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico sustituido con fenil.

1.189Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.188 caracterizado porque cualquiera de los no sustituyentes R^{13} están presentes o 1, 2 o 3 sustituyentes R^{13} están presentes y son seleccionados entre halógeno; ciano; nitro; CH=NOH; y un grupo R^a-R^b; caracterizado porque

R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2;

R^b es hidrógeno; un grupo cíclico R^d; o un grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, halógeno, ciano, y un grupo cíclico R^d; caracterizado porque uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico pueden ser opcionalmente reemplazados por O, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2, pero excluyendo la combinación caracterizado porque R^a es un enlace y R^b es hidrógeno;

el grupo cíclico R^d es un grupo heterocíclico monocíclico que tiene entre 3 a 7 miembros de anillos, de

los cuales 1 o 2 son heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O, N y S y formas oxidadas de estos, el grupo carbocílico o heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14}; y

R^{14} es R^a–R^e; y R^e es un grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico sustituido con fenil.

1.190 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.189 caracterizado porque cualquiera de los no sustituyentes R^{13} están presentes o 1, 2 o 3 sustituyentes R^{13} están presentes y are seleccionados entre flúor; cloro; ciano; nitro; CH=NOH; y un grupo R^a–R^b; caracterizado porque

R^a es un enlace, O, CO, $CONR^c$, NR^cCO, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2;

R^b es hidrógeno; un grupo cíclico R^d; o un grupo alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, flúor, ciano, y un grupo cíclico R^d; caracterizado porque uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico pueden ser opcionalmente reemplazados por O, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2;

el grupo cíclico R^d es un grupo heterocíclico monocíclico que tiene de 3 a 7 miembros de anillos, de los cuales 1 o 2 son heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O, N y S y formas oxidadas de estos,

siendo el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14}; y

R^{14} es R^a-R^e; y R^e es bencilo.

1.191 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.190 caracterizado porque cualquiera de los no sustituyentes R^{13} están presentes o 1, 2 o 3 sustituyentes R^{13} están presentes y son seleccionados entre flúor; cloro; ciano; nitro; CH=NOH; y un grupo R^a-R^b; caracterizado porque

R^a es un enlace, O, CO, $CONR^c$, NR^cCO, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2;

R^b es un grupo cíclico R^d; C_{2-3} alquinil; o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxi, flúor, ciano, y un grupo cíclico R^d; caracterizado porque uno o dos pero no todos los átomo de carbono del grupo alquilo C_{1-6} pueden ser opcionalmente reemplazados por NR^cSO_2 y caracterizado porque el grupo cíclico R^d es un grupo heterocíclico monocíclico que tiene de 4-6 miembros de anillos, de los cuales 1 o 2 son heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O y N, siendo el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14}; caracterizado porque R^{14} es R^a-R^e; y R^e es bencilo.

1.192 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1, y cualquiera de las Modalidades 1.2 to 1.191 que son dependientes de la Modalidad 1.1, caracterizado porque R^{13}

es adicionalmente seleccionado entre oxo e hidroxi.

1.193 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1, y cualquiera de las Modalidades 1.2 to 1.191 que son dependientes de la Modalidad 1.1, caracterizado porque R^{13} se selecciona entre:

halógeno;

ciano;

C_{1-4} alcoxi;

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (e.g. uno o dos) seleccionados entre amino, mono- o di-C_{1-4}alquilamino, flúor, ciano, hidroxi, carboxi, C_{1-2} alcoxi, carbamoiloxi, mono- o di-C_{1-4}alquilocarbamoiloxi, C_{1-4}-alcoxicarboni y C_{1-4}alcanoiloloxi; caracterizado porque un átomo de carbono del alquilo C_{1-6} puede ser opcionalmente reemplazado por O;

-NH-C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (e.g. uno o dos) seleccionados entre amino, mono- o di-C_{1-4}alquilamino, flúor, ciano, hidroxi, carboxi, C_{1-2} alcoxi, carbamoiloxi, mono- o di-C_{1-4}alquilocarbamoiloxi, C_{1-4}-alcoxicarboni y C_{1-4}alcanoiloloxi; caracterizado porque un átomo de carbono del alquilo C_{1-6} puede ser opcionalmente reemplazado por O;

-O-C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (e.g. uno o dos) seleccionados entre amino, mono- o di-C_{1-4}alquilamino, flúor, ciano, hidroxi,

carboxi, C_{1-2} alcoxi, carbamoiloxi, mono- o di-C_{1-4}alquilocarbamoiloxi, C_{1-4}-alcoxicarboni y C_{1-4}alcanoiloloxi; caracterizado porque un átomo de carbono del alquilo C_{1-6} puede ser opcionalmente reemplazado por O;

C_{1-4} alquiltio;

amino;

mono-C_{1-4} alquilamino;

di-C_{1-4} alquilamino;

oxo;

óxido;

carboxi;

carbamoil;

mono- o di-C_{1-4}alquilocarbamoil;

anillos no aromáticos de 4, 5 y 6 miembros que contienen un miembro de anillo de heteroátomo de nitrógeno y opcionalmente un segundo heteroátomo miembro de anillo seleccionado entre O y N, siendo los anillos no aromáticos opcionalmente sustituidos con uno o más (e.g. uno o dos) sustituyentes seleccionados entre C_{1-4} alquilo y oxo; y

anillos heteroaril de 5 miembros que contienen un miembro de anillo de heteroátomo de nitrógeno y opcionalmente un segundo miembro de anillo de heteroátomo seleccionado entre N, O y S, caracterizado porque los anillos heteroaril de 5 miembros son opcionalmente sustituidos con alquilo C_{1-4}, alquilo hidroxi-C_{1-4} o

alcoxicarbonil C_{1-4}.

1.194 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1, y cualquiera de las Modalidades 1.2 a 1.191 que son dependientes de la Modalidad 1.1, caracterizado porque R^{13} se selecciona entre halógeno; ciano; C_{1-4} alcoxi; C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor, ciano, hidroxi o C_{1-2} alcoxi; C_{1-4}aciloxi-C_{1-4} alquilo; C_{1-4} alquiltio; amino; mono-C_{1-4} alquilamino; di-C_{1-4} alquilamino; oxo; óxido; carboxi; carbamoil; mono- o di-C_{1-4}alquilocarbamoil; y anillos de heteroaril de 5 miembros que contienen un miembro de anillo de heteroátomo de nitrógeno y opcionalmente un segundo miembro de anillo de heteroátomo seleccionado entre N, O y S, caracterizado porque los anillos heteroaril de 5 miembros son opcionalmente sustituidos con C_{1-4} alquilo, hidroxi-C_{1-4} alquilo o C_{1-4} alcoxicarbonil.

1.195 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1, y cualquiera de las Modalidades 1.2 a 1.191 que son dependientes de la Modalidad 1.1, caracterizado porque R^{13} se selecciona entre halógeno; ciano; hidroxi; C_{1-4} alcoxi; C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más flúor, ciano, hidroxi o C_{1-2} alcoxi sustituyentes; C_{1-4}aciloxi-C_{1-4} alquilo; C_{1-4} alquiltio; amino; mono-C_{1-4} alquilamino; di-C_{1-4} alquilamino; oxo; óxido; carboxi; carbamoil; mono- o di-C_{1-4}alquilocarbamoil; y anillos heteroaril de 5 miembros que

contienen un miembro de anillo de heteroátomo de nitrógeno y opcionalmente un segundo miembro de anillo de heteroátomo seleccionado entre N, O y S, caracterizado porque los anillos heteroaril de 5 miembros son opcionalmente sustituidos con C_{1-4} alquilo, hidroxi-C_{1-4} alquilo o C_{1-4} alcoxicarbonil.

1.196 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.194 caracterizado porque R^{13} se selecciona entre halógeno, ciano, C_{1-4}alcoxi, C_{1-4} alquilo, hidroxi-C_{1-4} alquilo, C_{1-4}aciloxi-C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquiltio, amino, mono-C_{1-4} alquilamino, di-C_{1-4} alquilamino, oxo, óxido, pirazolil, C_{1-4} alcoxicarbonilpirazolil, hidroxi- C_{1-4} alquilo-pirazolil, carboxi y carbamoil.

1.197 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.195 caracterizado porque R^{13} se selecciona entre halógeno, ciano; hidroxi, C_{1-4}alcoxi; C_{1-4} alquilo, hidroxi-C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquiltio, amino, mono-C_{1-4} alquilamino, di-C_{1-4} alquilamino, oxo, óxido, pirazolil, C_{1-4} alcoxicarbonilpirazolil, hidroxi- C_{1-4} alquilo-pirazolil, carboxi y carbamoil.

1.198 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.195 caracterizado porque R^{13} se selecciona entre halógeno, ciano, hidroxi, C_{1-4}alcoxi, C_{1-4} alquilo, hidroxi-C_{1-4} alquilo, amino, mono-C_{1-4} alquilamino, di-C_{1-4} alquilamino, oxo, óxido, pirazolil, hidroxi- C_{1-4} alquilo-pirazolil,

carboxi y carbamoil.

1.199 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 to 1.91 y 1.196 caracterizado porque R^{13} se selecciona entre flúor, cloro, ciano, metoxi, metil, metiltio, oxo, óxido, hidroximetil, acetoximetil, carboxi, carbamoil, pirazolil, etoxicarbonil-pirazolil, hidroximetilpirazolil, amino, metilamino y dimetilamino.

1.200 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.197 caracterizado porque R^{13} se selecciona entre flúor, cloro, ciano, hidroxi, metoxi, metil, oxo, óxido, hidroximetil, carboxi, carbamoil, pirazolil, hidroximetilpirazolil, amino, metilamino y dimetilamino.

1.201 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.199 caracterizado porque R^{13} se selecciona entre flúor, cloro, ciano, metil, óxido, hidroximetil, acetoximetil, carbamoil, pirazolil, hidroximetilpirazolil, amino y metilamino.

1.202 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.201 caracterizado porque R^{13} se selecciona entre cloro, metil, hidroximetil y amino.

1.203 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.201 o Modalidad 1.202 caracterizado porque R^{13} es amino.

1.204 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.202 caracterizado porque R^{13} es hidroximetil.

1.205 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad

1.202 caracterizado porque dos sustituyentes R^{13} están presentes y are amino y cloro.

1.206 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.202 caracterizado porque dos sustituyentes R^{13} están presentes y are amino y metil.

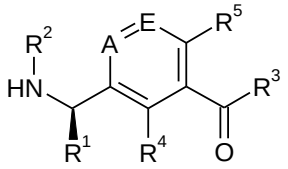
1.207 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.1 to 1.206 caracterizado porque cualquiera de los no sustituyentes R^{13} están presentes o 1 o 2 sustituyentes R^{13} están presentes.

1.208 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.207 caracterizado porque un sustituyente R^{13} está presente.

1.209 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.202 caracterizado porque dos sustituyentes R^{13} están presentes.

1.210 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.207 caracterizado porque no sustituyentes R^{13} están presentes.

1.211 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1 con forma isomérica (1a):



(1a)

o una sal, N-óxido o tautómero de estos, caracterizado porque A, E, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 se definen en la Modalidad 1.1 y cualquiera de las Modalidades 1.2 a 1.210 que son dependientes de la Modalidad 1.1.

1.211A Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.211 caracterizado porque:

A es CH;

E es CH;

R^1 es etil o ciclopropil;

R^2 es $X-R^8$; caracterizado porque X es $-*CH(CH_3)CH_2-$ y el asterisco denota un centro quiral el cual está en la configuración *S*;

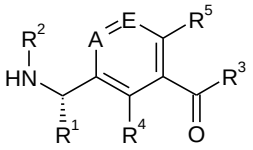
R^8 es $C(=O)NR^{10}R^{11}$ donde R^{10} y R^{11} son ambos hidrógeno;

R^4 es flúor;

R^5 es cloro; y

R^3 es piridil sustituido con un sustituyente el cual es un grupo NH_2.

1.212 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1 que tiene la forma isomérica (1b):

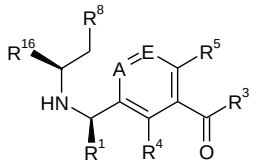


(1b)

o una sal, N-óxido o tautómero de estos,

caracterizado porque A, E, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 se definen en la Modalidad 1.1 y cualquiera de las Modalidades 1.2 a 1.210 que son dependientes de la Modalidad 1.1.

1.213 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.211 que tiene la fórmula (2):



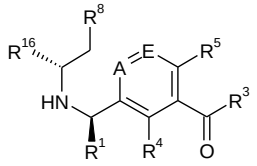
(2)

o una sal, N-óxido o tautómero de estos, caracterizado porque:

R^{16} se selecciona entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo; y

A, E, R^1, R^3, R^4, R^5 y R^8 son como se definen en la Modalidad 1.1 y cualquiera de las Modalidades 1.2 a 1.210 que son dependientes de la Modalidad 1.1.

1.214 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.211 que tiene la fórmula (3):



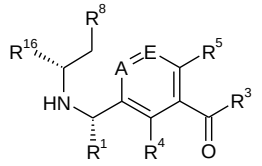
(3)

o una sal, N-óxido o tautómero de estos, caracterizado porque:

R^{16} se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-4}; y

A, E, R^1, R^3, R^4, R^5 y R^8 son los que se definen en la Modalidad 1.1 y cualquiera de las Modalidades 1.2 to 1.210 que son dependientes de la Modalidad 1.1.

1.215 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.212 tiene la fórmula (4):

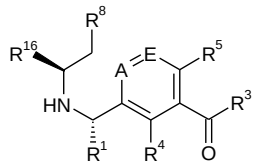


(4)

O una sal, N-óxido o tautómero de estos, caracterizado porque:

R^{16} se selecciona entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo; y A, E, R^1, R^3, R^4, R^5 y R^8 son los que se definen en la Modalidad 1.1 y cualquiera de las Modalidades 1.2 to 1.210 que son dependientes de la Modalidad 1.1.

1.216 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.212 que tiene la fórmula (5):



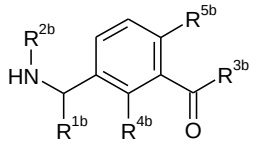
(5)

o una sal, N-óxido o tautómero de estos, caracterizado porque:

R^{16} se selecciona entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo; y

A, E, R^1, R^3, R^4, R^5 y R^8 son los que se definen en la Modalidad 1.1 y cualquiera de las Modalidades 1.2 to 1.210 que son dependientes de la Modalidad 1.1.

1.217 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1 tiene la fórmula (6):



(6)

o una sal, N-óxido, tautómero o estereoisómero de estos, caracterizado porque:

R^{1b} se selecciona entre C_{1-4} alquilo, alil y ciclopropil;

R^{2b} se selecciona entre hidrógeno y un grupo X^b-R^{8b};

X^b es un grupo alcanediil C_{1-5} caracterizado porque un átomo de carbono of del grupo alcanediil C_{1-4} puede ser opcionalmente enlazado a la porción $-CH_2-CH_2-$ para formar un grupo ciclopropane-1,1-diil o dos átomos de carbono adyacentes del grupo alcanediil C_{1-4} pueden ser opcionalmente enlazados a la porción $-CH_2-CH_2-CH_2-$ para formar un grupo ciclopentano-1,2-diil;

R^{3b} es un anillo carbocíclico o heterocíclico seleccionado entre fenil, piridil, 1-loxipiridil,

piridonil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, pirazolil, isotiazolil, tiazolil, isoxazolil, pirido-oxazinonil y dihidrobenzoxazinil, cada uno siendo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13b};

R^{4b} es halógeno;

R^{5b} se selecciona entre halógeno; hidroxi; C_{1-2}alquilo; C_{1-2}alcoxi; difluorometoxi; trifluorometoxi;

R^{8b} se selecciona entre hidroxi y $C(=O)NHR^{11b}$; siempre que cuando R^{8b} sea hidroxi, existan por lo menos dos átomos de carbono en línea entre el grupo hidroxi y el átomo de nitrógeno al cual se anexa X^b;

R^{11b} se selecciona entre hidrógeno y amino-C_{2-4} alquilo; y

R^{13b} se selecciona entre halógeno, ciano; hidroxi, C_{1-4} alquilo, oxo, C_{1-4}alcoxi, hidroxi-C_{1-4} alquilo, C_{1-4}aciloxi-C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilosulfanil, amino, mono-C_{1-4} alquilamino, di-C_{1-4} alquilamino, pirazolil, C_{1-4} alcoxicarbonilpirazolil, hidroxi-C_{1-4} alquilo-pirazolil, carboxi y, carbamoil.

1.218 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.217 caracterizado porque:

R^{1b} se selecciona entre C_{1-4} alquilo y ciclopropil;

X^b es un grupo alcanediil C_{1-5} caracterizado porque un átomo de carbono del grupo alcanediil C_{1-4} puede ser opcionalmente enlazado a la porción $-CH_2-CH_2-$ para

formar un grupo ciclopropane-1,1-diil;

R^{3b} es un anillo carbocíclico o heterocíclico seleccionado entre fenil, piridil, 1-loxipiridil, piridonil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, pirazolil, isotiazolil, tiazolil, isoxazolil y pirido-oxazinonil, siendo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13b}; y

R^{13b} se selecciona entre halógeno, ciano; hidroxi, C_{1-4} alquilo, oxo, C_{1-4}alcoxi, hidroxi-C_{1-4} alquilo, C_{1-4}aciloxi-C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilosulfanil, amino, mono-C_{1-4} alquilamino, di-C_{1-4} alquilamino, pirazolil, C_{1-4} alcoxicarbonilpirazolil, hidroxi-C_{1-4} alquilo-pirazolil, carboxi y, carbamoil.

1.219 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.217 o Modalidad 1.218, caracterizado porque:

R^{1b} se selecciona entre etil y ciclopropil;

R^{2b} se selecciona entre hidrógeno y un grupo X^b-R^{8b};

X^b es un grupo alcanediil C_{1-5}, que puede ser opcionalmente sustituido con flúor, caracterizado porque un átomo de carbono del grupo alcanediil C_{1-4} puede ser opcionalmente enlazado a la porción $-CH_2-CH_2-$ para formar un grupo ciclopropano-1,1-diil;

R^{3b} es un anillo carbocíclico o heterocíclico seleccionado entre fenil, piridil, 1-loxipiridil,

piridonil, pirazinil, pirimidinil, isotiazolil, tiazolil, isoxazolil, dihidrobenzoxazinil y pirido-oxazinonil, cada uno siendo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13b};

R^{4b} es flúor;

R^{5b} se selecciona entre flúor; cloro; hidroxi; metil; y metoxi;

R^{8b} se selecciona entre hidroxi y $C(=O)NHR^{11b}$; siempre que cuando R^{8b} sea hidroxi, existan por lo menos dos átomos de carbono en línea entre el grupo hidroxi y el átomo de nitrógeno al cual X^b está adherido;

R^{11b} se selecciona entre hidrógeno y aminoetil; y

R^{13b} se selecciona entre flúor, cloro, hidroxi, ciano; metil, metoxi, hidroximetil, acetoximetil, metisulfanil, amino, metilamino, dimetilamino, pirazolil, etoxicarbonil-pirazolil, hidroximetil-pirazolil, carboxi y carbamoil.

1.220 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.219 caracterizado porque R^{3b} es un anillo carbocíclico o heterocíclico seleccionado entre fenil, piridil, 1-loxipiridil, piridonil, pirazinil, pirimidinil, isotiazolil, tiazolil, isoxazolil, benzoxazinil y pirido-oxazinonil, siendo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13b}.

1.221 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad

1.219 o Modalidad 220 caracterizado porque R^{1b} es etil.

1.222 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.219 o Modalidad 1.220 caracterizado porque R^{1b} es etil en el cual todos los cinco átomos de hidrógeno son isótopos ^2H (deuterio) (i.e. R^{1b} es CD_2CD_3 donde D es deuterio).

1.223 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.219 o Modalidad 1.220 caracterizado porque R^{1b} es ciclopropil.

1.224 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.217 a 1.223 caracterizado porque R^{5b} es cloro.

1.225 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.217 a 1.224 caracterizado porque R^{2b} es hidrógeno.

1.226 Un compuesto de acuerdo una de las Modalidades 1.217 a 1.225 caracterizado porque R^{2b} es un grupo X^b-R^{8b}.

1.227 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.226 caracterizado porque R^{8b} es $C(=O)NHR^{11b}$; donde R^{11b} se selecciona entre hidrógeno, 2-hidroxietil y 2-aminoetil.

1.228 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.227 caracterizado porque R^{8b} es $C(=O)NHR^{11b}$; donde R^{11b} se selecciona entre hidrógeno y 2-aminoetil.

1.229 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.227 caracterizado porque R^{8b} es $C(=O)NH_2$.

1.230 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad

1.227 caracterizado porque R^{8b} es $C(=O)NH(CH_2)_2NH_2$.

1.231 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.227 caracterizado porque R^{8b} es $C(=O)NH(CH_2)_2OH$.

1.232 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.217 to 1.231 caracterizado porque hay 0, 1 o 2 sustituyentes R^{13b} en el anillo carbocíclico o heterocíclico.

1.233 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.217 a 1.232 caracterizado porque R^{3b} se selecciona entre aminopiridil, fenil, hidroxifenil, difluorofenil, cianofenil, piridil, metoxipiridil, cloropiridil, carboxipiridil, fluorofenil, pirimidinil, isotiazolil, tiazolil, metilisoxazolil, 1-loxipiridil, carboxifenil, cianopiridil, aminopirazinil, metilaminopirazinil, metilaminopiridil, dimetilaminopiridil, pirazolil-piridil, aminocarbonilpiridil, aminocarbonilfenil, piridonil, etoxicarbonilpirazolil-piridil, hidroximetilpirazolil-piridil, acetoximetilfenil, hidroximetilfenil, metilsulfanilpirimidinil, pirazolil, pirido[3,2b][1,4]oxazinonil, aminopiridazinil, amino-cianofenil, cloropiridazinil y metoxi-cianofenil.

1.234 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.217 a 1.232 caracterizado porque R^{3b} se selecciona entre aminopiridil, fenil, hidroxifenil,

difluorofenil, cianofenil, piridil, metoxipiridil, cloropiridil, carboxipiridil, fluorofenil, pirimidinil, isotiazolil, tiazolil, metilisoxazolil, 1-loxipiridil, carboxifenil, cianopiridil, aminopirazinil, metilaminopirazinil, metilaminopiridil, dimetilaminopiridil, pirazolil-piridil, aminocarbonilpiridil, aminocarbonilfenil, piridonil, etoxicarbonilpirazolil-piridil, hidroximetilpirazolil-piridil, acetoximetilfenil, hidroximetilfenil, metilsulfanilpirimidinil, pirazolil, pirido[3,2b][1,4]oxazinonil, aminopiridazinil, amino-cianofenil, cloropiridazinil, metoxi-cianofenil, amino-clorofenil, amino-tolil, benzoxazinil, dihidrobenzoxazinonil y amino-metilpiridil.

1.235 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.233 caracterizado porque R^{3b} se selecciona entre 6-amino-3-piridil; 5-amino-3-piridil; 5-amino-2-piridil; 2-amino-4-piridil; fenil; 3,4-difluorofenil; 3-cianofenil; 4-cianofenil; 2-piridil; 3-piridil; 4-piridil; isotiazolil-5-il; 5-metoxipiridin-3-il; 6-cloropiridin-3-il; 6-carboxipiridin-3-il; 3-fluorofenil; 4-fluorofenil; pirimidin-4-il; pirimidin-5-il; isotiazol-5-il; tiazol-2-il; 5-metilisoxazol-3-il; 1-loxipiridin-3-il; 1-loxipiridin-4-il; 3-carboxifenil; 4-carboxifenil; 6-cianopiridin-3-il; 5-aminopirazin-2-il; 5-

metilaminopirazin-2-il; 6-metilaminopiridin-3-il; 6-dimetilaminopiridin-3-il; 6-(1H)-pirazol-1-il)-piridin-3-il; 6-aminocarbonilpiridin-3-il; 4-aminocarbonilfenil; 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il; 6-[4-etoxicarbonil-1H-pirazol-1-il]-piridin-3-il; 6-[4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il]-piridin-3-il; 4-acetoximetilfenil; 3-hidroximetilfenil; 4-hidroximetilfenil; 2-metilsulfanilpirimidin-5-il; 1H-pirazol-4-il; 2H,3H,4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-on-6-il; 3-hidroxifenil; 4-hidroxifenil; 6-aminopiridazin-3-il; 4-amino-3-cianofenil; 6-cloropiridazin-3-il y 3-ciano-4-metoxifenil.

1.236 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.234 caracterizado porque R^{3b} se selecciona entre 6-amino-3-piridil; 5-amino-3-piridil; 5-amino-2-piridil; 5-amino-4-metil-2-piridil; 2-amino-4-piridil; fenil; 3,4-difluorofenil; 3-cianofenil; 4-cianofenil; 2-piridil; 3-piridil; 4-piridil; isotiazolil-5-il; 5-metoxipiridin-3-il; 6-cloropiridin-3-il; 6-carboxipiridin-3-il; 3-fluorofenil; 4-fluorofenil; pirimidin-4-il; pirimidin-5-il; isotiazol-5-il; tiazol-2-il; 5-metilisoxazol-3-il; 1-loxipiridin-3-il; 1-loxipiridin-4-il; 3-carboxifenil; 4-carboxifenil; 6-cianopiridin-3-il; 5-cianopiridin-2-il; 5-aminopirazin-2-il; 5-metilaminopirazin-2-il; 6-metilaminopiridin-3-il; 6-dimetilaminopiridin-3-il; 6-(1H)-pirazol-1-il)-piridin-3-il; 6-aminocarbonilpiridin-3-il; 4-aminocarbonilfenil; 6-

oxo-1,6-dihidropiridin-3-il; 6-[4-etoxicarbonil-1H-pirazol-1-il]-piridin-3-il; 6-[4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il]-piridin-3-il; 4-acetoximetilfenil; 3-hidroximetilfenil; 4-hidroximetilfenil; 2-metilsulfanilpirimidin-5-il; 1H-pirazol-4-il; 2H,3H,4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-on-6-il; 3-hidroxifenil; 4-hidroxifenil; 6-aminopiridazin-3-il; 4-amino-3-cianofenil; 6-cloropiridazin-3-il, 3-ciano-4-metoxifenil, 4-ciano-3-metoxifenil, 4-amino-3-clorofenil, 4-amino-3-metilfenil, benzoxazinil, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il y amino-metilpiridil.

1.237 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.233 caracterizado porque R^{3b} se selecciona entre aminopiridil, fenil, hidroxifenil, difluorofenil, cianofenil, piridil, fluorofenil, pirimidinil, isotiazolil, metilisoxazolil, 1-loxipiridil, carboxifenil, cianopiridil, aminopirazinil, dimetilaminopiridil, pirazolil-piridil, aminocarbonilfenil, piridonil, hidroximetilpirazolil-piridil, hidroximetilfenil, hidroxifenil, aminopiridazinil, amino-cianofenil, cloropiridazinil y metoxi-cianofenil.

1.238 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.234 caracterizado porque R^{3b} se selecciona entre aminopiridil, fenil, hidroxifenil, difluorofenil, cianofenil, piridil, fluorofenil, pirimidinil, isotiazolil, metilisoxazolil, 1-loxipiridil, carboxifenil, cianopiridil,

aminopirazinil, dimetilaminopiridil, pirazolil-piridil, aminocarbonilfenil, piridonil, hidroximetilpirazolil-piridil, hidroximetilfenil, hidroxifenil, aminopiridazinil, amino-cianofenil, cloropiridazinil, metoxi-cianofenil, amino-metilpiridil, amino-clorofenil, amino-metilfenil, 3,4-dihidrobenzoxazinil, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il, dihidro-benzoxazinil y amino-metilpiridil

1.239 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.234 caracterizado porque R^{3b} se selecciona entre 6-amino-3-piridil; 5-amino-3-piridil; 5-amino-2-piridil; 2-amino-4-piridil; fenil; 3,4-difluorofenil; 3-cianofenil; 4-cianofenil; 2-piridil; 3-piridil; 4-piridil; isotiazolil-5-il; 3-fluorofenil; 4-fluorofenil; pirimidin-4-il, isotiazol-5-il; 5-metilisoxazol-3-il; 1-loxipiridin-3-il; 1-loxipiridin-4-il; 3-carboxifenil; 4-carboxifenil; 6-cianopiridin-3-il; 5-aminopirazin-2-il; 5-metilaminopirazin-2-il; 6-dimetilaminopiridin-3-il; 6-(1H)-pirazol-1-il)-piridin-3-il; 4-aminocarbonilfenil; 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il; 6-[4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il]-piridin-3-il; 3-hidroximetilfenil; 4-hidroximetilfenil; 3-hidroxifenil; 4-hidroxifenil; 6-aminopiridazin-3-il; 4-amino-3-cianofenil; 6-cloropiridazin-3-il y 3-ciano-4-metoxifenil.

1.240 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.234 caracterizado porque R^{3b} se selecciona entre 6-amino-

3-piridil; 5-amino-3-piridil; 5-amino-2-piridil; 2-amino-4-piridil; fenil; 3,4-difluorofenil; 3-cianofenil; 4-cianofenil; 2-piridil; 3-piridil; 4-piridil; isotiazolil-5-il; 3-fluorofenil; 4-fluorofenil; pirimidin-4-il, isotiazol-5-il; 5-metilisoxazol-3-il; 1-loxipiridin-3-il; 1-loxipiridin-4-il; 3-carboxifenil; 4-carboxifenil; 6-cianopiridin-3-il; 5-aminopirazin-2-il; 5-metilaminopirazin-2-il; 6-dimetilaminopiridin-3-il; 6-(1H)-pirazol-1-il)-piridin-3-il; 4-aminocarbonilfenil; 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il; 6-[4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il]-piridin-3-il; 3-hidroximetilfenil; 4-hidroximetilfenil; 3-hidroxifenil; 4-hidroxifenil; 6-aminopiridazin-3-il; 4-amino-3-cianofenil; 6-cloropiridazin-3-il, 3-ciano-4-metoxifenil, 5-amino-4-metil-2-piridil; 5-cianopiridin-2-il; 4-ciano-3-metoxifenil, 4-amino-3-clorofenil, 4-amino-3-metilfenil, benzoxazinil, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il y amino-metilpiridil.

1.241 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.233 caracterizado porque R^{3b} se selecciona entre aminopiridil, fenil, difluorofenil, cianofenil, piridil, metoxipiridil, cloropiridil, carboxipiridil, carboxifenil, fluorofenil, pirimidinil, isotiazolil, tiazolil, metilisoxazolil, 1-loxipiridil, cianopiridil, aminopirazinil, metilaminopiridil, metilaminopirazinil,

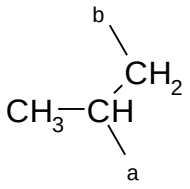
dimetilaminopiridil, pirazolil-piridil, aminocarbonilpiridil, piridonil, etoxicarbonilpirazolil-piridil, hidroximetilpirazolil-piridil, acetoximetilfenil, hidroximetilfenil, metilsulfanilpirimidinil, pirazolil y pirido[3,2b][1,4]oxazinonil.

1.242 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.241 caracterizado porque R^{3b} se selecciona entre 6-amino-3-piridil; 5-amino-3-piridil; 5-amino-2-piridil; 2-amino-4-piridil; fenil; 3,4-difluorofenil; 3-cianofenil; 4-cianofenil; 2-piridil; 3-piridil; 4-piridil; isotiazolil-5-il; 5-metoxipiridin-3-il; 6-cloropiridin-3-il; 6-carboxipiridin-3-il; 3-fluorofenil; 4-fluorofenil; pirimidin-4-il; pirimidin-5-il; isotiazol-5-il; tiazol-2-il; 5-metilisoxazol-3-il; 1-loxipiridin-3-il; 1-loxipiridin-4-il; 6-cianopiridin-3-il; 5-aminopirazin-2-il; 5-metilaminopirazin-2-il; 6-metilaminopiridin-3-il; 6-dimetilaminopiridin-3-il; 6-(1H)-pirazol-1-il)-piridin-3-il; 6-aminocarbonilpiridin-3-il; 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il; 6-[4-etoxicarbonil-1H-pirazol-1-il]-piridin-3-il; 6-[4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il]-piridin-3-il; 4-acetoximetilfenil; 3-carboxifenil; 3-hidroximetilfenil; 4-hidroximetilfenil; 2-metilsulfanilpirimidin-5-il; 1H-pirazol-4-il y 2H,3H,4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-on-6-il.

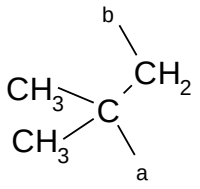
1.243 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.234 caracterizado porque R^{3b} se selecciona entre 6-amino-

3-piridil; 5-amino-3-piridil; 5-amino-2-piridil; 2-amino-4-piridil; fenil; 3,4-difluorofenil; 3-cianofenil; 4-cianofenil; 2-piridil; 3-piridil; 4-piridil; isotiazolil-5-il; 5-metoxipiridin-3-il; 6-cloropiridin-3-il; 6-carboxipiridin-3-il; 3-fluorofenil; 4-fluorofenil; pirimidin-4-il; pirimidin-5-il; isotiazol-5-il; tiazol-2-il; 5-metilisoxazol-3-il; 1-loxipiridin-3-il; 1-loxipiridin-4-il; 6-cianopiridin-3-il; 5-aminopirazin-2-il; 5-metilaminopirazin-2-il; 6-metilaminopiridin-3-il; 6-dimetilaminopiridin-3-il; 6-(1H)-pirazol-1-il)-piridin-3-il; 6-aminocarbonilpiridin-3-il; 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il; 6-[4-etoxicarbonil-1H-pirazol-1-il]-piridin-3-il; 6-[4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il]-piridin-3-il; 4-acetoximetilfenil; 3-carboxifenil; 3-hidroximetilfenil; 4-hidroximetilfenil; 2-metilsulfanilpirimidin-5-il; 1H-pirazol-4-il, 2H,3H,4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-on-6-il, 5-amino-4-metil-2-piridil; 5-cianopiridin-2-il; 4-ciano-3-metoxifenil, 4-amino-3-clorofenil, 4-amino-3-metilfenil, benzoxazinil, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il y amino-metilpiridil.

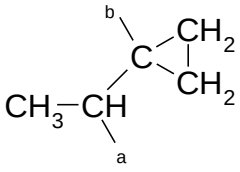
1.244 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.217 to 1.224 y 1.226 a 1.243 caracterizado porque X^b se selecciona entre los grupos A a la M y R.



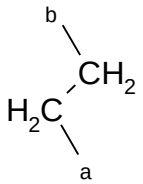
A



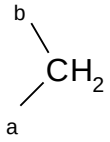
B



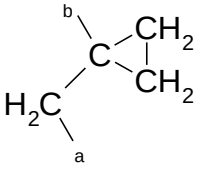
C



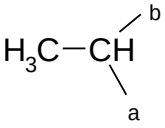
D



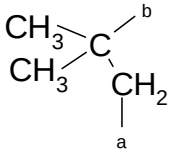
E



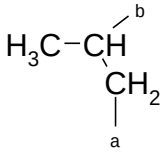
F



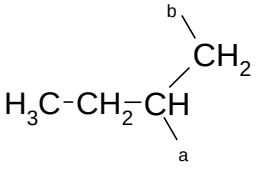
G



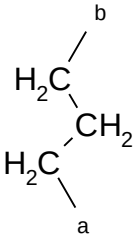
H



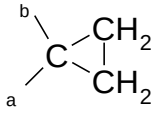
I



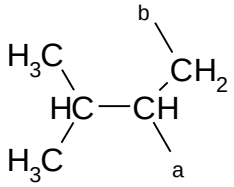
J



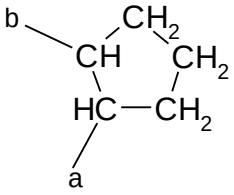
K



L



M

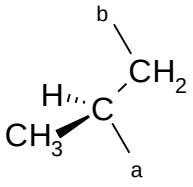


R

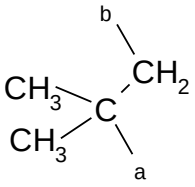
1.244A Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.244 caracterizado porque X^b se selecciona entre los grupos A to M.

1.245 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.217 a 1.224 y 1.226 to 1.243 caracterizado porque X^b se selecciona entre los grupos AA, B, AC, D, E,

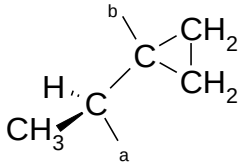
F, AG, H, AI, J, K, L, M, N, O, P, Q y S siguientes.



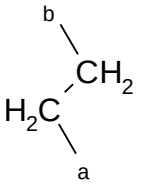
AA



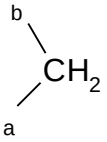
B



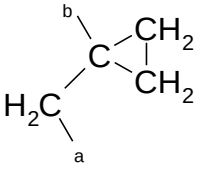
AC



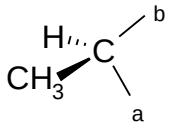
D



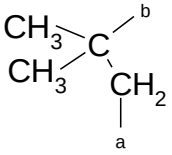
E



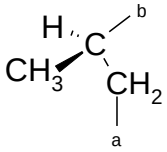
F



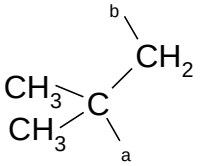
AG



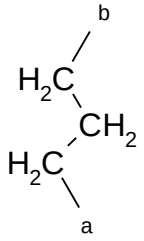
H



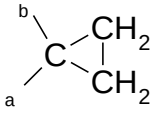
AI



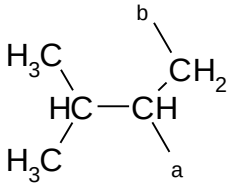
J



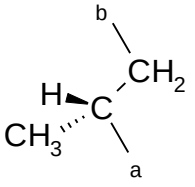
K



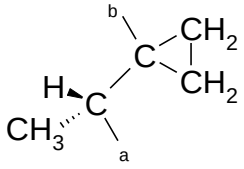
L



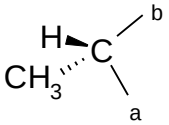
M



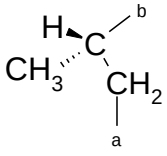
N



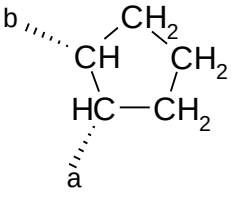
O



P



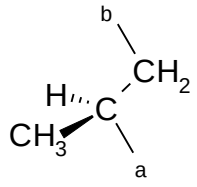
Q



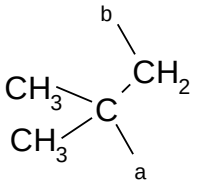
S

1.246 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.245 caracterizado porque X^b se selecciona entre los grupos AA, B, AC, D, E, F, AG, H, AI, J, K, L, M, N, O, P y Q.

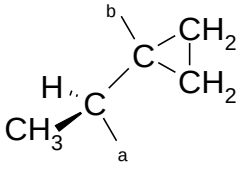
1.247 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.217 a 1.224 y 1.226 a 1.243 caracterizado porque X^b se selecciona entre los grupos AA, B, AC, D, E, F, AG, H, AI, J, K, L y M siguientes.



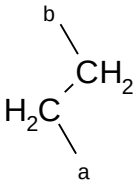
AA



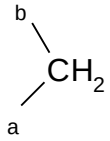
B



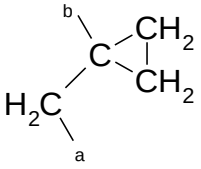
AC



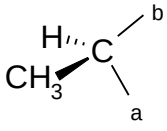
D



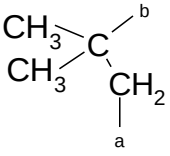
E



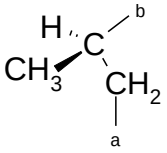
F



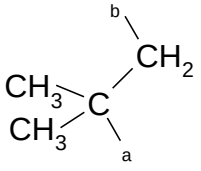
AG



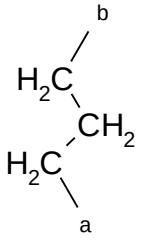
H



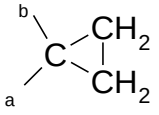
AI



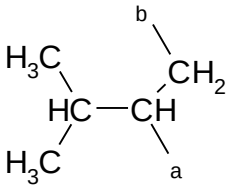
J



K



L



M

1.248 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.247 caracterizado porque X^b es un grupo AA o B.

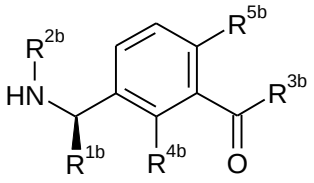
1.249 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.247 caracterizado porque X^b es un grupo AA, B o D.

1.250 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.249 caracterizado porque X^b es un grupo AA.

1.251 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.249 caracterizado porque X^b es un grupo B.

1.252 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.249 caracterizado porque X^b es un grupo D.

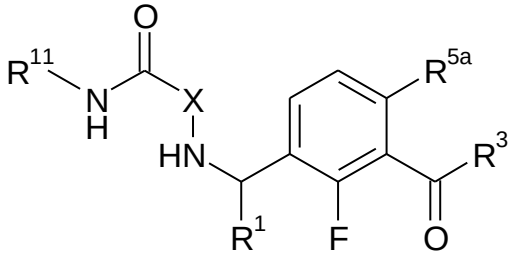
1.253Un compuesto de la fórmula (7):



(7)

o una sal, N-óxido, tautómero o estereoisómero de estos, caracterizado porque R^{1b}, R^{2b}, R^{3b}, R^{4b} y R^{5b} son los que se definen en cualquiera de las Modalidades 1.217 a 1.252.

1.254 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1 con la fórmula (8):



(8)

o una sal, N-óxido, tautómero o estereoisómero de estos,

caracterizado porque:

R^{11} se selecciona entre hidrógeno, amino-C_{2-4}alquilo e hidroxi-C_{2-4}alquilo;

X se selecciona entre $-(CH_2)_p-$, $(CH_2)_q-CH(Alk)-(CH_2)_r-$, $-CH(Alk)-W-$, $-(CH_2)_r-C(CH_3)_2-(CH_2)_r-$ y $-(CH_2)_t-W-(CH_2)_u-$, donde W es un grupo ciclopropano-1,1-diil o grupo ciclopentano-1,2-diil; cada Alk es seleccionado de forma independiente entre metil, etil e isopropil; p es 1, 2 o 3; q es 0 o 1; r es 0 o 1; t es 0 o 1 y u es 0 o 1; siempre y cuando el número total de átomos de carbono contenidos en X, excluyendo dos átomos de carbono of cualquier grupo ciclopropano-1,1-diil o grupo ciclopentano-1,2-diil presente, no exceda de 8;

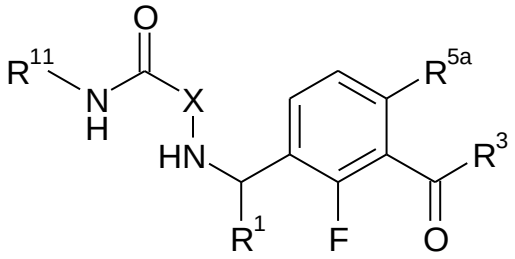
R^1 se selecciona entre etil, propil, ciclopropil, ciclopropilmetil y prop-2-en-1-il;

R^{5a} se selecciona entre flúor, cloro, metil y metoxi;

R^3 se selecciona entre fenil, piridil, pirazinil, pirimidinil, isoxazolil, isotiazolil, pirazolil, 3,4-dihidro-pirido-oxazine y 3,4-dihidrobenzoxazine, cada uno siendo no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^{13}; y

R^{13} se selecciona entre halógeno, ciano, hidroxi, C_{1-4}alcoxi, C_{1-4} alquilo, hidroxi-C_{1-4} alquilo, amino, mono-C_{1-4} alquilamino, di-C_{1-4} alquilamino, oxo, óxido, pirazolil, hidroxi- C_{1-4} alquilo-pirazolil, carboxi y carbamoil.

1.254A Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1 con la fórmula (8A):



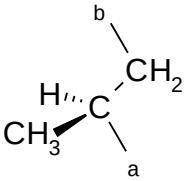
(8A)

o una sal, N-óxido, tautómero o estereoisómero de estos,

caracterizado porque:

R^{11} se selecciona entre hidrógeno y 2-aminoetil;

X es un grupo:



R^1 se selecciona entre etil, propil, ciclopropil,

ciclopropilmetil, 2-metilpropil y prop-2-en-1-il;

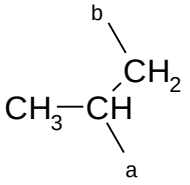
R^{5a} es cloro; y

R^3 se selecciona entre 6-amino-3-piridil; 5-amino-2-piridil; 4-cianofenil; 5-aminopirazin-2-il; 6-dimetilaminopiridin-3-il; 4-hidroximetilfenil; 4-amino-3-clorofenil; 4-amino-3-metilfenil; y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il.

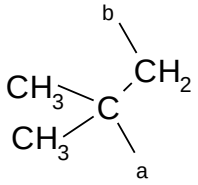
1.255 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.254 caracterizado porque R^{11} se selecciona entre hidrógeno, 2-aminoetil y 2-hidroxietil.

1.256 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.255 caracterizado porque R^{11} es hidrógeno.

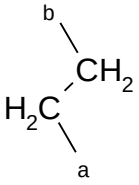
1.257 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.254 to 1.256 caracterizado porque X se selecciona entre los grupos A, B y D siguientes:



A

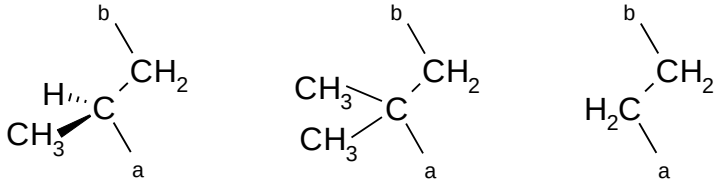


B



D

1.258 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.257 caracterizado porque X se selecciona entre grupos AA, B y D siguientes:

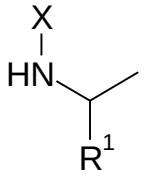


AA B D

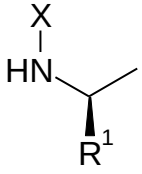
1.259 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.258 caracterizado porque X s un grupo AA.

1.260 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.254 a 1.259 caracterizado porque R^1 es etil o ciclopropil.

1.261 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.254 a 1.260 caracterizado porque la porción:



tiene la configuración:



1.262 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.254 to 1.261 caracterizado porque R^{5a} es cloro.

1.263 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.254 to 1.262 caracterizado porque R^3 es fenil

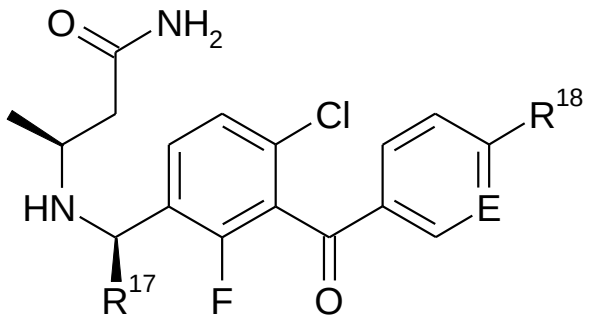
o piridil, siendo cada uno no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^{13}.

1.264 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.254 to 1.263 caracterizado porque 0, 1 o 2 sustituyentes R^{13} están presentes y, cuando están presentes, son seleccionados entre cloro, flúor, ciano, hidroxi, metoxi, metil, hidroximetil, amino, metilamino, dimetilamino, oxo, óxido, pirazolil, hidroximetilpirazolil, carboxi y carbamoil.

1.265 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.264 caracterizado porque 0, 1 o 2 sustituyentes R^{13} están presentes y, cuando están presentes, son seleccionados entre cloro, flúor, ciano, hidroxi, metoxi, metil, hidroximetil, amino, metilamino, dimetilamino, hidroximetilpirazolil, pirazolil y carbamoil.

1.266 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.265 caracterizado porque 0, 1 o 2 sustituyentes R^{13} están presentes y, cuando están presentes, are seleccionados entre cloro, flúor, ciano, hidroxi, metil, hidroximetil y amino.

1.267 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.254 con la fórmula (9):



(9)

o una sal, N-óxido, tautómero o estereoisómero de estos,

caracterizado porque R^{17} se selecciona entre etil y ciclopropil; R^{18} se selecciona entre amino y hidroximetil; E es N o C-R^{19}; y R^{19} se selecciona entre hidrógeno, metil y cloro.

1.267A Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.267 caracterizado porque E es N y R^{18} es amino.

1.267B Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1 el cual se selecciona entre:

(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]-amino}butanamida;

(3S)-3-{[(R)-{4-cloro-3-[(4-cianofenil)-carbonil]-2-fluorofenil}(ciclo-propil)metil]amino}-butanamida;

(3S)-3-{[(1R)-1-(4-cloro-3-{[6-(dimetilamino)piridin-3-il]carbonil}-2-fluorofenil)propil]-amino}butanamida;

(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(5-aminopirazin-2-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]-amino}butanamida;

(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(5-aminopiridin-2-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}-butanamida;

(3S)-3-{[(R)-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(ciclo-propil)metil]amino}-butanamida;

(3S)-3-{[(1R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-{[4-(hidroximetil)-fenil]carbonil}fenil)propil]amino}-butanamida;

(3S)-3-{[(R)-{3-[(5-aminopirazin-2-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(ciclo-propil)metil]amino}-butanamida;

(3S)-3-{[(R)-{3-[(5-aminopiridin-2-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(ciclopropil)metil]-amino}butanamida;

(3S)-N-(2-aminoetil)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}butanamida;

(3S)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)carbonil]fenil}propil]amino}butanamida;

(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}but-3-en-1-

il]amino}butanamida;

(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}butil]amino}-butanamida;

(3S)-3-{[(R)-{3-[(4-amino-3-clorofenil)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(ciclopropil)-metil]amino}butanamida;

(3S)-3-{[(R)-{3-[(4-amino-3-metilfenil)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}-(ciclopropil)-metil]-amino}butanamida;

(3S)-3-{[(R)-(4-cloro-2-fluoro-3-{[4-(hidroxil-metil)fenil]-carbonil}fenil)(ciclo-propil)-metil]amino}-butanamida;

(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(2,2,3,3,3-deutero)propil]amino}butanamida;

(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(4-amino-3-metilfenil)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(2,2,3,3,3-deutero)propil]amino}butanamida;

(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}-3-metilbutil]amino}butanamida;

(3S)-3-{[(R)-{4-cloro-2-fluoro-3-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)carbonil]fenil}(ciclopropil)metil]amino}butanamida;

(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}-2-

ciclopropiletil]amino}butanamida; y

(3S)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)carbonil]fenil}(2,2,3,3,3-pentadeuteril)propil]amino}butanamida;

y sales de estos.

1.267C Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1 el cual se selecciona entre:

5-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)-piridin-2-amina;

5-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)-pirazin-2-amina;

6-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)-piridin-3-amina;

4-({3-[(R)-amino(ciclopropil)metil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)benzonitrile;

5-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)-N,N-dimetilpiridin-2-amina;

5-({3-[(R)-amino(ciclopropil)metil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)piridin-2-amina;

[4-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)fenil]metanol;

5-({3-[(R)-amino(ciclopropil)metil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)pirazin-2-amina;

7-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-one;

6-({3-[(R)-amino(ciclopropil)metil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)piridin-3-amina;

5-({3-[(1R)-1-aminobutil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)piridin-2-amina;

5-({3-[(1R)-1-aminobut-3-en-1-il]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)piridin-2-amina;

[4-({3-[(R)-amino(ciclopropil)metil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)fenil]metanol;

7-({3-[(1R)-1-amino(2,2,3,3,3-deutero)propil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-uno;

(4-amino-3-cloro-fenil)-[3-((R)-amino-ciclopropil-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-metanona;

[3-((R)-amino-ciclopropil-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-(4-amino-3-metil-fenil)-metanona;

4-amino-3-metil-fenil)-[3-((R)-(1-amino-(2,2,3,3,3-deutero)propil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-metanona;

y sales de estos.

1.268 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1 el cual se selecciona entre:

(3S)-3-{[(1R)-1-(3-benzoil-4-cloro-2-fluorofenil)propil]amino}butanamida;

(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]-

amino}butanamida; y

(3S)-3-{[(R)-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(ciclopropil)-metil]amino}butanamida;

(3*S*)-3-{[(*R*)-{3-[(4-amino-3-clorofenil)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}-(ciclopropil)metil]amino}butanamida;

(3*S*)-3-{[(*R*)-{3-[(4-amino-3-metilfenil)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}-(ciclopropil)metil]amino}butanamida;

(3*S*)-3-{[(*R*)-(4-cloro-2-fluoro-3-{[4-(hidroximetil)fenil]carbonil}-fenil)-(ciclopropil)metil]amino}butanamida;

y sales de estos.

1.269 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.268 el cual es (3*S*)-3-{[(1*R*)-1-(3-benzoil-4-cloro-2-fluorofenil)propil]amino}butanamida; o una sal de estos.

1.270 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.268 el cual es (3*S*)-3-{[(1*R*)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]-amino}butanamida; o una sal de estos.

1.271 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.268 el cual es (3*S*)-3-{[(*R*)-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(ciclopropil)-metil]amino}-butanamida; o una sal de estos.

1.272 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.268 el cual es (3*S*)-3-{[(*R*)-{3-[(4-amino-3-

clorofenil)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}-(ciclopropil)metil]-amino}butanamida; o una sal de estos.

1.273 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.268 el cual es (3*S*)-3-{[(*R*)-{3-[(4-amino-3-metilfenil)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}-(ciclopropil)metil]-amino}butanamida; o una sal de estos.

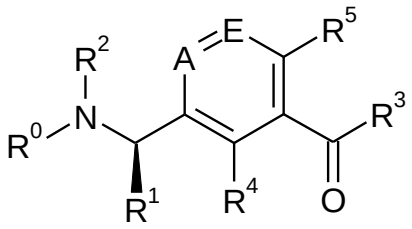
1.274 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.268 que es (3*S*)-3-{[(*R*)-(4-cloro-2-fluoro-3-{[4-(hidroximetil)fenil]carbonil}-fenil)-(ciclopropil)metil]amino}-butanamida; o una sal de estos.

1.275 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1 y cualquiera de las Modalidades 1.2 to 1.274 que son dependientes de la Modalidad 1.1, caracterizado porque R^5 es diferente a trifluorometoxi.

1.276 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.1 y cualquiera de las Modalidades 1.2 to 1.275 que son dependientes de la Modalidad 1.1, caracterizado porque R^5 es diferente a difluorometoxi.

1.277 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.1 a 173 el cual es diferente a 5-({3-[(1R)-1-aminopropil]-2-fluoro-6-(trifluorometoxi)fenil}carbonil)-piridin-2-amina.

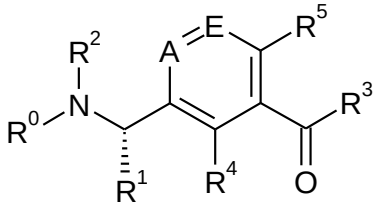
1.278 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.0A con la forma isomérica (1a):



(1a)

o una sal, N-óxido o tautómero de estos, caracterizado porque A, E, R^0, R^1, $R^{1'}$, R^2, R^3, R^4 y R^5 son los que se definen en la Modalidad 1.0A y cualquiera de las Modalidades 1.2 a 1.210 que son dependientes de la Modalidad 1.0A.

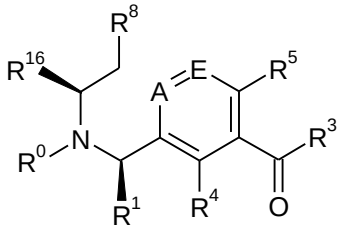
1.279 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.0A que tiene la forma isomérica (1b):



(1b)

o una sal, N-óxido o tautómero de estos, caracterizado porque A, E, R^0, R^1, $R^{1'}$, R^2, R^3, R^4 y R^5 son los que se definen en la Modalidad 1.0A y cualquiera de las Modalidades 1.2 a 1.210 que son dependientes de la Modalidad 1.0A.

1.280Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.278 con la fórmula (2):



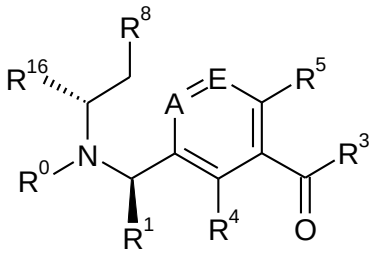
(2)

o una sal, N-óxido o tautómero de estos, caracterizado porque:

R^{16} se selecciona entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo; y

A, E, R^0, R^1, $R^{1'}$, R^3, R^4, R^5 y R^8 son los que se definen Modalidad 1.0A y cualquiera de las Modalidades 1.2 to 1.210 que son dependientes de la Modalidad 1.0A.

1.281Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.278 con la fórmula (3):



(3)

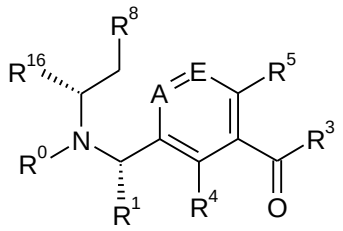
o una sal, N-óxido o tautómero de estos, caracterizado porque:

R^{16} se selecciona entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo; y

A, E, R^0, R^1, $R^{1'}$, R^3, R^4, R^5 y R^8 son los que se definen en la Modalidad 1.0A y cualquiera de las

Modalidades 1.2 a 1.210 que son dependientes de la Modalidad 1.0A.

1.282 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.279 con la fórmula (4):



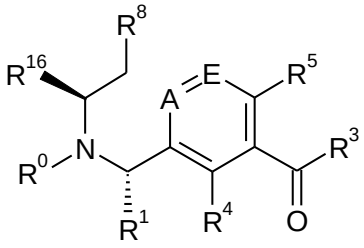
(4)

o una sal, N-óxido o tautómero de estos, caracterizado porque:

R^{16} se selecciona entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo; y

A, E, R^0, R^1, $R^{1'}$, R^3, R^4, R^5 y R^8 son los que se definen en la Modalidad 1.0A y cualquiera de las Modalidades 1.2 to 1.210 que son dependientes de la Modalidad 1.0A.

1.283 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.279 que tiene la fórmula (5):



(5)

o una sal, N-óxido o tautómero de estos,

caracterizado porque:

R^{16} se selecciona entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo; y

A, E, R^0, R^1, $R^{1'}$, R^3, R^4, R^5 y R^8 son los que se definen en la Modalidad 1.0A y cualquiera de las Modalidades 1.2 to 1.210 que son dependientes de la Modalidad 1.0A.

1.284 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 to 1.283 caracterizado porque, cuando R^8 es C (=O) $NR^{10}R^{11}$, R^{11} es diferente al grupo tetrahidrofurano sustituido o un grupo 2-imidazoline no sustituido.

1.285 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.284 caracterizado porque dicho compuesto no contiene más de dos anillos aromáticos de seis miembros.

1.286 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.285 siempre y cuando dicho compuesto no contenga un grupo 2-imidazolina.

1.287 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.286 siempre y cuando R^3 sea diferente al grupo 4-pirazolil sustituido o no sustituido o ciclohexenona sustituida o no sustituida.

1.288 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.287 siempre y cuando R^3 no comprenda un grupo ácido carboxílico o tetrazol.

1.289 Un compuesto conforme a una de las

Modalidades 1.0 a 1.288 siempre y cuando R^2 sea hidrógeno, entonces (i) R^1 no contiene un grupo hidroxi; y/o (ii) R^1 no contiene un átomo de sulfuro.

1.290 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.289 siempre y cuando (i) R^1 no contenga un grupo hidroxi; y/o (ii) R^1 no contenga un átomo de sulfuro.

1.291 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.290 siempre y cuando R^3 sea diferente al grupo pirimidina-2,4-diona sustituido o no sustituido.

1.292 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.291 siempre y cuando R^3 sea diferente al grupo pirrol que contiene sustituyentes amino, carbamoil y opcionalmente fenil sustituido.

1.293 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.292 siempre y cuando R^3 no contenga un grupo tiofeno con un sustituyente ácido carboxílico.

1.294 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.293 con un peso molecular de hasta 1000.

1.295 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.294 con un peso molecular de menos de 750.

1.296 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.295 con un peso molecular de menos de 700.

1.297 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad

1.296 con un peso molecular de menos de 650.

1.298 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.297 con un peso molecular de menos de 600 o menos de 550.

1.299 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.298 con un peso molecular de menos de 525, por ejemplo, 500 o menos.

1.300 Un compuesto seleccionado entre los compuestos base de cualquiera de los Ejemplos 1 a 59 (Tabla 1) y Ejemplos 81 a 222 (Tabla 2).

1.301 Un compuesto seleccionado entre los compuestos base de cualquiera de los Ejemplos 1 a 80 (Tabla 1) y Ejemplos 81 a 280 (Tabla 2).

1.302 Un compuesto seleccionado entre los compuestos base de cualquiera de los Ejemplos 60 a 80 (Tabla 1) y Ejemplos 223 a 280 (Tabla 2).

1.302A Un compuesto seleccionado entre los compuestos base de cualquiera de los Ejemplos 81, 129, 136, 138, 149, 154, 186, 194, 237, 240, 247, 256, 258, 261, 262, 263, 265, 268, 269, 270, 278 y 280, y sales de estos.

1.303 Un compuesto seleccionado entre los compuestos base de cualquiera de los Ejemplos 281 a 307 (Tabla 2)

Definiciones

En esta solicitud, aplican las siguientes definiciones, a menos que se indique lo contrario.

Las referencias a la fórmula (0) incluyen la fórmula (1) y cualquier otro subconjunto de la fórmula (0) a menos que el contexto indique lo contrario.

El término "tratamiento" conforme a su uso en la presente solicitud en relación con las infecciones por Virus de la Hepatitis C se usa en general para describir cualquier forma de intervención en donde el compuesto se administra a un sujeto que sufre de, o está en riesgo de sufrir de, o potencialmente en riesgo de sufrir una infección por VHC. Por tanto, el término tratamiento cubre el tratamiento preventivo (profiláctico) (e.g. cuando puede haber riesgo de infección pero no se ha detectado una infección real) y el tratamiento en el que un sujeto se ha infectado con el VHC. Cuando un sujeto (e.g. un sujeto humano) se ha infectado, el tratamiento puede constar del control de la infección o la eliminación de ésta.

El término "sujeto" como se usa en la presente solicitud se puede referir a un sujeto humano o un sujeto no humano. En una modalidad preferente, el sujeto es un sujeto humano. Cuando el sujeto no es humano, puede ser por ejemplo otra especie de mamífero o una especie aviar. La especie mamífera puede ser, por ejemplo, un animal doméstico como un perro o un gato, o animales de granja como ganado, cerdos, borregos, caballos y cabras. Así, los compuestos de la invención se pueden usar en medicina

humana o veterinaria.

Conforme a su uso en la presente, el término "combinación", conforme a su aplicación a dos o más compuestos y/o agentes (también llamados aquí los *componentes*), trata de definir el material en el cual están asociados dos o más compuestos/agentes. Los términos "combinado" y "combinar" en este contexto deben interpretarse en consecuencia.

La asociación de dos o más compuestos/agentes en una combinación puede ser física o no física. Ejemplos de compuestos/agentes combinados físicamente asociados incluyen:

- composiciones (e.g. formulaciones unitarias) que comprenden dos o más compuestos/agentes en mezcla (por ejemplo dentro de la misma dosis unitaria);
- composiciones que comprenden material en el cual los dos o más compuestos/agentes son vinculados química/fisicoquímicamente (por ejemplo por vinculación cruzada, aglomeración molecular o unión a una porción de vehículo común);
- composiciones que comprenden material en el cual dos o más compuestos/agentes son co-empacados de forma química/fisicoquímica (por ejemplo, desechados o dentro de medios lípidos, partículas

(e.g. micro- o nanopartículas) o gotitas de emulsión);

- kits farmacéuticos, paquetes farmacéuticos o paquetes para pacientes en los que dos o más compuestos/agentes son co-empacados o co-presentados (e.g. como parte de una variedad de dosis por unidad);

Ejemplos de compuestos/agentes no físicos combinados asociados incluyen:

- material (e.g. una formulación no unitaria) que comprende por lo menos uno de los dos o más compuestos/agentes junto con las instrucciones para la asociación extemporánea de por lo menos un compuesto para formar una asociación física de dos o más compuestos/agentes;
- material (e.g. una formulación no-unitaria) que comprende por lo menos uno de dos o más compuestos/agentes junto con instrucciones para la terapia de combinación con dos o más compuestos/agentes;
- material que comprende por lo menos uno de dos o más compuestos/agentes junto con instrucciones para administración a la población de pacientes en la cual los otros dos o más compuestos/agentes han sido (o están siendo) administrados;

- material que comprende por lo menos uno de dos o más compuestos/agentes en una cantidad o en una forma que se adapte específicamente para su uso combinada con otros dos o más compuestos/agentes.

Conforme a su uso en esta solicitud, el término "terapia combinada" intenta definir terapias que comprenden el uso de una combinación de dos o más compuestos/agentes (conforme a lo antes definido). Así, las referencias a "terapia combinada", "combinaciones" y el uso de compuestos/agentes "combinados" en esta solicitud se pueden referir a compuestos/agentes que son administrados como parte del mismo régimen tratamiento general. Como tal, la posología de cada uno de los dos o más compuestos/agentes puede diferir: cada uno puede ser administrado al mismo tiempo o en diferentes momentos. Por lo tanto, se podrá apreciar que los compuestos/agentes de la combinación pueden ser administrados en secuencia (e.g. antes o después) o de forma simultánea, ya sea en la misma formulación farmacéutica (i.e. juntos), o en diferentes formulaciones farmacéuticas (i.e. por separado). La administración simultánea en la misma formulación involucraría la administración de una formulación unitaria considerando que la administración simultánea en diferentes formulaciones farmacéuticas involucraría formulaciones no unitarias. Las posologías de dos o más compuestos/agentes

en una terapia combinada también pueden diferir con respeto a la vía de administración.

Conforme a su uso en esta solicitud, el término "kit farmacéutico" define una variedad de una o más dosis unitarias de una composición farmacéutica junto con medios de dosificación (e.g. dispositivo de medición) y/o medio de suministro (e.g. inhalador o jeringa), opcionalmente todo lo contenido en un paquete externo común. En kits farmacéuticos que comprenden una combinación de dos o más compuestos/agentes, los compuestos/agentes individuales pueden ser formulaciones unitarias o no unitarias. La dosis por unidad puede estar contenida en un *blister* pack. El kit farmacéutico puede comprender de forma adicional instrucciones para su uso.

Conforme a su uso en la presente solicitud, el término "paquete farmacéutico" define una variedad de una o más dosis por unidad de una composición farmacéutica, opcionalmente contenida en un paquete externo común. En paquetes farmacéuticos que constan de una combinación de dos o más compuestos/agentes, los compuestos/agentes individuales pueden ser formulaciones unitarias o no unitarias. La dosis unitaria puede estar contenida dentro de un *blister* pack. El paquete farmacéutico puede opcionalmente contener además las instrucciones de uso.

Conforme a su uso en la presente solicitud, el

término "paquete para paciente" define un paquete, prescrito a un paciente, que contiene composiciones farmacéuticas para todo el curso del tratamiento. Los paquetes para pacientes normalmente contienen uno o más *blister* pack(s). Los paquetes para pacientes tienen una ventaja sobre las prescripciones tradicionales, donde un farmacéutico divide el suministro de un paciente de un suministro farmacéutico a partir de un suministro a granel, en ese el paciente siempre tiene acceso al prospecto contenido en el paquete para el paciente, el cual normalmente falta en las prescripciones del paciente. La inclusión de un prospecto ha demostrado mejorar el cumplimiento de las instrucciones del médico por parte del paciente.

El término "grupo hidrocarburo acíclico" (como en "grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico" o "grupo hidrocarburo C_{1-6} acíclico" o "grupo hidrocarburo C_{1-5} acíclico") se refiere a un grupo no cíclico que consiste en átomos de carbón e hidrógeno. El grupo hidrocarburo puede saturarse por completo o contener uno o más enlaces dobles carbono-carbono, o enlaces triples carbono-carbono, o mezclas de enlaces dobles y triples. El grupo hidrocarburo puede ser un grupo de cadena recta o cadena ramificada.

Ejemplos de grupos hidrocarburo C_{1-8} acíclicos son los grupos alquilo, alquenil y alquinil.

En cada caso cuando aparece el término "grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico" en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.303, un subconjunto de los grupos hidrocarburos C_{1-8} acíclicos consiste en grupos alquilo C_{1-8}, alquenil C_{2-8} y alquinil C_{2-8}. Un subconjunto específico de los grupos hidrocarburo C_{1-8} acíclicos consiste en grupos alquilo C_{1-8}.

En cada caso cuando aparece el término "grupo hidrocarburo C_{1-6} acíclico" en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.303, un subconjunto de los grupos hidrocarburo C_{1-6} acíclico consiste en los grupos alquilo C_{1-6}, alquenil C_{2-6} y alquinil C_{2-6}. Un subconjunto específico de grupos hidrocarburo C_{1-6} acíclicos consiste en grupos alquilo C_{1-6}.

En cada caso cuando aparece el término "grupo hidrocarburo C_{1-5} acíclico" en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.303, un subconjunto de grupos hidrocarburo C_{1-5} acíclicos consiste en grupos alquilo C_{1-5}, alquenil C_{2-5} y alquinil C_{2-5}. Un subconjunto específico de grupos hidrocarburo C_{1-5} acíclicos consiste en grupos alquilo C_{1-5}.

Un subconjunto adicional de grupos hidrocarburo C_{1-8} acíclicos o grupos hidrocarburo C_{1-6} acíclicos o grupos hidrocarburo C_{1-5} acíclicos consiste en grupos alquilo C_{1-4}, alquenil C_{2-4} y alquinil C_{2-4}. Un subconjunto específico consiste en los grupos alquilo C_{1-4}.

En cada una de las Modalidades 1.1 a 1.303, los subconjuntos preferentes de los grupos hidrocarburo C_{1-8}

acíclicos o grupos hidrocarburo C_{1-6} acíclicos o grupos hidrocarburo C_{1-5} acíclicos son los grupos alquilo C_{1-8}, o los grupos alquilo C_{1-6}, o grupos alquilo C_{1-5} o grupos alquilo C_{1-4}. Un subconjunto específico de los grupos alquilo consiste en metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil y *tert*-butil. Otro subconjunto específico de grupos alquilo consiste en los grupos metil, etil e isopropil.

El término "grupo alquilo no ramificado (cadena recta)" se refiere a un grupo alquilo con la fórmula $-(CH_2)_n-H$ donde n es un entero. En el caso del grupo alquilo C_{1-6}, n es un entero de 1 a 6. Cuando se indica, el grupo alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes definidos. En un grupo alquilo sustituido, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un sustituyente definido.

El término "alcanediil" como en "alcanediil C_{1-8}" se usa en sentido convencional conforme a la recomendación de la International Union Pure and Applied Chemistry (IUPAC) y quiere decir un radical divalente que se deriva formalmente removiendo dos átomos de hidrógeno de un alcano. Así el grupo $-CH_2-CH_2-CH_2-$, que se deriva formalmente eliminando dos átomos de hidrógeno de las posiciones 1 y 3 de propano, es un grupo propano-1-3-diil. Del mismo modo, el grupo $-CH(CH_3)-$, que formalmente se

deriva eliminando dos átomos de hidrógeno de la posición 1 de un grupo etil, es un grupo etano-1,1-diil.

Las referencias a los grupos "carbocíclico" y "heterocíclico" conforme a su uso en la presente solicitud incluyen, a menos que el contexto indique lo contrario, los sistemas de anillos aromático y no aromático. Así, por ejemplo, el término "grupos carbocíclico y heterocíclico" incluye dentro de su alcance a los sistemas de anillos heterocíclicos y carbocíclicos completa y parcialmente saturados y no saturados, aromáticos y no aromáticos.

Los grupos carbocíclico y heterocíclico pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden contener, por ejemplo 3 a 10 miembros de anillos.

Ejemplos de grupos monocíclicos son los grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7, y 8 miembros de anillos, más común de 3 a 7, y preferentemente de 5 o 6 miembros de anillos.

Ejemplos de grupos bicíclicos son los que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros de anillos, y de forma más común 9 o 10 miembros de anillos.

Los grupos carbocíclico o heterocíclico pueden ser grupos aril o heteroaril con 5 a 10 miembros de anillos. El término "aril" conforme a su uso en la presente solicitud se refiere a un grupo carbocíclico con carácter aromático y el término "heteroaril" se usa en la

presente para denotar un grupo heterocíclico con carácter aromático. Los términos "aril" y "heteroaril" abarcan los sistemas de anillos policíclicos (e.g. bicíclicos) caracterizados porque uno o más anillos son no aromáticos, siempre que por lo menos un anillo sea aromático. En tales sistemas policíclicos, el grupo puede estar adherido por el anillo aromático, o por el anillo no aromático. Los grupos aril o heteroaril pueden ser grupos monocíclicos o bicíclicos y pueden ser sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes conforme a la definición que se proporciona en la presente.

El grupo heteroaril puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco o seis miembros o una estructura bicíclica formada a partir de anillos fusionados de cinco y seis miembros o dos anillos fusionados de seis miembros o, como otro ejemplo más, dos anillos fusionados de cinco miembros. Cada anillo puede contener hasta cuatro heteroátomos normalmente seleccionados entre nitrógeno, sulfuro y oxígeno. Normalmente el anillo heteroaril contiene hasta 4 heteroátomos, de forma más común hasta 3 heteroátomos, de forma más común hasta 2, por ejemplo un heteroátomo individual.

En una la Modalidad, el anillo heteroaril contiene por lo menos un átomo de nitrógeno de un anillo.

Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroaril

pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o los esencialmente no básicos como en el caso de un indol o nitrógeno pirrólico. En general el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroaril, incluyendo cualquiera de los sustituyentes del grupo amino del anillo, serán menos de cinco.

Ejemplos de grupos heteroaril de cinco miembros incluyen de manera enunciativa pero no limitativa los grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazan, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol.

Ejemplos de grupos heteroaril de seis miembros incluyen de manera enunciativa pero no limitativa piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina.

Un grupo heteroaril bicíclico puede ser, por ejemplo, un grupo seleccionado entre:

Ejemplos de grupos heteroaril son grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a diez miembros de anillos, y de forma más común de cinco a diez miembros de anillos. El grupo heteroaril puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco o seis miembros o una estructura bicíclica formada con anillos fusionados de cinco y seis miembros o dos anillos fusionados de seis miembros o, como otro ejemplo, dos anillos fusionados de cinco miembros. Cada anillo puede contener hasta cerca de

cuatro heteroátomos normalmente seleccionados entre nitrógeno, sulfuro y oxígeno. Normalmente el anillo heteroaril contiene hasta 4 heteroátomos, de forma más común hasta 3 heteroátomos, de forma más común hasta 2, por ejemplo un heteroátomo individual. En una la Modalidad, el anillo heteroaril contiene por lo menos un átomo de nitrógeno de un anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroaril pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un indol o nitrógeno pirrólico. En general el número de átomos básicos de nitrógeno presentes en el grupo heteroaril, incluyendo cualquier sustituyente de grupos amino del anillo, es de menos de cinco.

Ejemplos de grupos heteroaril de cinco miembros incluyen de manera enunciativa pero no limitativa los grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazan, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol.

Ejemplos de grupos heteroaril de seis miembros incluyen de manera enunciativa pero no limitativa piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina.

Un grupo heteroaril bicíclico puede ser, por ejemplo, un grupo seleccionado entre:

a) un anillo de benceno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene heteroátomos con 1, 2 o 3

anillos;

b) un anillo de piridina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene heteroátomos de 1, 2 o 3 anillos;

c) un anillo de pirimidina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene heteroátomos de 1 o 2 anillos;

d) un anillo de pirrol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene heteroátomos de 1, 2 o 3 anillos;

e) un anillo de pirazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene heteroátomos de 1 o 2 anillos;

f) un anillo de pirazina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene heteroátomos de 1 o 2 anillos;

g) un anillo de imidazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene heteroátomos de 1 o 2 anillos;

h) un anillo de oxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene heteroátomos de 1 o 2 anillos;

i) un anillo de isoxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene heteroátomos de 1 o 2 anillos;

j) un anillo de tiazol fusionado a un anillo de

5 o 6 miembros que contiene heteroátomos de 1 o 2 anillos;

k) un anillo de isotiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene heteroátomos de 1 o 2 anillos;

l) un anillo de tiofeno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene heteroátomos de 1, 2 o 3 anillos;

m) un anillo de furano fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene heteroátomos de 1, 2 o 3 anillos;

n) un anillo de ciclohexil fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene heteroátomos de 1, 2 o 3 anillos; y

o) un anillo de ciclopentil fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene heteroátomos de 1, 2 o 3 anillos.

Ejemplos específicos de grupos heteroaril bicíclicos contienen un anillo de cinco miembros fusionado a otro anillo de cinco miembros incluyendo de manera enunciativa pero no limitativa imidazotiazol (e.g. imidazo[2,1-b]tiazol) e imidazoimidazol (e.g. imidazo[1,2-a]imidazol).

Ejemplos específicos de grupos heteroaril bicíclicos contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyendo de manera

enunciativa pero no limitativa los grupos benzfurano, benztiofeno, benzimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, benzisoxazol, benztiazol, benzisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, indolizina, indolina, isoindolina, purina (e.g., adenina, guanina), indazol, pirazolopirimidina (e.g. pirazolo[1,5-a]pirimidina), triazolopirimidina (e.g. [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina), benzodioxol y pirazolopiridina (e.g. pirazolo[1,5-a]piridina).

Ejemplos específicos de grupos heteroaril que contienen dos anillos fusionados de seis miembros incluyen de manera enunciativa pero no limitativa los grupos quinolina, isoquinolina, cromo, tiocromo, cromeno, isocromeno, croman, isocroman, benzodioxan, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, ftalazina, naftiridina y pteridina.

Ejemplos de grupos policíclicos aril y heteroaril que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen tetrahidronaftaleno, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, dihidrobenzotieno, dihidrobenzofurano, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano, indolina e indano.

Ejemplos de grupos aril carbocíclicos incluyen los grupos fenil, naftil, indenil, y tetrahidronaftil.

Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos heterocíclicos con 3 a 12 miembros de

anillos, normalmente de 4 a 12 miembros de anillos, y de forma más común de 5 a 10 miembros de anillos. Estos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo, y normalmente tienen de 1 a 5 heteroátomos miembros del anillo (de forma más normal 1,2,3 o 4 heteroátomos miembros del anillo) normalmente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y sulfuro.

Cuando el sulfuro está presente, puede, cuando la naturaleza de los grupos y átomos adyacentes lo permita, existir como –S-, -S(O)- o $-S(O)_2-$.

Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos incluyen grupo heterocíclicos monocíclicos de 5, 6 y 7 miembros. Ejemplos específicos incluyen morfolina, piperidina (e.g. 1-piperidinil, 2-piperidinil, 3-piperidinil y 4-piperidinil), pirridolina (e.g. 1-pirrolidinil, 2-pirrolidinil y 3-pirrolidinil), pirrolidona, pirano (2H-pirano o 4H-pirano), dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dioxano, tetrahidropirano (e.g. 4-tetrahidro piranil), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina, y N-alquilo piperazinas como N-metil piperazina. Otros ejemplos incluyen tiomorfolina y su S-óxido y S, S-dióxido (específicamente tiomorfolina). Aun otros ejemplos incluyen

azetidina, piperidona, piperazona, y N-alquilo piperidinas como N-metil piperidina.

Ejemplos de grupos carbocíclicos no aromáticos incluyen grupos cicloalcanos como ciclohexil y ciclopentil, cicloalquenil como ciclopentenil, ciclohexenil, cicloheptenil y ciclooctenil, así como ciclohexadienil, ciclooctatetraeno, tetrahidronaftenil y decalinil.

Otros ejemplos de grupos cíclicos no aromáticos incluyen puenteados como los bicicloalcanos y azabicicloalcanos aunque estos sistemas de anillos puenteados generalmente son de menor preferencia. Los "sistemas de anillos puenteados" quieren decir sistemas de anillos en los cuales dos anillos comparten más de dos átomos, ver por ejemplo *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ª Edición, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992. Ejemplos de sistemas de anillos puenteados incluyen biciclo[2.2.1]heptano, aza-biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, aza-biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.1]octano y aza-biciclo[3.2.1]octano. Un ejemplo específico de un sistema de anillos puenteado es el grupo 1-aza-biciclo[2.2.2]octan-3-il.

El término "sustituyente N-vinculado" conforme a su uso en la presente solicitud se refiere a un sustituyente con un átomo de nitrógeno como un grupo amino, metilamino, metilamino, pirrolidinil o morfolinil que se

anexa a través del átomo de nitrógeno.

El término "alcanoilo" conforme a su uso en la presente solicitud se refiere al residuo acil de un ácido alcanóico. Ejemplos de grupos C_{1-4} alcanoilo son formil, acetil, propanoil y butanoil.

El término "grupo heterocíclico no aromático con un total de 4 a 7 miembros de anillos de los cuales 1 o 2 son átomos de nitrógeno y los otros son átomos de carbono" (e.g. conforme a la definición de $NR_{10}R_{11}$ anterior) se refiere tanto a los grupos completamente saturados y parcialmente no saturados, pero normalmente los grupos están completamente saturados; i.e. no contienen enlaces múltiples carbono-carbono o carbono-nitrógeno. Ejemplos de los grupos heterocíclicos no aromáticos son los grupos azetidina, pirridolina, piperidina, azepina, piperazina, imidazolina, pirazolina y pirazolidina.

Sales y bases libres

Muchos compuestos de la fórmula (0) y la fórmula (1) pueden existir en forma de sales, por ejemplo sales de adición de ácidos o, en ciertos casos sales de bases orgánicas e inorgánicas como sales de carboxilato, sulfonato y fosfato. Todas estas sales se encuentran dentro del alcance de esta invención, y las referencias a los compuestos de la fórmula (0) y la fórmula (1) incluyen las formas salinas de los compuestos.

Las sales normalmente son sales de adición de ácido.

De forma alterna, los compuestos pueden existir en la forma base libre.

En consecuencia, la invención también proporciona las siguientes Modalidades 1.304 a 1.306:

1.304 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.303 el cual está en forma de sal.

1.304A Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.303 el cual está en forma de una base libre.

1.305 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.304 caracterizado porque la sal es una sal con adición de ácidos.

1.306 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.304 o Modalidad 1.305 caracterizado porque la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

Las sales de la presente invención se pueden sintetizar del compuesto original que contiene una porción básica o acídica por métodos químicos convencionales como los métodos descritos en *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002. Generalmente, esas sales se pueden preparar reaccionando el ácido libre o las formas bases de

estos compuestos con la base adecuada o ácido en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente se usan medios no acuosos como éter, etil acetato, etanol, isopropanol, o acetonitrilo.

Las sales con adición de ácidos (como se definen en la Modalidad 1.305) se pueden formar con una amplia variedad de ácidos, ambos inorgánicos y orgánicos. Ejemplos de sales con adición de ácidos que recaen en la Modalidad 1.305 incluyen (Modalidad 1.307): mono- o di-sales formadas con ácidos seleccionados entre el grupo que consiste en ácidos acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (e.g. L-ascórbico), L-aspártico, bencenosulfónico, benzóico, 4-acetamidobenzóico, butanóico, (+) camfórico, camfor-sulfónico, (+)-(1*S*)-camfor-10-sulfónico, cáprico, capróico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (e.g. D-glucurónico), glutámico (e.g. L-glutámico), α-oxoglutárico, glicólico, hipúrico, ácidos hidrohálicos (e.g. hidrobrómico, hidroclórico, hidriódico), isetiónico, láctico (e.g. (+)-L-láctico, (±)-DL-láctico), lactobiónico, maléico, málico, (-)-L-málico, malónico, (±)-DL-mandélico, metanosulfónico, naftaleno-2-sulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidroxi-2-naftóico,

nicotínico, nítrico, oléico, orótico, oxálico, palmítico, pamóico, fosfórico, propiónico, pirúvico, L-piroglutámico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiociánico, *p*-toluenosulfónico, undecilénico y valérico, así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio de cationes, y son opcionalmente seleccionados entre ácido O-acetil-mandélico (e.g ácido (+)-O-acetil-L-mandélico).

Un grupo específico de sales (Modalidad 1.308) consiste en sales formadas a partir de ácidos acético, aspártico (e.g. L-aspártico), hidroclórico, hidriódico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maléico, málico, isetiónico, fumárico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, metanosulfónico (mesilato), etanosulfónico, naftalenosulfónico, valérico, acético, propanóico, butanóico, malónico, glucurónico y lactobiónico. Una sal específica es la sal de hidrocloruro.

Otro grupo específico de sales (Modalidad 1.309) consiste en las sales de ácido hidroclórico, sulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, láctico (e.g. L-láctico), tartárico (e.g. L-tartárico), cítrico, aspártico (e.g. L-aspártico), salicílico, mandélico y O-acetilmandélico (e.g. (+)-O-acetil-L-mandélico.

En otra modalidad (Modalidad 1.309A), se proporciona un ácido mandélico ácido o sal de ácido

fumárico de un compuesto de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.303.

Si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (e.g., -COOH puede ser $-COO^-$), entonces una sal puede estar formada con bases orgánicas o inorgánicas, generando un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, de manera enunciativa pero no limitativa, iones metálicos alcalinos como Li^+, Na^+ y K^+, cationes metálicos alcalino térreos como Ca^{2+} y Mg^{2+}, y otros cationes como Al^{3+} o Zn^+. Ejemplos of cationes orgánicos adecuados incluyen, de manera enunciativa pero no limitativa, ion de amonio (i.e., NH_4^+) y iones sustituidos de amonio (e.g., NH_3R^+, $NH_2R_2^+$, NHR_3^+, NR_4^+). Ejemplos de algunos iones sustituidos de amonio adecuados son los que se derivan de: metilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, diciclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilenediamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, benzilamina, fenilbenzilamina, colina, meglumina, y trometamina, así como aminoácidos, como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario común es $N(CH_3)_4^+$.

Donde los compuestos de la fórmula (0) contienen una función amina, estos pueden formar sales de amonio cuaternarias, por ejemplo por reacción con un agente alquilante conforme a métodos bien conocidos para la

persona calificada. Estos compuestos cuaternarios de amonio se encuentran dentro del alcance de la fórmula (0).

Los compuestos de la invención pueden existir como mono- o di-sales dependiendo del pKa del ácido del cual se forma la sal.

Las formas Salinas de los compuestos de la invención normalmente son sales farmacéuticamente aceptables, ejemplos de estas sales farmacéuticamente aceptables se exponen en Berge *et al*., 1977, "Farmacéuticamente aceptable Salts," *J. Pharm. Sci.,* Vol. 66, pp. 1-19. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables también pueden prepararse como formas intermedias que pueden después convertirse en sales farmacéuticamente aceptables. Estas formas de sales que no son farmacéuticamente aceptables, y pueden ser útiles, por ejemplo, en la purificación o separación de los compuestos de la invención, también forman parte de la invención.

En una la Modalidad de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una solución (e.g. una solución acuosa) que contiene un compuesto de la fórmula (0) y subgrupos y ejemplos de estos se describen en la presente en forma de una sal en una concentración de más de 10 mg/ml, normalmente mayor a 15 mg/ml y preferentemente mayor a 20 mg/ml.

N-óxidos

Los N-óxidos se pueden formar mediante el tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidizante como el peróxido de hidrógeno o per-ácido (e.g. un ácido perloxicarboxílico), ver por ejemplo Albini, A.; Pietra, S. Heterocíclico N-óxidos; CRC Press:Boca Raton, FL, 1991, pp31. De forma más específica, los N-óxidos se pueden formar por el procedimiento de L. W. Deady (*Syn. Comm*. 1977, 7, 509-514) en el cual el compuesto amina reacciona con ácido *m*-cloroperloxibenzóico (MCPBA), por ejemplo, en un solvente inerte como el diclorometano.

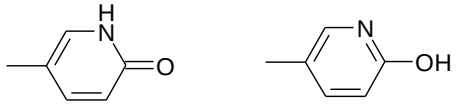
En consecuencia, la invención también proporciona:

1.310 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.309 que está en forma de un N-óxido.

Tautómeros

Los compuestos de la invención pueden existir en cierto número de diferentes formas tautoméricas y las referencias a los compuestos de la fórmula (0) y sus sales y N-óxidos conforme a lo que se define en las Modalidades 1.0 a 1.310 incluyen todas estas formas.

Por ejemplo, cuando R^3 es un grupo piridina sustituido con hidroxi como se muestra a continuación, el sistema de anillos puede mostrar tautomerismo entre los tautómeros A y B.



A B

Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en una de varias formas tautoméricas y únicamente una se describe o muestra de forma específica, todos los otros son de cualquier forma incluidos en las Modalidades 1.0 a 1.310.

En consecuencia, en la otra Modalidad (Modalidad 1.311), la invención proporciona un tautómero de un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.310.

Estereoisómeros

Los estereoisómeros son moléculas isoméricas que tienen la misma fórmula molecular y secuencia de los átomos enlazados pero que difieren únicamente en tres orientaciones dimensionales de sus átomos en el espacio.

Los estereoisómeros pueden ser, por ejemplo, isómeros geométricos o isómeros ópticos.

Isómeros Geométricos

Con isómeros geométricos, el isomerismo se debe a las diferentes orientaciones de un átomo o grupo sobre un enlace doble, como en *cis* y *trans* (*Z* y *E)* isomerismo sobre un enlace doble carbono-carbono, o *cis y trans* isómeros sobre un enlace amida, o *sin y anti* isomerismo sobre un enlace doble de nitrógeno de carbono (e.g. en una oxima), o el isomerismo rotativo sobre un enlace donde la rotación es restringida, o *cis y trans* isomerismo sobre un anillo como el anillo cicloalcano.

En consecuencia, en otra Modalidad (Modalidad 1.312), la invención proporciona un isómero geométrico de un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.311.

Isómeros Ópticos

Cuando los compuestos de la fórmula contienen uno o más centros quirales, y puede existir en forma de dos o más isómeros ópticos, las referencias a los compuestos incluyen todas las formas isoméricas de estos (e.g. enantiómeros, epímeros y diaestereoisómeros), ya sea como isómeros ópticos individuales, o mezclas (e.g. mezclas racémicas) o dos o más isómeros ópticos, a menos que el contexto indique lo contrario.

En consecuencia, en otra Modalidad (Modalidad 1.313) la invención proporciona una forma isomérica óptica de un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.312.

Los isómeros ópticos se pueden caracterizar e identificar por su actividad óptica (i.e. como + y − isómeros, o *d y l* isómeros) o se pueden caracterizar en términos de su estereoquímica absoluta usando la nomenclatura "R y S" desarrollada por Cahn, Ingold y Prelog, ver *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4ª Edición, John Wiley & Sons, New York, 1992, pp 109-114, y ver también Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415.

Los isómeros ópticos se pueden separar con varias técnicas incluyendo la cromatografía quiral (cromatografía en soporte quiral) y estas técnicas son bien conocidas para la persona especializada.

Como alternativa de la cromatografía quiral, los isómeros ópticos se pueden separar formando sales diaestereoisómericas con ácidos quirales como el ácido (+)-tartárico, ácido (-)-piroglutámico, ácido (-)-di-toluoil-L-tartárico, ácido (+)-di-toluoil-L-tartárico, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-mandélico ácido (-)-málico, y ácido (-)-camforsulfónico, ácido (-)-camforsulfónico, (-)-N-acetil-L-leucina, (-)-N-BOC-fenilalanina, ácido (+)-deloxicólico, ácido (-)-quinic, ácido (+)-camfórico, ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico, ácido (+)-dibenzoil-L-tartárico, (-)-N-BOC-alanina, ácido (-)-tartárico, (-)-2,3,4,6-diisopropilideno-2-ketoglucónico, ácido L-(+)-citramálico, ácido (+)-S-acetilmandélico, ácido (-)-L-acetilglutámico, ácido (+)-L-lácico, (+)-BOC-isoleucina, ácido (-)-D-isoascórbico, (-)-N-(p-toluenesulfonil)-L-fenilalanina, (+)-N-acetil-L-fenilalanina, (+)-N-acetil-L-tirosina,(-)-N-acetil-L-prolina, (-)-N-BOC-L-triptofan, ácido (-)-Abiético separando los diaestereoisómeros por cristalización preferencial, y después desasociando las sales para obtener un enantiómero individual de base libre.

Cuando los compuestos de la invención existen

como dos o más formas isoméricas, un enantiómero en un par de enantiómeros puede mostrar ventajas sobre el otro enantiómero, por ejemplo, en términos de actividad biológica. Así, en ciertas circunstancias, se puede desear usar como agente terapéutico únicamente un par de enantiómeros, o únicamente uno de una pluralidad de diaestereoisómeros.

En consecuencia, en otra Modalidad (Modalidad 1.314), la invención proporciona composiciones que contienen un compuesto de acuerdo a cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.312 donde tienen uno o más centros quirales, caracterizado porque por lo menos 55% (e.g. por lo menos 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95%) del compuesto de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.312 está presente como un sólo isómero óptico (e.g. enantiómero o diaestereoisómero).

En una modalidad general (Modalidad 1.315), 99% o más (e.g. casi toda) la cantidad total del compuesto (o compuesto para uso) de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.312 está presente como un isómero óptico individual.

Por ejemplo, en una Modalidad (Modalidad 1.316) el compuesto está presente como un enantiómero individual.

En otra la Modalidad (Modalidad 1.317), el compuesto está presente como un diaestereoisómero individual.

La invención también proporciona mezclas de isómeros ópticos, que pueden ser racémicas o no racémicas. Así, la invención proporciona:

Modalidad 1.318 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.313 en forma de una mezcla racémica de isómeros ópticos.

Modalidad 1.319: Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.313 en forma de una mezcla no racémica de isómeros ópticos.

Isótopos

Los compuestos de la invención como se definen en cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.319 pueden contener uno o más sustituciones isotópicas, y una referencia a un elemento específico incluye dentro de su alcance a todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia al hidrógeno incluye dentro de su alcance ^{1}H, ^{2}H (D), y ^{3}H (T). Del mismo modo, las referencias a carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance respectivamente ^{12}C, ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O.

De forma análoga, una referencia a un grupo funcional específico también incluye dentro de su alcance variaciones isotópicas, a menos que el contexto indique lo contrario.

Por ejemplo, una referencia a un grupo alquilo como un grupo etil también cubre variaciones en las que uno

o más átomos de hidrógeno en el grupo están en forma de un deuterio o isótopo de tritio, e.g. como en un grupo etil en el cual todos los cinco átomos de hidrógeno se encuentran en forma isotópica de deuterio (un grupo perdeuteroetil).

Los isótopos pueden ser radioactivos o no radioactivos. En una Modalidad de la invención (Modalidad 1.320), el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.319 no contiene isótopos radioactivos. Estos compuestos se prefieren para uso terapéutico. En otra Modalidad (Modalidad 1.321), sin embargo, el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.319 pueden contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen estos radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnóstico.

Solvatos

Los compuestos de la fórmula (0) conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.321 puede formar solvatos.

Los solvatos preferidos son solvatos formados por la incorporación en la estructura en estado sólido (e.g. estructura de cristal) de los compuestos de la invención de las moléculas de un solvente no tóxico farmacéuticamente aceptable (referido a continuación como el solvente solvatante). Ejemplos de estos solventes incluyen agua, alcoholes (como etanol, isopropanol y butanol) y

dimetilsulfóxido. Los solvatos se pueden preparar recristalizando los compuestos de la invención con un solvente o mezcla de solventes que contienen el solvente solvatante. La formación o no de un solvato en determinado caso puede estar determinada al someter los cristales del compuesto a un análisis usando técnicas bien conocidas y estándar como el análisis termogravimétrico (TGE), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y cristalografía de rayos X.

Los solvatos pueden ser estoiquiométricos o no estoiquiométricos.

Los solvatos preferidos son hidratos y los ejemplos de hidratos incluyen hemihidratos, monohidratos y dihidratos.

En consecuencia, en otras Modalidades 1.322 y 1.323, la invención proporciona:

1.322 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.321 en forma de un solvato.

1.323 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 1.322 caracterizado porque el solvato es un hidrato.

Para una descripción más detallada sobre solvatos y los métodos usados para elaborarlos y distinguirlos, ver Bryn et al., Solid-State Chemistry of Drugs, Segunda Edición, publicado por SSCI, Inc of West Lafayette, IN, USA, 1999, ISBN 0-967-06710-3.

De forma alterna, además de existir como un hidrato, el compuesto de la invención puede ser anhidro. Por lo tanto, en otra Modalidad (Modalidad 1.324), la invención proporciona un compuesto conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.321 en una forma no solvatada e.g. forma de anhidro (por ejemplo una forma cristalina anhidro).

Formas cristalinas y amorfas

Los compuestos de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.324 pueden existir en un estado cristalino y no cristalino (e.g. amorfo).

El que un compuesto exista o no en un estado cristalino puede determinarse fácilmente con las técnicas estándar como la difracción de rayos X de muestras en polvo (XRPD por sus siglas en inglés).

Los cristales y otras estructuras de cristal se pueden identificar usando varias técnicas incluyendo cristalografía de rayos X de cristal sencillo, Difracción de rayos X de muestras en polvo (XRPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y espectroscopia infrarroja, e.g. Espectroscopia infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR). El comportamiento de los cristales en condiciones de humedad variante se pueden analizar por estudios de la técnica gravimétrica de absorción de vapor y también por XRPD.

La determinación de la estructura de cristal de un compuesto se puede realizar por cristalografía de rayos X, la cual se puede llevar a cabo conforme a métodos convencionales como los que se describen en el presente documento conforme a *Fundamentals of Crystallography*, C. Giacovazzo, H. L. Monaco, D. Viterbo, F. Scordari, G. Gilli, G. Zanotti and M. Catti, (International Union of Crystallography/Oxford University Press, 1992 ISBN 0-19-855578-4 (p/b), 0-19-85579-2 (h/b)). Esta técnica implica el análisis e interpretación de la difracción de rayos X de cristal sencillo.

En un sólido amorfo, la estructura tridimensional que normalmente existe en forma cristalina no existe y las posiciones de las moléculas relativas entre sí en forma amorfa son esenciales de forma aleatoria, ver por ejemplo Hancock *et al. J. Pharm. Sci.* (1997), 86, 1).

En consecuencia, en otras Modalidades, la invención proporciona:

1.325 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.324 en una forma cristalina.

1.326 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.324 que es:

(a) de 50% a 100% cristalino, y de forma más específica por lo menos 50% cristalino, o por lo menos 60% cristalino, o por lo menos 70% cristalino, o por lo menos

80% cristalino, o por lo menos 90% cristalino, o por lo menos 95% cristalino, o por lo menos 98% cristalino, o por lo menos 99% cristalino, o por lo menos 99.5% cristalino, o por lo menos 99.9% cristalino, por ejemplo 100% cristalino.

1.327 Un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.324 que está en forma amorfa.

Profármacos

Los compuestos de la fórmula (0) conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.327 se pueden presentar en forma de un pro-fármaco. Por "profármacos" se entiende, por ejemplo, cualquier compuesto que se convierta *in vivo* en un compuesto activo biológico de la fórmula (0), conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.327.

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (e.g., éster metabólicamente lábil fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster (-C(=O)OR) se adhiere para ceder el fármaco activo. Estos ésteres se pueden formar por esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos hidroxil presentes en el compuesto original con protección previa, cuando corresponda, a cualquiera de los otros grupos reactivos presentes en el compuesto original, seguida de la desprotección si se requiere.

Además, algunos profármacos se activan de forma enzimática para ceder el compuesto active, o un compuesto que, en el momento de otra reacción química, cede el compuesto activo (por ejemplo, como en ADEPT, GDEPT, LIDEPT, etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado glucósido, o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

En consecuencia, en otra Modalidad (Modalidad 1.328), la invención proporciona un profármaco de un compuesto conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.327 caracterizado porque el compuesto contiene un grupo funcional que es convertible bajo condiciones fisiológicas para formar un grupo hidroxil o grupo amino.

Complejos y clatratos

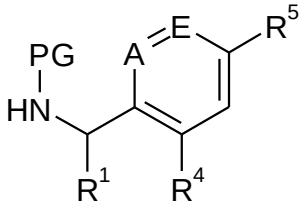
Incluidos en la fórmula (0) en las Modalidades 1.0 a 1.328 están los complejos (e.g. complejos de inclusión o clatratos con compuestos como las ciclodextrinas, o los complejos con metales) de los compuestos de las Modalidades 1.0 a 1.328.

En consecuencia, en otra Modalidad (Modalidad 1.329), la invención proporciona un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.328 en forma de un complejo o clatrato.

Métodos para la Preparación de los compuestos de la Fórmula (0)

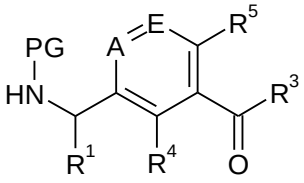
Los compuestos de la fórmula (0) y los subconjuntos de estos, conforme a la definición en las Modalidades 1.0 a 1.329, se pueden preparar conforme a los métodos sintéticos conocidos para el experto y que se describen en la presente.

Los compuestos de la fórmula (0) caracterizada porque R^0 y R^2 son hidrógeno se pueden preparar por la reacción de un compuesto de la fórmula (10):



(10)

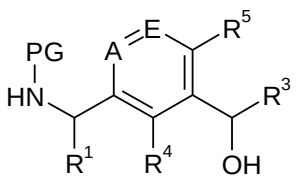
cuando PG es un grupo protector como el grupo *tert*-butiloxicarbonil (Boc), con un reactivo básico como un alquilo litio (e.g. butil litio), seguido de una reacción con un compuesto de la fórmula R^3-C (=O)-LG, donde LG es un grupo de partida como un grupo metoxi o etoxi o cloruro (i.e. cloruro ácido), para obtener un compuesto de la fórmula: (11)



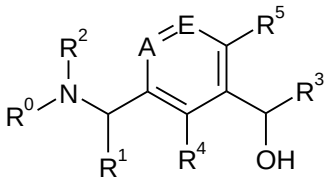
(11)

La reacción normalmente se lleva a cabo en un solvente aprótico polar como un tetrahidrofurano a baja temperatura (e.g. -78 °C). En esta reacción, los sustituyentes R^4 y R^5 normalmente son seleccionados de tal forma que no reaccionen con el alquilo litio pero proporcionen un control regio selectivo de litiación. Por ejemplo, R^4 puede ser flúor y R^5 puede ser cloro.

Los compuestos de la fórmula (11) también se pueden preparar por medio de oxidación de un compuesto de la fórmula (30):



(30)



(30A)

Con un agente oxidizante adecuado como el dióxido de manganeso o periodinano Dess-Martin. La reacción puede llevarse a cabo oportunamente a temperatura ambiente en un solvente aprótico como el diclorometano. Esta reacción de oxidación también se puede usar de forma más general para preparar los compuestos de (0) usando un compuesto de la fórmula (30A) o una forma protegida de estos como material inicial.

Los compuestos de la fórmula (30) se pueden obtener por medio de la reacción de un compuesto de la

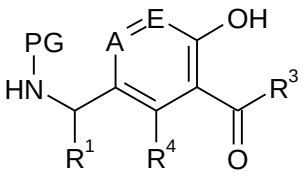
fórmula (10) con un alquilo litio como el butil litio (e.g. a una baja temperatura de -78 °C en un solvente aprótico seco como tetrahidrofurano) seguida de la adición de aldehído R^3-CHO o un derivado protegido de estos. Los compuestos de la fórmula (30A) donde R^0 y/o R^2 son diferentes a hidrógeno se pueden hacer de forma análoga.

Una vez formado, el compuesto (11) se puede convertir en el compuesto correspondiente de la fórmula (1) caracterizado porque R^0 y R^2 son hidrógeno por desprotección usando las condiciones adecuadas de desprotección, como el tratamiento con ácido (e.g. HCl en dioxano).

De forma alterna, el compuesto N-protegido de la fórmula (11) se puede convertir en otro compuesto de la fórmula (11).

Por ejemplo, cuando R^5 es cloro, el compuesto de la fórmula (11) puede reaccionar con un ácido alquilo borónico (como el ácido metil borónico) en presencia de un catalizador de paladio (como el acetato de paladio (II)) y un ligando (como S-Fos) para obtener el compuesto correspondiente caracterizado porque R^5 es un grupo alquilo.

De forma alterna, un compuesto de la fórmula (0) caracterizado porque R^0 es hidrógeno y R^5 es cloro se puede convertir en un compuesto intermedio de la fórmula (12):



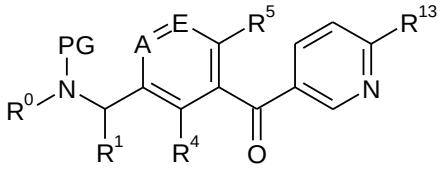
(12)

por reacción con hidróxido de potasio en presencia de 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil y un catalizador de paladio como tris (dibenzilideneacetona)-paladio (0) en una mezcla solvente polar como dioxano/agua.

El compuesto intermedio de la fórmula (12) se puede entonces convertir a los compuestos de la fórmula (0) caracterizado porque R^5 es un grupo alcoxi como C_{1-3} alcoxi (por ejemplo por reacción con un agente alquilante como yodometano en presencia de un catalizador de transferencia de fase como un bromuro de cetiltrimetilamonio) o R^5 es un grupo fluoroalcoxi como el difluorometoxi (por ejemplo por reacción con (bromodifluorometil)-fosfonato en presencia de hidróxido de potasio).

De forma alterna, o adicional, los compuestos de la fórmula (11) se pueden convertir en otros compuestos de la fórmula (11) por interconversión de grupos funcionales dentro de la porción R^3. Ejemplos de estas interconversiones se describen en la sección Experimental siguiente.

Los compuestos de la fórmula (11) caracterizados porque R^3 es una aminopiridina, aminopirazina o aminoazina similar, se pueden preparar a partir del compuesto halo-azina correspondiente por reacción con amonio o un precursor del grupo amino. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (31):

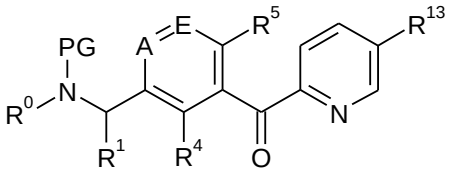


(31)

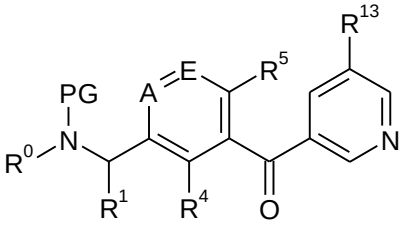
caracterizado porque R^{13} es bromo o cloro, se pueden convertir en el compuesto correspondiente caracterizado porque R^{13} es amino por reacción con amoniaco. CuandoR^{13} es cloro, la reacción con amoniaco se puede llevar a cabo calentando el compuesto con amoniaco en metanol (e.g. 7M amoniaco en metanol) a una temperatura elevada (e.g. aproximadamente 100 °C) en un recipiente sellado. Cuando R^{13} es bromo, la reacción se puede llevar a cabo usando amoniaco acuoso (e.g. cerca de un 29%) en un solvente como N-metilpirrolidona a una temperatura elevada (e.g. cerca de 80 °C) en presencia de un catalizador de óxido de cobre (I).

Reacciones similares de desplazamiento se pueden llevar a cabo en los compuestos de las fórmulas (32), (33),

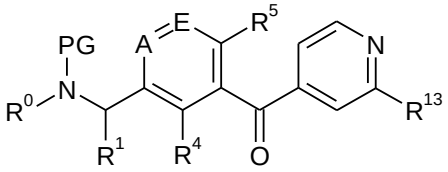
(34) y (35) siguientes, donde R^{13} en cada caso es bromo o cloro para obtener los compuestos correspondientes caracterizados porque R^{13} es un grupo amino.



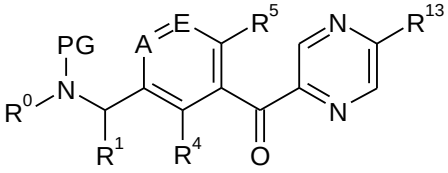
(32)



(33)



(34)



(35)

3),

el grupo sustituyente R^{13} no se anexa al átomo de carbono adyacente al miembro de anillo de nitrógeno, se pueden requerir más condiciones de forzamiento o la ayuda de un catalizador (e.g. un catalizador de óxido de cobre (I)) puede ser necesaria.

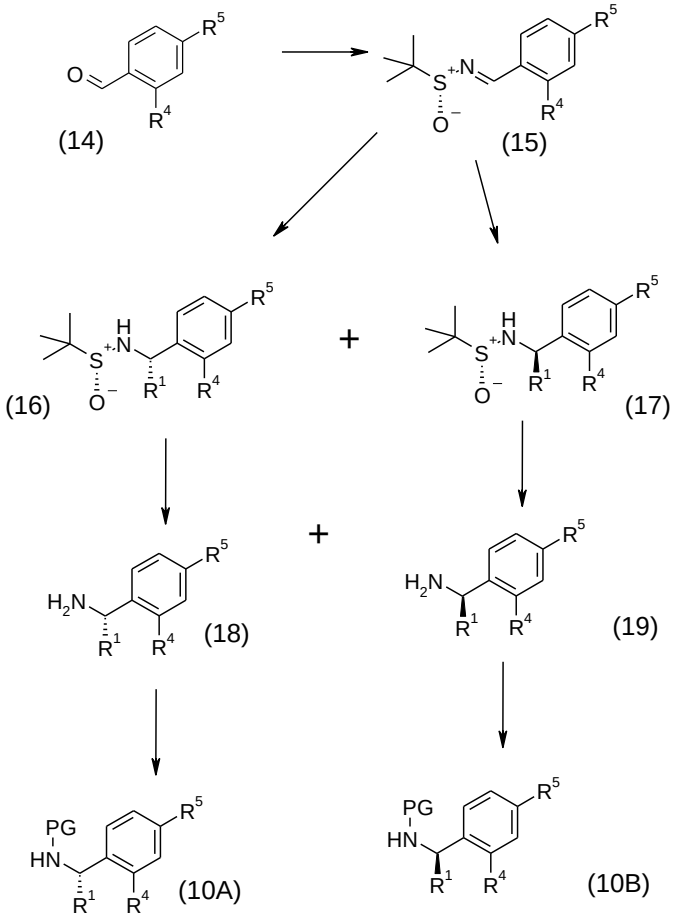
Además, se podrían utilizar otras interconversiones. Por ejemplo, la adición nucleofílica de un equivalente de enmascarado de seguida de la desprotección sería adecuada para electrófilos heterocíclicos activados (e.g. grupos halo-piridil y halo-pirazinil).

Por ejemplo, en el caso de la pirazina (35), el compuesto caracterizado porque R^{13} es cloro puede convertirse en el compuesto correspondiente caracterizado porque R^{13} es amino por reacción con *p*-metoxibenzilamina seguido de la eliminación del grupo *p*-metoxibenci usando ácido trifluoroacético.

Otros ejemplos de la adición nucleofílica de un enmascarado de amoniaco equivalentes incluyen la adición de azida seguida de la reducción Staudinger (con trifenilfosfina); adición de hidroxilamina o una alquilohidroxilamina seguida de un clivaje reductivo; o adición de un equivalente de amoniaco sililatado (e.g. litio hexametildisilazida) y análisis acídico.

Otros ejemplos de tales interconversiones se describen en la siguiente sección experimental.

Compuestos de la fórmula (10) caracterizados porque A y E son ambos CH y pueden prepararse por la secuencia de reacciones mostrada en los Esquemas 1 a 3 siguientes.



Esquema 1

En el Esquema 1, el material inicial aldehído (14), que está comercialmente disponible o puede realizarse por métodos conocidos, se convierte a la sulfinilimina quiral (15) por reacción con la forma quiral (*R*) de *tert*-butil sulfinimida en presencia de un activador como el titanio (IV) etóxido o cesio carbonato. El intermediario de sulfinilimina quiral (15) reacciona entonces con un reactivo nucleofílico adecuado para introducir el grupo R^1

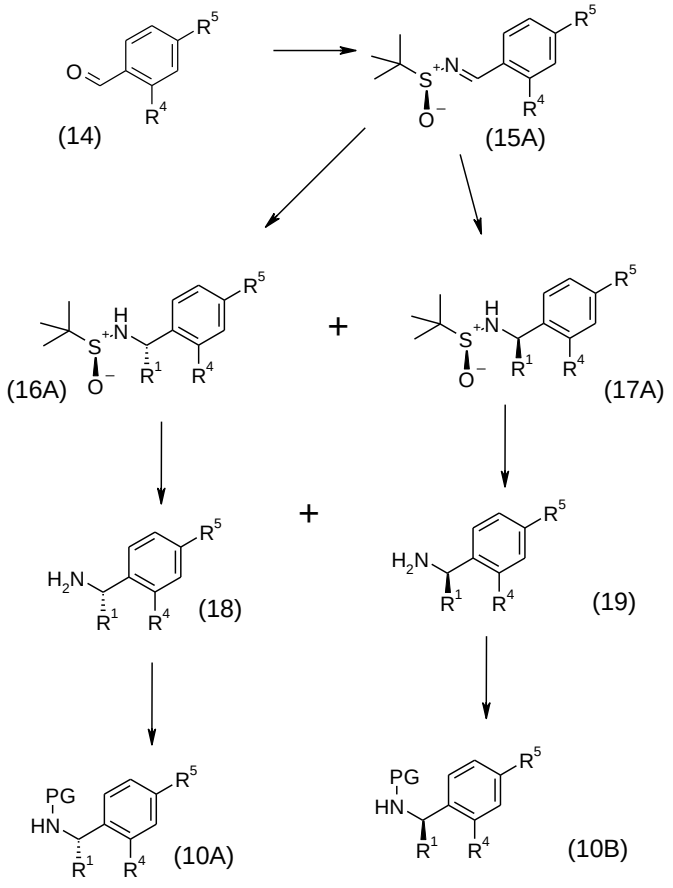
o un precursor del grupo R^1. Por ejemplo, el intermediario (15) puede reaccionar a baja temperatura con un reactante nucleofílico como un reactivo Grignard (e.g. bromuro de etil magnesio o bromuro de magnesio ciclopropil), un anión alquilo (como isopropil litio), o nitrometano (con tetra-n-butilamonio fluoruro) para obtener los amidas de ácidos sulfínicos diastereoméricos (16) y (17).

Las cantidades relativas de las dos formas isoméricas (16) y (17) producidas por la reacción con el reactante nucleofílico normalmente depende de la naturaleza del reactante nucleofílico. Por ejemplo, bajo las condiciones (solvente, temperatura y dilución) descritas en la sección experimental, cuando un reactante nucleofílico es bromuro de etilmagnesio, el estereoisómero (17) normalmente predomina. Sin embargo, si el bromuro de magnesio ciclopropil se usa como un reactante nucleofílico, predomina el estereoisómero (16).

Los diaestereoisómeros pueden separarse por los medios convencionales, por ejemplo por cromatografía en silicio, antes de tratar con ácido hidroclórico en un solvente polar como el dioxano (e.g. a temperatura ambiente bajo nitrógeno) para obtener las aminas individuales (18) y (19). Cada amina (18) y (19) puede entonces reaccionar con un reactive adecuado introduciendo un grupo protector de amina PG. Por ejemplo, las aminas (18) y (19) cada una de

estas puede reaccionar con di-*tert*-butil-dicarbonato en un solvente polar como el tetrahidrofurano (THF) para obtener las aminas Boc-protegidas (10A) y (10B).

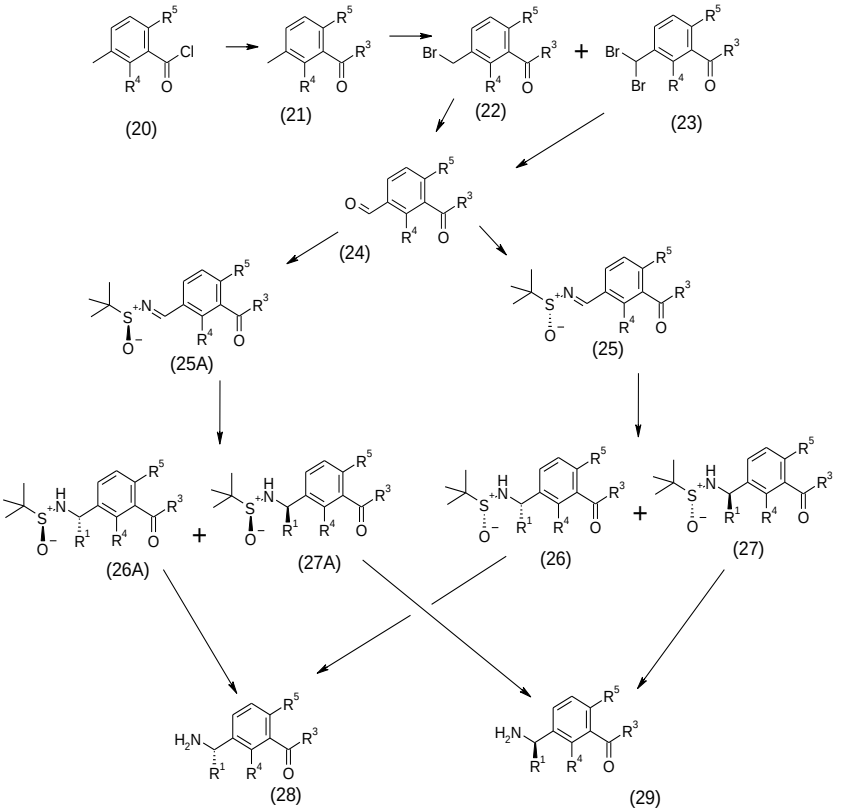
En el Esquema 2 se muestra una serie análoga de reacciones, pero usando la forma quiral (*S*) de *tert*-butil sulfinimida como el material de inicio.



Las condiciones de reacción y los reactivos que se utilizan en el Esquema 2 son esencialmente las mismas de las que se usan en la secuencia de reacciones que se muestra en el Esquema 1. Como en el Esquema 1, las

concentraciones relativas de los estereoisómeros (16A) y (17A) formados por reacción de imina (15A) con el reactivo nucleofílico dependerán de la naturaleza del reactivo, así como del solvente usado, la temperatura de reacción y las concentraciones de los reactantes. Bajo las condiciones específicas descritas en los Ejemplos, la reacción de bromuro de magnesio ciclopropil con (15A) da origen principalmente al estereoisómero (17A).

Los compuestos de la fórmula (1) caracterizados porque R^2 es hidrógeno también se pueden preparar por medio de la secuencia de reacciones mostradas en el Esquema 3.



Esquema 3

En el Esquema 3, el cloruro de metilbenzoil (20), que está comercialmente disponible o se puede formar a partir del ácido metilbenzóico correspondiente por métodos estándar, reacciona con un reactivo Grignard R^3MgBr opcionalmente en presencia de tributil fosfina en un solvente aprótico polar como THF, normalmente con el enfriamiento de la mezcla de reacción, por ejemplo en un baño de acetona/CO_2. La cetona aril/heteroaril (21) resultante entonces se brominiza usando N-bromosuccinimida (NBS) en tetracloruro de carbono en presencia de un iniciador radical (azobisisobutironitrilo) para obtener una mezcla de compuestos de monobromo (22) y dibromo (23) que se puede separar por cromatrografía en columna en sílice.

El compuesto de monobromo (22) se puede convertir al benzaldehido (24) sustituido calentando con dimetilsulfoxida y bicarbonato de sodio y el compuesto dibromo (23) se puede convertir al benzaldehído sustituido (24) por reacción con nitrato de plata en isopropanol acuoso.

El benzaldehido (24) se puede convertir a las sulfiniliminas quirales (25) y (25A) por reacción con las formas quirales (*R*) o (*S*), respectivamente, de *tert*-butil sulfinimida en presencia de un activador ácido Lewis como el etóxido de titanio (IV). Las sulfiniliminas quirales

(25) y (25A) pueden entonces reaccionar con un reactive nucleofílico adecuado para introducir el grupo R^1 o un precursor al grupo R^1 usando las condiciones generales de reacción descritas en la relación al Esquema 1 para producir los compuestos amida de ácido sulfínico diastereomérico N-protegidos (26) y (27), o (26A) y (27A), que se pueden entonces desproteger conforme a la descripción en la relación al Esquema 1 para producir las aminas (28) y (29).

Como con las reacciones descritas en los Esquemas 1 y 2, las proporciones de los compuestos intermedios (26):(27) o (26A):(27A) producidas por la reacción de imina (25) o imina (25A) con un reactivo nucleofílico normalmente dependerá de la naturaleza del reactivo nucleofílico. Así, cuando la imina (25) reacciona con bromuro de etilmagnesio, se forma principalmente la forma esteroisomérica (27).

Los compuestos de la fórmula (1), caracterizada porque R^2 es hidrógeno, se pueden convertir en los compuestos de la fórmula (1) caracterizada porque R^2 es diferente a hidrógeno (por ejemplo caracterizada porque R^2 es un grupo $X\text{-}R^8$) por una amplia variedad de métodos sintéticos bien conocidos para los especialistas o los métodos análogos de estos. Estos métodos incluyen:

(i) procedimientos de alquilación estándar - e.g. reaccionando el compuesto de la fórmula (1)

caracterizado porque R^2 es hidrógeno con un agente alquilante de la fórmula LG^1-X-R^8, donde LG^1 es un grupo saliente, normalmente en presencia de una base;

(ii) alquilaciones reductivas - e.g. reaccionando el compuesto de la fórmula (1) caracterizado porque R^2 es hidrógeno con un aldehído o cetona X''-C(=O)-X'-R^8 o $R^{2a'}R^{2a''}$C(=O) donde X'' y X' son residuos del grupo X y $R^{2a'}$ y $R^{2a''}$ constituye el residuo del grupo R^{2a}; en presencia de un agente reductor; y

(iii) cuando R^8 es C(=O)$NR^{10}R^{11}$, una reacción tipo Michael de un compuesto de la fórmula (1) caracterizado porque R^2 es hidrógeno con un compuesto X'''-C(=O)$NR^{10}R^{11}$ o X'''-C(=O)M^a caracterizado porque R^{10} y R^{11} son las que aquí se definen y M^a es un grupo amino enmascarado o un grupo amino precursor y X''' contiene un doble enlace conjugado con el grupo carbonil de C(=O)$NR^{10}R^{11}$.

Además, cualquiera de los métodos anteriores se pueden usar para introducir un grupo X-R^{8prec} donde R^{8prec} es un grupo precursor de R^8, y a partir de ahí convertir R^{8prec} a R^8. El grupo R^{8prec} podría ser, por ejemplo, un grupo ácido carboxílico, o grupo ciano o grupo éster que puede convertirse a la amida correspondiente por medio de los métodos estándar conocidos para el experto.

Las alquilaciones reductivas de su tipo descritas en (ii) antes normalmente se llevan a cabo usando un agente

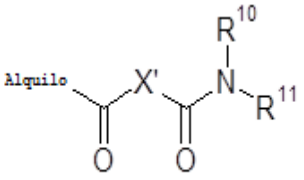
reductor borohidruro como el cianoborohidruro de sodio; o el triacetoxiborohidruro de sodio en presencia del ácido glacial acético. Por equivalente sintético se entiende un reactive o molécula que puede reemplazar a un aldehído o cetona en la reacción de interés. Por ejemplo, el equivalente sintético puede ser un derivado acetal o cetal como (1-etoxiciclopropoxi) trimetilsilano (equivalente a ciclopropanona) o paraformaldehido (un polímero poliacetal de formaldehido).

Ejemplos más específicos de estos métodos se establecen en los siguientes párrafos y ejemplos específicos se describen en la siguiente sección Experimental.

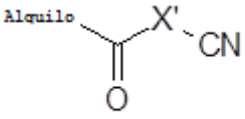
Por ejemplo, cuando el grupo R^8 es una porción $C(=O)NR^{10}R^{11}$, los compuestos de la fórmula (1) se pueden preparar reaccionando el compuesto correspondiente caracterizado porque R^2 es hidrógeno con un compuesto de la fórmula LG^3-X-$C(=O)NR^{10}R^{11}$ donde LG^3 es un grupo saliente como el átomo de bromo. La reacción normalmente se lleva a cabo con calor, por ejemplo a una temperatura de más de 100 °C en un calentador de microondas. Una reacción de este tipo es especialmente adecuada cuando el grupo X es un grupo alcanediil de cadena recta.

Para los compuestos caracterizados porque X es un grupo alcanediil de cadena ramificada, el compuesto de la

fórmula (1) caracterizado porque R^2 es hidrógeno puede reaccionar con un compuesto de la fórmula (13):

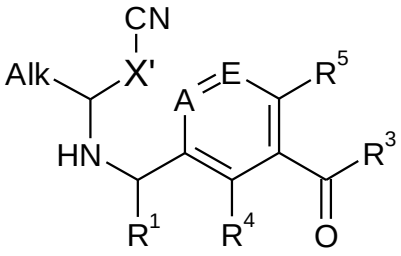


(13)



(13A)

caracterizado porque Alquilo es un grupo alquilo y X' es el residuo del grupo X, bajo condiciones de aminación reductivas, por ejemplo en presencia de ácido acético y triacetoxiborohidruro de sodio. En una variación de esta propuesta, el compuesto de la fórmula (1) caracterizado porque R^2 es hidrógeno puede reaccionar con un compuesto de la fórmula (13A) bajo condiciones de aminación reductiva, o por formación de la imina, para producir un intermediario de nitrilo de la fórmula (36):



(36)

El intermediario de nitrilo (36) se puede entonces hidrolizar para producir un compuesto de la fórmula (1) por tratamiento con un mineral ácido como el ácido sulfúrico, por ejemplo a temperatura ambiente.

Cuando X-R^8 es un grupo -CH(Alk)CH_2-$CONR^{10}R^{11}$ (caracterizado porque "Alk" es un grupo alquilo) o -CH_2CH_2-$CONR^{10}R^{11}$, el compuesto se puede preparar por medio de una reacción de adición Michael entre un compuesto de la fórmula (1) caracterizado porque R^2 es hidrógeno con una acrilamida o compuesto 3-alquilo-acrilamida de la fórmula R''HC=CH-$CONR^{10}R^{11}$ (donde R'' es hidrógeno o un grupo alquilo) o una forma protegida de estos. Cuando R'' es hidrógeno, la reacción se puede llevar a cabo de forma oportuna en presencia de un catalizador de cloruro de manganeso.

De forma alterna, cuando X-R^8 es un grupo -CH(Alk)CH_2-$CONH_2$ (caracterizado porque "Alk" es un grupo alquilo) o -CH_2CH_2-$CONH_2$ el compuesto se puede preparar por medio de una reacción de adición Michael entre un compuesto de la fórmula (1) caracterizado porque R^2 es hidrógeno con un compuesto de la fórmula R''HC=CH-COM^a caracterizado porque M^a es una amina enmascarada o un precursor amina como un grupo 4-bencil-1,3-oxazolidin-2-uno, y entonces convertir la amina enmascarada o precursor amina a un grupo amino. La amina enmascarada o precursor amina puede ser una porción quiral, y la quiralidad se elige para inducir una orientación estereoquímica específica del grupo "Alk" en el producto de la reacción Michael.

Los compuestos de la fórmula (1) caracterizada

porque R^2 es X-$CONR^{10}R^{11}$ también se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (1) caracterizada porque R^2 es hidrógeno por reacción con un aldehído o cetona de la fórmula R''-C(=O)-X'-$CONR^{10}R^{11}$ o un derivado protegido de estos, caracterizado porque R'' es hidrógeno o alquilo y X' es el residuo del grupo X, bajo condiciones de aminación reductiva, por ejemplo usando cianoborohidruro de sodio o ácido acético triacetoxi-borohidruro/glacial de sodio en un solvente como el diclorometano o dicloroetano. De forma alterna, una imina formada por reacción entre los compuestos de la fórmula (1) caracterizada porque R^2 es hidrógeno y el aldehído o cetona de la fórmula R''-C (=O)-X'-$CONR^{10}R^{11}$ o un derivado protegido de estos, puede aislarse y después someterse a reducción usando un agente reductor de borohidruro o borano como se describió antes.

Los compuestos de la fórmula (1) caracterizada porque R^2 es X-$CONR^{10}R^{11}$ también pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula (1) caracterizada porque R^2 es hidrógeno por reacción con un compuesto de la fórmula LG^3-X-$CONR^{10}R^{11}$ o un derivado protegido de estos, caracterizada porque LG^3 es un grupo saliente o átomo como un átomo de bromo. La reacción se puede llevar a cabo con calentamiento, por ejemplo en un tubo de microondas.

En otro método para preparar compuestos caracterizados porque R^2 es -CH(Alk)CH_2-$CONR^{10}R^{11}$, el

compuesto correspondiente caracterizado porque R^2 es -$CH(Alk)CH_2$-CO_2H se reacciona con un compuesto de la fórmula $HNR^{10}R^{11}$ bajo condiciones de formación de amida.

La reacción de formación de amida se lleva a cabo de preferencia en presencia de un reactivo del tipo normalmente usado en la formación de enlaces peptídicos. Ejemplos de estos reactivos incluyen 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (Sheehan *et al*, *J. Amer. Chem Soc.* 1955, 77, 1067), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (en lo sucesivo EDC o EDAC) (Sheehan *et al, J. Org. Chem., 1961, 26, 2525*), agentes de acoplamiento de base uronio tales como *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) y agentes de acoplamiento con base fosfonio tales como 1-benzo-triazoliloxitris-(pirrolidino)fosfonio hexafluorofosfato (PyBOP) (Castro *et al, Tetrahedron Letters*, 1990, 31, 205). Los agentes de acoplamiento base Carbodiimida se usan ventajosamente con 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) (L. A. Carpino, *J. Amer. Chem. Soc.,* 1993, 115, 4397) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (Konig *et al*, *Chem. Ber.*, 103, 708, 2024-2034). Los reactivos de acoplamiento preferentes incluyen HATU, o EDC (EDAC) y DCC combinados con HOAt o HOBt.

La reacción de acoplamiento normalmente se lleva a cabo en un solvente no acuoso no prótico como

acetonitrilo, dioxano, dimetilsulfóxido, diclorometano, dimetilformamida o N-metilpirrolidinona, o en un solvente acuoso opcionalmente junto con uno o más co-solventes miscibles. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, normalmente en presencia de una base de no interferencia, por ejemplo una amina terciaria como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina.

El compuesto caracterizado porque R^2 es -$CH(Alk)CH_2$-CO_2H se puede preparar por medio de una reacción de adición Michael de un compuesto de la fórmula (1) caracterizada porque R^2 es hidrógeno con el compuesto quiral (N-crotonil)-(2R)-bornano-10,2-sultam para formar un amida intermedio (ver Ejemplo 1) que se hidroliza en presencia de hidróxido de litio para formar una sal de litio carboxilato que se puede usar directamente en la reacción de formación de amida.

Los compuestos de la fórmula (1) caracterizada porque R^8 es hidroxi, se pueden preparar por medio de alquilación reductiva de un compuesto caracterizado porque R^2 es hidrógeno con un compuesto X''-C(=O)-X'-O-PG^2, donde X'' y X' son residuos del grupo X, y PG^2 es un grupo protector como *tert*-butil-dimetilsilil, en presencia de un agente reductor como ácido acético triacetoxi-borohidruro/glacial de sodio en un solvente como diclorometano o dicloroetano seguido por la eliminación del

grupo protector (por ejemplo por tratamiento con fluoruro detetrabutilamonio en el caso de un grupo protector *tert*-butil-dimetilsilil.

Por ejemplo, para preparar un compuesto de la fórmula (1) caracterizada porque R^2 es 2-hidroxietil, el compuesto de la fórmula X''-C(=O)-X'-O-PG^2 puede ser el comercialmente disponible *tert*-butildimetilsililoxi)acetaldehido (X'' = H, X' = CH_2, PG^2 = *tert*-butil-dimetilsilil).

En algunos métodos para convertir los compuestos de la fórmula (1) caracterizada porque R^2 es hidrógeno para los compuestos de la fórmula (1) caracterizada porque R^2 es X-R^8, los auxiliares quirales se pueden usar para inducir la formación de una forma estereoquímica específica deseada.

Los compuestos de la fórmula (0) en la que R^2 es un grupo –C(=O)R^{2a} pueden prepararse por medio de una reacción de un compuesto de la fórmula (0) caracterizada porque R^2 es hidrógeno, o una forma protegida de éste, con un compuesto de la fórmula R^2-CO_2H, o un derivado activado de estos, bajo condiciones de formación de amida, por ejemplo las condiciones de formación de amida descritas antes.

Los compuestos de la fórmula (0) caracterizada porque R^2 es -C(=NH)-NHR^{20} se pueden preparar por reacción

de un compuesto de la fórmula (0) caracterizada porque R^2 es hidrógeno con un agente guanilante como hidrocloruro de 1H-pirazol-1-carboximidamida. La reacción normalmente se lleva a cabo en un solvente aprótico polar como dimetilformamida en presencia de una base de no interferencia como la diisopropilamina.

Los agentes guanilantes alternos se describen en el análisis por A. R. Katritzky *et al.* en *ARKIVOC,* 2005 (iv) 49-87.

Los materiales de inicio para la síntesis establecidos en los Esquemas 1, 2 y 3 anteriores se pueden obtener comercialmente o usando los métodos sintéticos estándar bien conocidos para la persona experta o análoga, ver por ejemplo *Advanced Organic Chemistry* por Jerry March, 4ª Edición, John Wiley & Sons, 1992, y *Organic Syntheses*, Volumenes 1-8, John Wiley, editado por Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8), 1995, y ver también los métodos descritos en la sección experimental siguiente.

Una vez formado, un compuesto de la fórmula (1), o un derivado protegido de estos, se puede convertir en otro compuesto de la fórmula (1) por métodos bien conocidos para el experto. Ejemplos de procedimientos sintéticos para convertir un grupo funcional en otro grupo funcional se establecen en los textos estándar como *Advanced Organic Chemistry and Organic Syntheses* (ver referencias

anteriores) o *Fiesers' Reagents for Organic Synthesis*, Volumenes 1-17, John Wiley, editado por Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2).

En muchas de las reacciones descritas antes, puede ser necesario proteger uno o más grupos para evitar que ocurra alguna reacción en un lugar indeseable de la molécula. Ejemplos de los grupos de protección, y los métodos para proteger y desproteger los grupos funcionales, se pueden encontrar en *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green y P. Wuts; 3a Edición; John Wiley and Sons, 1999).

Métodos de Purificación

Los compuestos de la invención se pueden aislar y purificar por medio de varios métodos conocidos para los expertos y los ejemplos de esos métodos incluyen técnicas cromatográficas como la cromatografía de columna (e.g. cromatografía flash) y HPLC. El LC-MS preparatorio es un método estándar y efectivo usado para la purificación de pequeñas moléculas orgánicas como los compuestos aquí descritos. Los métodos para la cromatografía líquida (LC) y la masa de espectrometría (MS) pueden variar para proporcionar una mejor separación de los materiales crudos y la detección mejorada de las muestras por MS. La optimización del método LC de gradiente preparatoria

involucrará varias columnas, eluyentes volátiles y modificadores, y gradientes. Los métodos son bien conocidos en el área para optimizar los métodos LC-MS preparatorios y después usarlos para purificar los compuestos. Estos métodos se describen en Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64 and Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9.

De forma alterna, los métodos de base LC preparatorios de fase normal podrían usarse en lugar de los métodos de fase inversos. La mayoría de los sistemas LC-MS preparatorios utilizan LC de fase inversa y modificadores acídicos volátiles, ya que la propuesta es muy efectiva para la purificación de pequeñas moléculas y porque los eluyentes son compatibles con la espectrometría de masa por electrospray de ion positivo. El uso de otras soluciones cromatográficas e.g. LC de fase normal, de forma alterna una fase móvil tamponada, modificadores básicos etc. como se señalan en los métodos analíticos antes descritos pueden usarse de forma alterna para purificar los compuestos.

Cuando los productos o intermediarios con

quirales, los isómeros ópticos individuales se pueden separar mediante los métodos conocidos para la persona calificada, por ejemplo por:

(i) cromatografía quiral (cromatografía en un soporte quiral); o

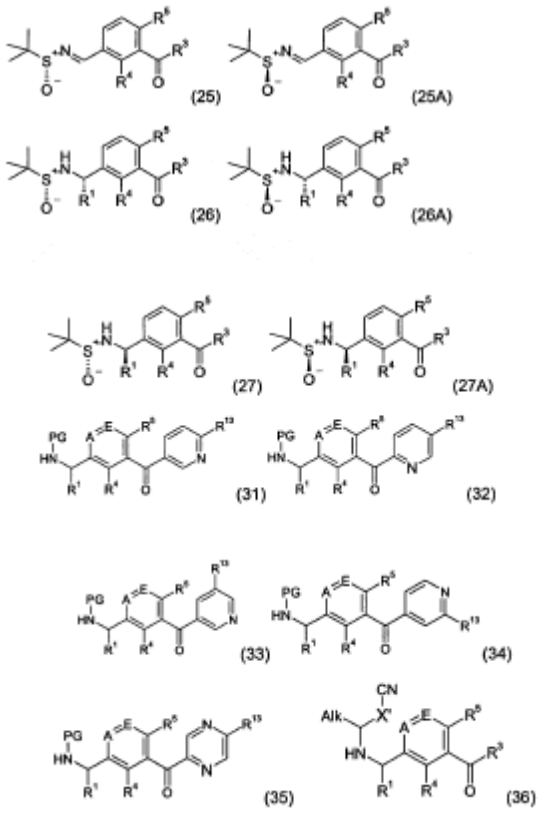
(ii) formación de una sal con un ácido quiral ópticamente puro, separando las sales de dos diaestereoisómeros por cristalización fraccional y después liberando el compuesto activo de la sal; o

(iii) formación de un derivado (como un éster) con un agente derivado quiral ópticamente puro (e.g. agente esterificante), separando los epímeros resultantes (e.g. por cromatografía) y después convirtiendo el derivado al compuesto de la fórmula (0).

Intermediarios

Muchos de los intermediarios sintéticos descritos antes son innovadores en sí, y como tales, forman parte de la presente solicitud. En consecuencia, en otra modalidad (Modalidad 2.1) de esta invención, se proporciona:

2.1 Un compuesto intermediario seleccionado entre los compuestos (25), (25A), (26), (26A), (27), (27A), (31), (32), (33), (34), (35) y (36) siguientes:



2.1A Un compuesto intermediario conforme a la Modalidad 2.1 que se selecciona entre los compuestos (25), (25A), (26), (26A), (27), (27A), (31), (32), (33), (34) y (35).

2.2 Un compuesto seleccionado entre los intermediarios clave 6 a 16 descritos en la sección experimental siguiente.

2.3 Un compuesto de acuerdo a la Modalidad 2.2 que se selecciona entre los Intermediarios Clave 12, 13, 14, 15 y 16 descritos en la siguiente sección experimental.

Actividad Biológica y Usos Terapéuticos

Los compuestos de las Modalidades 1.0 a 1.329 son inhibidores del Virus de Hepatitis C NS3 proteasa y por lo tanto son beneficiosos para prevenir o tratar la infección por Virus de Hepatitis C y trastornos relacionados con el virus.

In específico, los compuestos de las Modalidades 1.0 a 1.329 son activos en contra de múltiples genotipos VHC y mutaciones de resistencia.

Los compuestos de las Modalidades 1.0 a 1.329 se enlazan al centro alostérico de la proteína NS3 descrito en Jhoti *et al. (idem*) y por lo tanto inhiben la función de la proteína NS3. Así, los compuestos de la invención son inhibidores alostéricos de hilicasa proteasa NS3.

La actividad de los compuestos se puede determinar por medio del ensayo de proteasa NS3 de VHC descrito en el Ejemplo A *y*/o el ensayo del replicón descrito en el siguiente Ejemplo B.

Los compuestos preferentes de la fórmula (0) son aquellos compuestos que tienen valores IC_{50} de menos de 1 µM contra proteasa NS3 VHC (cuando se determinan conforme al ensayo descrito en el Ejemplo A (o un ensayo análogo a éste).

Así, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar o prevenir una infección viral o un trastorno relacionado con un virus en un paciente. En

específico, estos compuestos pueden ser inhibidores de replicación VHC, y por lo tanto son útiles para el tratamiento de enfermedades virales como la hepatitis C y trastornos relacionados con la actividad de un virus. En una Modalidad, la infección por hepatitis C es hepatitis C aguda. En otra Modalidad, la infección por hepatitis C es hepatitis C crónica. Los compuestos pueden ser útiles para tratar a un paciente que sufre de una infección relacionada con genotipos VHC específicos conforme a lo que se define en la presente. Los tipos y subtipos de VHC pueden diferir en su antigenicidad, nivel de viremia, severidad de la enfermedad producida, y respuesta a la terapia por interferón así como la terapia Antiviral de Acción Directa.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de un trastorno relacionado con una infección por VHC. Ejemplos de estos trastornos incluyen, de manera enunciativa pero no limitativa, cirrosis, hipertensión portal, ascitis, dolor de huesos, varices, ictericia, encefalopatía hepática, tiroiditis, porfiria cutánea tarda, crioglobulinemia, glomerulonefritis, síndrome sicca, trombocitopenia, liquen plano y diabetes mellitus.

Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar a sujetos que sufren de co-infección con VHC y otro virus como la hepatitis B (VHB) o virus de

inmunodeficiencia humana (VIH).

La hipervariabilidad del medio del genoma del VHC quiere decir que la aparición de la resistencia en el tratamiento con agentes antivirales de acción directa (DAA) es un problema considerable. La intervención terapéutica con agentes que actúan a través de varios mecanismos se requiere para aumentar la barrera de resistencia durante la terapia. La adición de un agente con un nuevo mecanismo de acción para el régimen de tratamiento es por lo tanto un medio importante para reducir además la resistencia a la terapia. Así, los inhibidores alostéricos de proteasa-helicasa representan una nueva clase de terapéutica con potencial para: (i) sensibilizar el VHC a otros tratamientos; (ii) mitigar o reducir la incidencia a DAAs o tratamientos; (ii) resistencia inversa a otros DAAs o tratamientos; (iv) potenciando la actividad de otros DAAs o tratamientos; y (v) retrasar o evitar el efecto rápido de la resistencia a otros DAAs o tratamientos.

En consecuencia, en otras Modalidades 3.1 a 3.11 descritas a continuación, la invención proporciona:

3.1 Un compuesto conforme a la definición en cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 caracterizado porque el compuesto tiene un valor IC_{50} de menos de 1 µM contra VHC NS3 proteasa (e.g. cuando se determinan conforme a los ensayos aquí descritos).

3.2 Un compuesto conforme a su definición en cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 caracterizado porque el compuesto tiene un valor IC_{50} de menos de 0.1 µM contra VHC NS3 proteasa (e.g. cuando se determinan conforme a los ensayos descritos en la presente).

3.2A Un compuesto conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 con actividad inhibidora contra NS3 helicasa.

3.2B Un compuesto conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 caracterizado porque el compuesto tiene un valor IC_{50} de menos de 50 µM contra VHC NS3 helicasa (e.g. cuando se determina conforme a los ensayos aquí descritos).

3.2C Un compuesto conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 caracterizado porque el compuesto tiene un valor IC_{50} de menos de 10 µM contra VHC NS3 helicasa (e.g. cuando se determina conforme a los ensayos aquí descritos).

3.2D Un compuesto conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 caracterizado porque el compuesto tiene un valor IC_{50} de menos de 5 µM contra VHC NS3 helicasa (e.g. cuando se determina conforme a los ensayos aquí descritos).

3.2E Un compuesto conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 caracterizado

porque el compuesto tiene un valor IC_{50} de menos de 1 µM contra VHC NS3 helicasa (e.g. cuando se determina conforme a los ensayos aquí descritos).

3.2F Un compuesto conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 caracterizado porque el compuesto tiene un valor IC_{50} de menos de 0.1 µM contra VHC NS3 helicasa (e.g. cuando se determina conforme a los ensayos aquí descritos).

3.3 Un compuesto conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 para uso en medicina o terapia.

3.4 Un compuesto conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 para su uso en la prevención o tratamiento de las infecciones por Virus de Hepatitis C (e.g. conforme a las definiciones anteriores).

3.5 Un compuesto conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 para uso en el tratamiento de las infecciones por Virus de Hepatitis C (e.g. conforme a las definiciones anteriores).

3.6 Un compuesto conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.222 para uso en el tratamiento de la infección del Virus de Hepatitis C en un sujeto que ha sido diagnosticado con infección del Virus de Hepatitis C (e.g. conforme a la definición anterior).

3.7 El uso de un compuesto conforme a la

definición de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de las infecciones del Virus de Hepatitis C (e.g. conforme a la definición anterior).

3.8 El uso de un compuesto conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las infecciones por Virus de Hepatitis C (e.g. conforme a la definición anterior).

3.9 El uso de un compuesto conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la infección por Virus de Hepatitis C en un sujeto que ha sido diagnosticado con infección por Virus de Hepatitis C (e.g. conforme a la definición anterior).

3.10 Un método para prevenir o tratar la infección por Virus de Hepatitis C en un sujeto, cuyo método comprende la administración al sujeto de una cantidad viral efectiva anti-hepatitis C de un compuesto conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329.

3.11 Un método para tratar la infección por Virus de Hepatitis C en un sujeto, cuyo método comprende la administración al sujeto de una cantidad viral efectiva anti-hepatitis C de un compuesto conforme a la definición

de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329.

3.12 Un compuesto conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 para uso como inhibidor alostérico de VHC NS3 proteasa helicasa.

3.13 Un método para inhibir VHC NS3 proteasa helicasa poniendo un compuesto conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 en contacto con un centro de enlace alostérico en NS3 proteasa helicasa.

3.14 Un compuesto conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 que tiene un nivel terapéuticamente útil de actividad como un inhibidor alostérico de NS3 proteasa helicasa para uso en el tratamiento de las infecciones virales de hepatitis C.

3.15 El uso de un compuesto conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 que tienen un nivel terapéuticamente útil de actividad como un inhibidor alostérico de NS3 proteasa helicasa para la fabricación de un medicamento para tratar las infecciones virales de hepatitis C.

3.16 Un compuesto para uso, método o uso conforme a la definición en cualquiera de las Modalidades 3.12 a 3.15 caracterizado porque el compuesto se enlaza al centro de enlace alostérico descrito en Jhoti *et al.*, Jhoti *et* al. *Nature Chemical* Biology, 2012, doi:10.1038/nchembio.1081.

3.17 Un compuesto conforme a la definición de

cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 para uso en el tratamiento de un sujeto (e.g. un mamífero como un humano) que sufre de infección por hepatitis C (VHC) por medio de

(i) sensibilizar al VHC a otros tratamientos; y/o

(ii) mitigar o reducir la incidencia de resistencia del VHC a los agentes antivirales de acción directa (DAAs) o tratamientos; y/o

(iii) invertir la Resistencia del VHC a otros DAAs o tratamientos; y/o

(iv) potenciar la actividad en contra del VHC de los otros DAAs o tratamientos; y/o

(v) retrasar o evitar el efecto rápido de la resistencia en el VHC a otros DAAs o tratamientos.

3.18 El uso de un compuesto conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 para la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto (e.g. un mamífero como un humano) que sufre de infección por hepatitis C (VHC) por medio de

(i) sensibilizar al VHC a otros tratamientos; y/o

(ii) mitigar o reducir la incidencia de Resistencia del VHC a DAAs o tratamientos; y/o

(iii) revertir la resistencia del VHC a otros DAAs o tratamientos; y/o

(iv) potenciar la actividad contra el VHC de otros DAAs o tratamientos; y/o

(v) retrasar o evitar el efecto rápido de resistencia en el VHC a otros DAAs o tratamientos.

3.19 Un método para tratar a un sujeto (e.g. un mamífero como un humano) que padece de infección por hepatitis C (VHC) por medio de:

(i) sensibilizar el VHC a otros tratamientos; y/o

(ii) mitigar o reducir la incidencia de Resistencia del VHC a DAAs o tratamientos; y/o

(iii) revertir la resistencia del VHC a otros DAAs o tratamientos; y/o

(iv) potenciar la actividad en contra del VHC de otros DAAs o tratamientos; y/o

(v) retrasar o evitar el efecto rápido de resistencia en el VHC a otros DAAs o tratamientos; cuyo método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329.

3.19A Un compuesto para uso, uso o método conforme a cualquiera de las Modalidades 3.6, 3.9, 3.10, 3.11 y 3.17 caracterizado porque el sujeto ha sido coinfectado con VHC y otros virus como VHB o VIH.

3.19B Un compuesto para uso, uso o método

conforme a cualquiera de las Modalidades 3.4 a 3.11 y 3.14 a 3.19 caracterizado porque la infección VHC infección está acompañada por infección con otro virus como VHB o VIH.

3.19C Un compuesto, compuesto para uso, uso o método conforme a cualquiera de las Modalidades 3.1 a 3.19B caracterizado porque el VHC se selecciona entre genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a y 6a.

3.19D Un compuesto, compuesto para uso, uso o método conforme a cualquiera de las Modalidades 3.1 a 3.19B caracterizado porque el VHC se selecciona entre los genotipos 1a, 1b, 3a, 5a y 6a.

3.19E Un compuesto, compuesto para uso, uso o método conforme a cualquiera de las Modalidades 3.1 a 3.19B caracterizado porque el VHC se selecciona entre los genotipos 1a, 1b y 3a.

Los "otros DAAs" mencionados en las Modalidades 3.17 a 3.19 pueden ser cualquiera de los agentes terapéuticos enlistados en la sección "Terapia combinada" siguiente y en las Modalidades 3.20 y 3.21.

Posología

Los compuestos conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 son generalmente administrados a un sujeto humano en necesidad de dicha administración. El sujeto humano normalmente se habrá

sometido a pruebas antes del tratamiento opera establecer si está presente una infección por Virus de Hepatitis C. Los métodos para diagnosticar la infección por Virus de Hepatitis C (e.g. conforme a la definición anterior) pueden ser métodos estándar bien conocidos para el especialista.

Los compuestos de la invención serán administrados en una cantidad efectiva, i.e. una cantidad efectiva para provocar el efecto terapéutico deseado.

La cantidad del compuesto de la invención administrada al sujeto dependerá de la naturaleza de la infección viral y en las características del sujeto, como salud general, edad, sexo, peso corporal, etnia, tolerancia a los fármacos y presencia de otras condiciones como la diabetes. La El especialista podrá determinar las dosis adecuadas dependiendo de éstos y otros factores. Las dosis efectivas para los fármacos antivirales normalmente usados son conocidas para el especialista.

Por ejemplo, una dosis diaria del compuesto de la fórmula (0) o fórmula (1) puede estar en el rango de 100 picogramos a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, de forma más típica 5 nanogramos a 25 miligramos por kilogramo de peso corporal, y de forma más general 10 nanogramos a 15 miligramos por kilogramo (e.g. 10 nanogramos a 10 miligramos, y de forma más típica 1 microgramo por kilogramo a 20 miligramos por kilogramo, por

ejemplo 1 microgramo a 10 miligramos por kilogramo) por kilogramo de peso corporal aunque se pueden administrar dosis más altas o más bajas cuando se requiera. El compuesto de la fórmula (0) o la fórmula (1) se pueden administrar diariamente o con repeticiones cada 2, o 3, o 4, o 5, o 6, o 7, o 10 o 14, o 21, o 28 días por ejemplo, la duración del tratamiento depende del genotipo VHC específico y la potencia del compuesto de la fórmula (0) o (1) solos o combinados con otros agentes terapéuticos.

Los compuestos de la invención se pueden administrar de forma oral en un rango de dosis, por ejemplo 1 a 1500 mg (0.6 to 938 mg/m^2), o 2 a 800 mg (1.25 to 500mg/m^2), o 5 a 500 mg (3.1 to 312 mg/m^2), o 2 to 200 mg (1.25 to 125 mg/m^2) o 10 a 1000 mg (6.25 a 625 mg/m^2), los ejemplos específicos de dosis incluyen 10 mg (6.25 mg/m^2), 20 mg (12.5 mg/m^2), 50 mg (31.3 mg/m^2), 80 mg (50 mg/m^2), 100 mg (62.5 mg/m^2), 200 mg (125 mg/m^2), 300 mg (187.5 mg/m^2), 400 mg (250 mg/m^2), 500 mg (312.5 mg/m^2), 600 mg (375 mg/m^2), 700 mg (437.5 mg/m^2), 800 mg (500 mg/m^2), 900 mg (562.5mg/m^2) y 1000 mg (625 mg/m^2). El compuesto puede administrarse una vez o más de una vez al día. El compuesto normalmente se administra de forma continua y (i.e. se toma diariamente sin suspender durante el régimen de tratamiento).

En ciertas circunstancias, por ejemplo, cuando se

usan combinados con un fármaco anticancerígeno para el tratamiento del carcinoma hepatocelular, el compuesto se puede administrar de forma continua o intermitente (i.e. se toma de forma continua durante un periodo específico como una semana, después se descontinua por un periodo como de una semana y después se toma de forma continua durante otro periodo como una semana y así en adelante durante el régimen del tratamiento). De forma más común, el compuesto de la fórmula (0) se administrarán de forma continua.

Sin embargo, por último, la cantidad del compuesto administrado y la duración del régimen del tratamiento se realizarán a discreción de un médico supervisor.

Terapia combinada

Los compuestos de las Modalidades 1.0 a 1.329 se pueden usar solos o combinados con otros agentes terapéuticos.

En consecuencia, en otra Modalidad (Modalidad 3.20), la invención proporciona una combinación de un compuesto conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 con por lo menos un (e.g. 1, 2, 3 o 4, o más de preferencia 1, 2 o 3, y con mayor preferencia 2 a 3) agente terapéutico seleccionado entre (a) interferonas; (b) ribavirin y análogos de estos; (c) otros inhibidores de proteasa VHC NS3; (d) inhibidores alfa-

glucosidasa 1; (e) hepatoprotectores; (f) inhibidores nucleósidos o nucleótidos de VHC NS5B polimerasa; (g) inhibidores no-nucleósidos de VHC NS5B polimerasa; (h) inhibidores VHC NS5A; (i) TLR-7 agonistas; (j) inhibidores de ciclofilin; (k) inhibidores VHC IRES; (l) potenciadores de farmacocinética; (m) inmunoglobulinas; (n) inmunomoduladores; (o) agentes anti-inflamatorios; (p) antibióticos; (q) VHC NS3 helicasa inhibidores; (r) VHC NS4a antagonistas; (s) inhibidores enlazantes VHC NS4b; (t) inhibidores VHC p7; (u) inhibidores centrales VHC; y (v) inhibidores de entrada de VHC; (w) inhibidores diacilglicerol aciltransferasa tipo 1 (DGAT-1).

En la Modalidad 3.20, los ejemplos de otros agentes terapéuticos son los siguientes:

Los ejemplos de interferonas son pegilados rIFN-alfa 2b (PEG-Intron), pegilado rIFN-alfa 2a (Pegasys), rlFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfanative, Multiferon, subalin), interferón alfacon-1 (Infergen), interferón alfa-nl (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), Interferón alfa 5 (Digna), HDV-interferón inyectable, omega interferón (Intarcia), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), Zalbin (Albuferon, albinterferon alfa-2b), IFN alfa-2b XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, glucosilado interferón

alfa- 2b (AVI-005), PEG-[iota]nfergen, Interferón PEGilado lambda-1 (PEGilated IL-29) y belerofon.

Ejemplos de ribavirin y sus análogos incluyen ribavirin *per se* (Rebetol, Copegus) y taribavirin (Viramidine).

Ejemplos de inhibidores VHC NS3 de proteasa son boceprevir (SCH-503034), telaprevir (VX-950), TMC-435, BI-201335, Vaniprevir (MK-7009), VX-500, VX-985, VX-813, BMS-650032,GS-9451, GS-9256, MK-5172, ACH-1625, ACH-2684,PHX-1766, Danoprevir (ITMN-191/R7227), IDX-320, ABT-450, AVL-181, TG2349, AVL-192.

Ejemplos de inhibidores alfa-glucosidasa 1 celgosivir (MX-3253) y Miglitol, UT- 231 B.

Ejemplos de hepatoprotectores son IDN-6556, ME 3738, LB-84451, silibilin, MitoQ.

Ejemplos de inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de VHC NS5B polimerasa son R7128 (RO5024048), IDX-184, BCX-4678, PSI-7977, PSI-938, TMC649128, INX-189, BMS-791325, PSI 353661, ALS2200, ALS2158, GS6620.

Ejemplos de inhibidores no-nucleósidos de VHC NS5B polimerasa Filibuvir (PF-868554), VX-759, VX-222, BI207127, Tegobuvir (GS-9190), IDX-375, Setrobuvir (ANA-598, VCH-916, MK- 3281, VBY-708, A848837, ABT-333, A-48547, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, ABT 072, GS9669, TMC647055.

Ejemplos de inhibidores VHC NS5A Daclatasvir

(BMS790052), BMS-824393, AZD-7295, AZD-2836 (A-831), EDP-239, PPI-461, PPI-1301, PPI668, ACH 2928, ACH3102, GS5885, GSK2336805, IDX719.

Ejemplos de agonistas TLR-7 son ANA-975, ANA-773 y SM-360320.

Ejemplos de inhibidores de ciclofilin son Alisporivir (DEBIO-025), SCY-635 y NIM811.

Un ejemplo de un inhibidor VHC IRES es MCI- 067.

Un ejemplo de un antagonista VHC NS4a es ACH-1095.

Un ejemplo de un inhibidor enlazante VHC NS4b es clemizole (Eiger).

Ejemplos de potenciadores farmacocinéticos son BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629 y roxitromicin.

Ejemplos de inmunoestimulantes incluyen Zadaxin (SciClone).

Ejemplos de inhibidores de entrada de VHC son Pro-206, ITX-5061, SP-30.

Un ejemplo de un inhibidor VHC p7 es BIT-225.

Un ejemplo de un inhibidor DGAT-1 es LCQ908.

Ejemplos de otros fármacos usados para tratar el VHC y que debe combinarse con los compuestos de las Modalidades 1.0, 1.00 y 1.1 a 1.329 incluyen nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-

5005, XTL-6865, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanide y VX-497 (merimepodib), SCV-07, Lenocta, CTS-1027, JKB-122, CF-102, PYN17, PYN18, IMMU-105, CYT-107, GSK-2336805, GSK-2485852.

En otra modalidad (Modalidad 3.21), la invención proporciona una combinación de un compuesto conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 con por lo menos un (e.g. 1, 2, 3 o 4, o mejor 1, 2 o 3, y mejor aún 2 a 3) agente terapéutico seleccionado entre (a) interferonas; (b) ribavirin y análogos de estos; (c) otros inhibidores proteasa NS3 del VHC; (d) inhibidores alfa-glucosidasa 1; (e) hepatoprotectores; (f) inhibidores nucleósidos o nucleótidos de VHC NS5B polimerasa; (g) inhibidores no-nucleósidos de VHC NS5B polimerasa; (h) inhibidores NS5A VHC; (i) TLR-7 o TLR-9 agonistas; (j) inhibidores de ciclofilin; (k) inhibidores IRES VHC; (l) potenciadores farmacocinéticos; (m) inmunoglobulinas; (n) inmunomoduladores; (o) agentes antiinflamatorios; (p) antibióticos; (q) inhibidores de helicasa NS3 VHC; (r) antagonistas NS4a VHC; (s) inhibidores enlazantes NS4b VHC; (t) inhibidores p7VHC; (u) inhibidores centrales VHC; y (v) inhibidores de entrada VHC; (w) inhibidores diacilglicerol aciltransferasa tipo 1 (DGAT-1); (x) adyuvantes agonistas de vacunas TLR-3; (y) inhibidores de ensamble viral; (z)

inhibidores VIH; (aa) inhibidores de serina proteasa viral; (ab) inhibidores de polimerasa viral; (ac) inhibidores de helicasa viral; (ad) agentes inmunomoduladores; (ae) antioxidantes; (af) agentes antibacteriales; (ag) vacunas terapéuticas; (ah) agentes hepatoprotectores; (ai) agentes antisentido; e (aj) inhibidores internos de sitio de entrada interna.

En la Modalidad 3.21, los ejemplos de otros agentes terapéuticos son los siguientes:

Ejemplos de interferonas son los pegilados rIFN-alfa 2b (PEG-Intron,Redipen, Silatron, C-Pegferon, Cilatron, SCH-054031, PEG-IFN-alfa2b, Peginterferon alfa-2b, Virtron, SCH-54031, ViraferonPeg), pegilado rIFN-alfa 2a (Pegasys), rlFN-alfa 2b (Intron A, IFN-alfa2b, YM-14090, DepoInterferon alfa, Alfratronol; Viraferon, Sch-30500), BIP-48 (Peginterferon alfa 2b 48kDa), rIFN-alfa 2a (Roferon-A, Canferon A, Alfaferon, Interferon alfa-2a, Ro-22-8181, Roceron-A), interferón alfa (Omniferon, Alfanative, Multiferon), YPEG-IFN-alfa2a (Y-peginterferon alfa-2a) interferón alfacon-1 (Infergen, Advaferon, Inferax), interferón alfa-nl (Wellferon, Sumiferon, Sumiferon MP), interferón alfa 2b (Hanferon, SC Interferon-alfa, HL-143), peg Inerferon alfa 2b (P-1101), InferoXen, interferón alfa-n3 (Alferon Naturaferon, Alferon LDO, Leucocito Humano interferón alfa, Alferon N Gel, Cellferon,

Altemol, Alferon N Injection), Interferon alfa 5 (NAHE-001), HDV-interferón inyectable, omega interferón (Intarcia), interferón-beta (Avonex, DL-8234, rHuIFN-beta, Fibroblast interferón, IFN-beta, DL-8234, R-Frone, Feron, Frone), PEG-interferon beta (Interferon PEGilado beta, TRK-560) interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510),), Interferon beta-1a (Rebif, IFN-beta1a, IFN-B-1a) Interferon gamma-1b (Actimmune, Imukin 1, Immukin, DasKloster-1001-01, DasKloster-1001), IFN alfa-2b XL, BLX-883 (Locteron, CR2b), DA-3021, interferón glucosilado alfa- 2b (AVI-005), PEG-[iota]nfergen, Interferon PEGilado lambda-1 (PEGilated IL-29, BMS-914143, PEG-rIL-29, PEG-Interleukin-29), belerofon, LAPS-IFN alfa (HM-10660A), Alfaferone (Interferon alfa lozenges, BALL-1 IFN-alfa, interferón alfa linfoblastoide humano natural, Veldona, OPC-18), BBT-012, y Peginterferon alfa-2b/ ribavirin (Pegetron).

Ejemplos de ribavirin y sus análogos incluyen ribavirin *per se* (Rebetol, Copegus, C-Virin; Ravanex, Virazide, Virazole, Ribacine,Cotronak, Viramid) y taribavirin (KD-024, AVS-206, hidrocloruro Taribavirin, hidrocloruro de Viramidine,ICN-3142, hidrocloruro de Ribamidine, AVS-000206,Viramidine).

Ejemplos de inhibidores de proteasa VHC NS3 son boceprevir (SCH-503034, victrelis), telaprevir (VX-950, incivek, incivo), Simeprevir (TMC-435), Faldaprevir (BI-

201335), Vaniprevir (MK-7009), VX-985, VX-813, VBY-376, Asunaprevir (BMS-650032),GS-9451, GS-9256 (GS-337152), MK-5172, Sovaprevir (ACH-1625), Neceprevir (ACH-2684),PHX-1766, Danoprevir (ITMN-191/R7227), ABT-450, AVL-181, TG2349, AVL-192, Ossirene (PRX-0002/AS101, PRX-0001/AS101,IVX-Q-101, WAX-120337, AS-101), BL-8030.

Ejemplos de inhibidores de alfa-glucosidasa 1 celgosivir (VIR-222, MBI-3253, Bucast, MDL-28574, Bu-cast, MX-3253), Brazaves (Zavesca, NB-DNJ, Vevesca, N-Bu-DNJ, N-Butil-deloxinojirimicin, Miglustat, OGT-918, SC-48334), Miglitol (Diastabol, Glyset, Plumarol, Seibule).

Ejemplos de hepatoprotectores son Emricasan (IDN-6556, PF-03491390, PF-3491390), Nivocasan (LB-84451), silibilin (Siliphos, Silybin-Phytosome, Silipide, complejo de fosfatidilcolina Silybin, IdB-1016), MitoQ (Mitoubiquinona mesilato, Mitoquinona mesilato), Molixan (BAM-205, NOV-205), Silymarin (Legalon).

Ejemplos de inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de polimerasa NS5B VHC son Mericitabine (R7128,RO5024048, MCB, R-4048, RG-7128,RO-5024048), IDX-184, IDX-19368, IDX-19370, BCX-5191 BCX-4678, Sofosbuvir (PSI-7977, GS7977), PSI 353661 (PSI-661), ALS2200, ALS2158, GS6620, T-1106).

Ejemplos de inhibidores no nucleósidos de VHC NS5B polimerasa Filibuvir (PF-868554), VX-759, Lomibuvir

(VX-222, VCH-222), BI207127, Tegobuvir (GS-9190, GS-333126), IDX-375, PPI-383, VLS-732, Setrobuvir (ANA-598, RG-7790), VCH-916, MK- 3281, A848837, ABT-333, A-48547, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, GSK-2485852, ABT 072, GS9669, TMC647055, BMS-791325, PPI-383.

Ejemplos de inhibidores NS5A VHC Daclastavir (BMS790052), BMS-824393, AZD-7295, AZD-2836 (A-831), EDP-239, PPI-461, PPI-1301, PPI-668, ABT-267, ACH 2928, ACH3102, GS5885, GSK2336805, IDX719.

Ejemplos de agonistas TLR-7 o TLR-9 son ANA-773 (RG-7795), GS-9620, Resiquimod (R-848, VML-600, S-28463), SD-101, ProMune (PF-03512676, CpG B ODN, Agatolimod sodio, VaxImmune, CpG ODN 2006, CpG-2006, PF-3512676, CpG-7909), MCT-465.

Ejemplos de inhibidores de ciclofilin son Alisporivir (DEBIO-025, UNIL-025, DEB-025), SCY-635, BC556 y NIM811.

Un ejemplo de un inhibidor IRES VHC es MCI- 067.

Un ejemplo de un antagonista NS4a VHC es ACH-1095 (ACH-0141095, GS-9525)

Un ejemplo de un inhibidor enlazante NS4b VHC es clemizole (Reactrol, Klemidox, Histacuran, Allercur, hidrocloruro de Clemizole, Eiger).

Ejemplos e potenciadores farmacocinéticos son Paradisin C (BAS-100), SPI-452, PF-4194477, GS9350 (Gilead)

y ritonavir.

Ejemplos de inmunoestimulantes incluyen Zadaxin (Thymalfasin, Thymosin alfa 1, TA-1), y SM-360320.

Ejemplos de inhibidores de entrada de VHC son ITX-5061, ITX-4520, SP-30, VHC1 MAbM (BL-VHC1), E1E2-VLP y VHC E1E2/MF59C.1 (E1E2/MF59C.1, VHC E1E2MF59).

Un ejemplo de un inhibidor p7 de VHC es BIT-225.

Un ejemplo de un inhibidor DGAT-1 es Pradigastat (LCQ-908A, LCQ908)

Un ejemplo de un agonista TLR-3 es Ampligen (Rintatolimod; Atvogen)

Ejemplos de otros fármacos usados para tratar el VHC y que se puede combinar con los compuestos de las Modalidades 1.0 a 1.329 incluyen nitazoxanida (PH-5776, Heliton, Cryptaz, Colufase, Daxon, Alinea, NTZ), PYN-17 (altirex), KPE02003002, KRN-7000, civacir, GI-5005,, PTX-111, ITX2865, TT-033i (OBP-701, TT-033), ANA 971, NOV-205, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702,, Tarvacin (Bavituximab, Ch3G4), Nivolumab (BMS-936558, MDX-1106, ONO-4538,), Oglufanide y VX-497 (merimepodib), Golotide (Golotimod,SCV-07), Lenocta, CTS-1027, JKB-122, CF-102 (Cl-IB-MECA), PYN18, IMMU-105, CYT-107,,, EPB-415, EPB-500, EPB-200, BL-8020, UT- 231 B, Nivocasan (GS9450), MK-8742, MK-2748, RO-5466731, RO-5428029, BMS-929075, CH-6808755, JNJ-47910382, VL-01, Vacc-HCV, HS-VIH/SIV, TT-034 (PF-05095808), PHN-121, HCV-003

(AdCh3NSmut/MVA-NSmut), MK-6325, MG-1105, RO-5303253, SB-9200, PerCvax (Ad6NSmut/AdCh3NSmut), TerCvax (AdCh3NSmut/Ad6NSmut), IPH-1201, REP-2055 (REP-9AC), V-5 Immunitor,), Miravirsen (LNA-anti-mARN-122,SPC-3649, LNA-antimiR-122), HepTide, PF-4136309 (INCB-8761), Pidilizumab (CT-011), (-)-Epicatequin galato (ECG, (-)-Epicatequin-3-galato), CYT-107 (CYT-99-007, rhIL-7, interleucina-7 recombinante), ChronVac-C, KPE-00001133, TG-4040 (MVA-HCV), Nurelin (ADS-5102, ADA; ADS-5101, EXP-105-1, hidrocloruro de Adamantamina, Lysovir, Mantadix, Hofcomant, Cerebramed, hidrocloruro de Amantadina, NSC-83653, Symmetrel), Teavigo (Sunphenon, Epigallocatechin-3-gallate, (-)-Epigallocatechin gallate, (-)-EGCG, Epigallocatechin gallate), Prevascar (Ilodecakin, Interleukin-10, IL-10, Tenovil, Sch-52000, rIL-10, rhIL-10), Oxocebron (Ryoxon, WF10, Ancloximex, Oxilium, Oxoferin, Oxoviron, Immunokine, Animexan, Oxomexan, Oxovasin, Oxovir, Macrokine, TCDO, WF-10), Thymogen (IM-862,Oglufanide disodio, Glufanide, Timogen), Civacir (inmunoglobulina de Hepatitis C (humana), Nabi-Civacir), Phosphostim (IPH-1101, BrHPP sal sódica, pirofosfato de Bromohydrin), Transvax(TM) (IC-41, Peptide Vaccine IC41, vacuna de hepatitis C).

En una modalidad preferente (Modalidad 3.13), la invención proporciona una combinación de un compuesto conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades

1.0 a 1.329 con otro agente terapéutico seleccionado entre telaprevir y boceprevir y combinaciones de estos, opcionalmente con un agente terapéutico (e.g. antiviral) adicional como el interferón y/o ribavarin.

Combinaciones con agentes anticancerígenos

Una consecuencia de la infección con Virus de Hepatitis C puede ser el desarrollo subsecuente de un carcinoma hepatocelular. Las combinaciones de los compuestos de la invención con fármacos anticancerígenos se pueden usar para tratar el carcinoma hepatocelular y específicamente la etapa temprana hepatocarcinoma.

En consecuencia, en otras Modalidades, la invención proporciona:

3.22 Una combinación de un compuesto conforme a una de las Modalidades 1.0 a 1.329 y un fármaco anticancerígeno, y de forma más específica un fármaco anticancerígeno efectivo para tratar el carcinoma hepatocelular.

3.23 Una combinación conforme a la Modalidad 3.22 para uso en el tratamiento del carcinoma hepatocelular.

3.24 El uso de una combinación conforme a la Modalidad 3.23 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del carcinoma hepatocelular.

3.25 Un método para tratar el carcinoma hepatocelular en un sujeto en necesidad de dicho

tratamiento, cuyo método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación conforme a la definición en la Modalidad 3.22.

3.26 Una combinación, compuesto para uso, uso o método conforme a cualquiera de las Modalidades 3.22 a 3.25 caracterizada porque el fármaco anti-cancerígeno es uno o más (e.g. 1, 2 o 3) seleccionados entre 131I-metuximab, AEG-35156, alloCIK, ALN-VSP, vacuna de cáncer alfa-fetoproteina c, apatinib mesilato, ARENEGYR (NGR-TNF, NGR-hTNF), avastin, axitinib, AZD-1480, baclofen, bavituximab, (Tarvacin), BCT-100 (PEG-BCT-100), belinostat, bevacizumab, brivanib alaninato, cabozantinib (cabozantinib S-malato, BMS-907351, XL-184), camptotecin, capecitabina, paclitaxel (e.g. nanopartículas paclitaxel en complejo lípido lipidcatiónico), CF-102 (Cl-IB-MECA), cisplatin, cixutumumab, CMS-024, CreaVax-HCC, CryoStim, CT-011, curaxin, darinaparsin (Zinapar), dasatinib, dovitinib lactato, doxorubicin, DW-166HC, ENZ-2968 (EZN-2968, SPC-2968), everolimus, EZN-2968 (ENZ-2968; SPC-2968), ficlatuzumab, flavopiridol, foretinib, fotemustina, ganetespib, GC-33 (RG-7686), golvatinib tartrato, GPC3(144-152)/IFA, GPC3(298-306)/IFA, GWN (ONO-7268MX1), HAP-302 (TH-302), hepácido (Melanocid, deiminasa arginina pegilada 20000), Immuncell-LC, ImmuCyst, kanglaite, KD-018, KD-025, lansoprazol, lenalidomida, lenvatinib mesilato, linifanib,

LY-2157299, mapatumumab, MB-07133 (MB-7133), MEDI-573, melfalan, mepacrina (quinacrina), miriplatin, mitomicin, mitoxantrona, MK-2206 (NSC-749607), MS-20, muparfostat, nemorubicin, nimotuzumab, nintedanib, oncolítico HSV, OPB-31121, orantinib, oxiplatin, pidilizumab, pasireotide, PD-0332991, peretinoin, pexastimogene devacirepvec, Poly-ICLC (Hiltonol), provecta (Xantril, Rose Bengal disodio), ramucirumab, recentin (AZD-2171), refametinib, regorafenib, resminostat, rF-CEA-TRICOM/rV-CEA-TRICOM; CEA-TRICOM, Rose Bengal Sodio, SB-31 (SB Injection, deloxipodofilotoxin), selumetinib (selumetinib sulfate), sirolimus (Rapamune), sorafenib, tamibaroteno, tarceva, talaporfin, TB-403 (Anti-PIGF), temsirolimus, talidomida, timalfasin, tigatuzumab, tivantinib, TKM-080301 (PLK1-SNALP; TKM-PLK1), TLC-388, TRC-105, trebananib, tremelimumab, TS-1 (combinación de tegafur, gimeracil y oteracil), tiroserleutida (L-Tirosil-L-seril-L-leucina), tiroservaltida (Tyroservatide), vargatef, velcade, veliparib hidrocloruro, YN-968D1, zinostatin y zibrestat (Combretastatin A-4).

Formulaciones Farmacéuticas

Mientras es posible para el compuesto active ser administrado por sí solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica (e.g. formulación).

En consecuencia, en otra Modalidad (Modalidad 4.1) de la invención, se proporciona una composición

farmacéutica que consta por lo menos de un compuesto de la fórmula (0) como se define en cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 junto con por lo menos un excipiente farmacéutico aceptable.

Los excipientes farmacéuticos aceptables pueden ser seleccionados entre, por ejemplo, portadores (e.g. un portador sólido, líquido o semisólido), adyuvantes, diluyentes, rellenadores o agentes espesantes, agentes granulantes, agentes de recubrimiento, agentes de control de liberación, agentes enlazantes, desintegrantes, agentes lubricantes, conservadores, antioxidantes, agentes tamponantes, agentes de suspensión, agentes engrosadores, agentes saborizantes, endulzantes, agentes enmascarantes de sabor, estabilizadores u otros excipientes usados convencionalmente en composiciones farmacéuticas. Ejemplos de excipientes para varios tipos de composiciones farmacéuticas se establecen con mayor detalle a continuación.

El término "farmacéuticamente aceptable" conforme a su uso en la presente solicitud se refiere a compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosis que, dentro del alcance del juicio médico sólido, son adecuadas para el contacto con los tejidos de un sujeto (e.g. un sujeto humano) sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una

proporción riesgo/ beneficio razonable. Cada excipiente también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la fórmula (0) se pueden formular de conformidad con las técnicas conocidas, ver por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser en alguna forma aceptables para administración oral, parenteral, tópica, intranasal, intrabronquial, sublingual, oftálmica, ótica, rectal, intra-vaginal, o transdérmica. Cuando las composiciones son dirigidas a la administración parenteral, se pueden formular para suministro intravenoso, intramuscular, intraperitoneal, administración subcutánea o directa en un órgano o tejido específico por inyección, infusión u otro medio de suministro. El suministro puede ser por inyección en bolo, infusión a corto o largo plazo y puede ser vía suministro pasivo o a través del uso de una bomba de infusión adecuada o bomba de jeringa.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tamponantes, bactericidas, co-solventes, agentes de superficie activa, mezclas de solventes

orgánicos, agentes en complejo de ciclodextrina, agentes emulsificantes (para formar y estabilizar formulaciones de emulsiones), componentes liposomáticos para formar liposomas, polímeros gelatinizantes para la formación de geles poliméricos, protectores de liofilización y combinaciones de agentes para, *inter alia*, estabilizar el ingrediente activo en una forma soluble y proveer la formulación isotónica con la sangre del receptor. Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral también pueden tener forma de suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes (R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2) 2004, p 201-230).

Las formulaciones se pueden presentar en contenedores de dosis unitarias o multidosis, por ejemplo en ampollas selladas, ampolletas y jeringas prellenadas, y se pueden almacenar en condiciones en seco congelado (liofilizado) requiriendo únicamente la adición de un portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso.

La formulación farmacéutica se puede preparar liofilizando un compuesto de la fórmula (0), o subgrupos de estos. La liofilización se refiere al procedimiento de secar-congelar una composición. El secar-congelar y la

liofilización son por lo tanto usados en la presente como sinónimos.

Las soluciones inyectables extemporáneas y suspensiones se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y tabletas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para inyección parenteral también pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas o no acuosas farmacéuticamente aceptables así como polvos estériles para su reconstitución en soluciones inyectables estériles o dispersiones justo antes de su uso. Ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos acuosos o no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (como glicerol, propileno glicol, polietileno glicol, y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de estos, aceites vegetales (como aceite de girasol, aceite de cártamo y aceite de maíz), así como ésteres orgánicos inyectables como etil oleato. La adecuada fluidez se puede mantener, por ejemplo, con el uso de materiales espesantes como lecitina, por el mantenimiento del tamaño requerido de partículas en caso de dispersiones y por el uso de surfactantes.

Las composiciones de la presente invención también pueden contener adyuvantes como conservadores,

agentes humectantes, agentes emulsificantes, y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede asegurar por la inclusión de varios agentes antibacteriales y antimicóticos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También es preferible incluir agentes para ajustar la tonicidad como los azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede provocar con la inclusión de agentes que retrasen la absorción como el monostearato de aluminio y gelatina.

En una modalidad preferente de la invención, la composición farmacéutica es una forma adecuada de administración i.v., por ejemplo por inyección o infusión. Por administración intravenosa, la solución se puede dosificar como tal, o se puede inyectar en una bolsa de infusión (conteniendo un excipiente farmacéuticamente aceptable, como 0.9% solución salina o 5% dextrosa), antes de la administración.

En otra modalidad preferente, la composición farmacéutica se encuentra en una forma adecuada para administración subcutánea (s.c.).

Las formas de dosis farmacéut8icas adecuadas para administración oral incluyen tabletas (cubiertas o no cubiertas), cápsulas (duras o suaves), comprimidos,

pastillas, píldoras, jarabes, soluciones, polvos, gránulos, elixires y suspensiones, tabletas sublinguales, obleas o parches como parches bucales.

Así, las composiciones de tabletas pueden contener una dosis unitaria de compuesto active junto con un diluyente inerte o portador como azúcar o alcohol de azúcar, e.g.; lactosa, sacarosa, sorbitol o manitol; y/o un diluyente no derivado de azúcar como el carbonato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio o una celulosa o derivados de éstos como la celulosa de microcristalino (MCC), metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, y almidones como el almidón de maíz. Las tabletas también pueden contener estos ingredientes estándar como agentes enlazantes y granulantes como polivinilpirrolidona, desintegrantes (e.g. polímeros reticulados expansores como carboximetilcelulosa reticulada), agentes lubricantes (e.g. estearatos), conservadores (e.g. parabenos), antioxidantes (e.g. BHT), agentes tamponantes (por ejemplo tampones de citrato o fosfato), y agentes efervescentes como las mezclas citratos/bicarbonatos. Estos excipientes son bien conocidos y no se necesitan discutir en detalle en la presente.

Las tabletas se pueden diseñar para liberar el fármaco ya sea al contacto con los fluidos estomacales (tabletas de liberación inmediata) o de liberación

controlada (tabletas de liberación controlada) durante un largo periodo de tiempo o dentro de una región específica del tracto GI.

Las formulaciones en cápsulas pueden ser de variedades de gelatina dura o suave y pueden contener el componente activo en forma sólida, semisólida o líquida. Las cápsulas de gelatina se pueden formar de gelatina animal o sintética o derivados de plantas equivalentes de estos.

Las formas de dosis sólidas (e.g.; tabletas, cápsulas etc.) pueden ser cubiertas o no cubiertas. Las coberturas o revestimientos pueden actuar ya sea como películas protectoras (e.g. un polímero, cera o barniz) o como un mecanismo para controlar la liberación del fármaco o para fines de identificación o estéticos. La cobertura (e.g. un tipo de polímero Eudragit ™) puede ser designada o liberar el componente activo a la ubicación deseada dentro del tracto gastro-intestinal. Así, la cobertura se puede seleccionar como para degradarse bajo ciertas condiciones de pH dentro del tracto gastrointestinal, liberando así de forma selectiva el compuesto en el estómago o en el ileo, duodeno, yeyuno o colon.

En lugar de o además de una cobertura, el fármaco puede ser presentado en una matriz sólida que comprende un agente controlador de liberación, por ejemplo un agente de

retraso de liberación que puede adaptarse para liberar el compuesto en una forma controlada en el tracto gastrointestinal. De forma alterna el fármaco puede presentarse en una cobertura de polímero e.g. una cobertura de polímero polimetacrilato, que se puede adaptar a la liberación selectiva del compuesto bajo condiciones de alcalinidad o acidez variada en el tracto gastrointestinal. De forma alterna, el material de matriz o la cobertura de retraso de liberación puede tener forma d un polímero erosionable (e.g. un polímero anhídrido maléico) que continuamente es sustancialmente erosionado a medida que la forma de dosificación pasa a través del tracto gastrointestinal. Como otra alternativa, la cobertura puede designarse para desintegrarse bajo acción microbiana en el intestino. Como una alternativa adicional, el compuesto activo se puede formular en un sistema de suministro que proporción un control osmótico de la liberación del compuesto. La liberación osmótica y otras formulaciones de liberación retrasada o sostenida (por ejemplo formulaciones basadas en resinas de intercambio de iones) se pueden preparar conforme a los métodos conocidos para los expertos en la materia.

El compuesto de la fórmula (0) o fórmula (1) se puede formular con un portador y administrarse en forma de nanopartículas, y la superficie aumentada de nanopartículas

ayuda en su absorción. Además, las nanopartículas ofrecen la posibilidad de penetración directa en la célula. Los sistemas de suministro de fármacos en nanopartículas se describen en "Nanoparticle Technology for Drug Delivery", editado por Ram B Gupta y Uday B. Kompella, Informa Healthcare, ISBN 9781574448573, publicado el 13 de Marzo de 2006. Nanopartículas para suministro de fármaco también se describen en J. Control. Release, 2003, 91 (1-2), 167-172, y en Sinha *et al.*, Mol. Cancer Ther. August 1, (2006) *5*, 1909.

Las composiciones farmacéuticas normalmente comprenden aproximadamente de 1% (p/p) a aproximadamente 95%, preferentemente% (p/p) ingrediente activo y de 99% (p/p) a 5% (p/p) de un excipiente farmacéuticamente aceptable o combinación de excipientes. De preferencia, las composiciones comprenden aproximadamente 20% (p/p) a aproximadamente 90%, % (p/p) ingrediente activo y de 80% (p/p) a 10% de un excipiente farmacéutico o combinación de excipientes. Las composiciones farmacéuticas comprenden aproximadamente de 1% a aproximadamente 95%, preferentemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 90%, de ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas conforme a la invención pueden ser, por ejemplo, en formas de dosis unitarias, como en forma de ampollas, ampolletas, supositorios, jeringas prellenadas, grageas, tabletas o

cápsulas.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar conforme a la forma física deseada de la formulación y pueden, por ejemplo, ser seleccionados entre diluyentes (e.g diluyente sólidos como rellenadores o agentes espesantes; y diluyentes líquidos como solventes y cosolventes), desintegrantes, agentes tamponantes, lubricantes, fluidificantes, control de liberación (e.g. ceras o polímeros de retraso de liberación) agentes, enlazantes, agentes granulantes, pigmentos, plastificantes, antioxidantes, conservadores, agentes saborizantes, agentes enmascarantes de sabor, agentes de ajuste de tonicidad y agentes de cobertura.

La persona calificada tundra la experiencia para seleccionar las cantidades adecuadas de ingredientes para usarse en las formulaciones. Por ejemplo las tabletas y cápsulas normalmente contienen 0-20% desintegrantes, 0-5% lubricantes, 0-5% fluidificantes y/o 0-99% (p/p) rellenadores/ o agentes espesantes (dependiendo de la dosis del fármaco). También pueden contener 0-10% (p/p) aglutinantes de polímeros, 0-5% (p/p) antioxidantes, 0-5% (p/p) pigmentos. Las tabletas de liberación lenta además podrían contener 0-99% (p/p) polímeros de liberación controlada (e.g. retraso) (dependiendo de la dosis). La película protectora de las tabletas o cápsulas normalmente

contiene 0-10% (p/p) polímeros, 0-3% (p/p) pigmentos, y/o 0-2% (p/p) plastificantes.

Las formulaciones parenterales normalmente contienen 0-20% (p/p) tamponantes, 0-50% (p/p) cosolventes, y/o 0-99% (p/p) agua para inyección (WFI) (dependiendo de la dosis y si son secas congeladas). Las formulaciones para depósitos intramusculares también pueden contener 0-99% (p/p) aceites.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral también se pueden obtener combinando el ingrediente activo con los portadores sólidos, si se desea granular una mezcla resultante, y procesar una mezcla, si se desea o es necesario, después de agregar los excipientes adecuados, en tabletas, cápsulas o núcleos de grageas. También es posible para ellos incorporarse en un polímero o matriz cerosa que permita que la difusión o liberación de los ingredientes activos en cantidades medidas.

Los compuestos de la invención también se pueden formular como dispersiones sólidas. Las dispersiones sólidas son fases dispersas homogéneas extremadamente finas de dos o más sólidos. Las soluciones sólidas (sistemas de dispersión molecular), un tipo de dispersión sólida, son bien conocidas para usarse en tecnología farmacéutica (ver (Chiou y Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971)) y son útiles para aumentar los índices de disolución y

aumentar la biodisponibilidad de fármacos de mala solubilidad en agua.

Esta invención también proporciona formas de dosis sólidas que comprenden la solución sólida antes descrita. Las formas de dosis sólidas incluyen tabletas, cápsulas, tabletas masticables y tabletas efervescentes o dispersables. Los excipientes conocidos se pueden incorporar con la solución sólida para proporcionar la forma de dosis deseada. Por ejemplo, una cápsula puede contener la solución sólida incorporada con (a) un desintegrante y un lubricante, o (b) un desintegrante, un lubricante y un surfactante. Además una cápsula puede contener un agente espesante, como lactosa o celulosa microcristalina. Una tableta puede contener la solución sólida mezclada con por lo menos un desintegrante, un lubricante, un surfactante, un agente espesante y un deslizante. Una tableta masticable puede contener la solución sólida mezclada con un agente espesante, un lubricante, y si se desea un agente endulzante adicional (como un endulzante artificial), y sabores adecuados. Las soluciones sólidas también se pueden formar rociando soluciones de fármaco y un polímero adecuado en la superficie de portadores inertes como microesferas de azúcar (‘granulados’). Estas microesferas pueden llenarse en cápsulas o comprimirse en tabletas.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar a un paciente en “paquetes para pacientes” que contienen un tratamiento completo en un solo empaque, normalmente un paquete blíster. El paquete para pacientes tiene una ventaja sobre las prescripciones tradicionales, donde un farmacéutico divide el suministro del paciente en un suministro farmacéutico a partir de un suministro a granel, en él el paciente siempre tiene acceso al prospecto que se incluye en el paquete para el paciente, el cual normalmente falta en las prescripciones para pacientes. La inclusión de un prospecto ha demostrado mejorar el cumplimiento de las instrucciones del médico por parte del paciente.

Las composiciones para uso tópico y suministro nasal incluyen ungüentos, cremas, aerosoles, parches, geles, gotas líquidas y prospectos (por ejemplo prospectos intraoculares). Estas composiciones se pueden formular conforme a los métodos conocidos.

Ejemplos de las formulaciones para administración rectal o intra-vaginal incluyen pesarios y supositorios que pueden ser, por ejemplo, formados con un material ceroso o moldeable que contienen el compuesto activo. Las soluciones del compuesto activo también se pueden usar para administración rectal.

Las composiciones para administración por

inhalación pueden tomar forma de composiciones inhalables en polvo o aerosoles en polvo o líquido, y se pueden administrar en forma estándar usando dispositivos para inhalación de polvo o aerosol. Estos dispositivos son bien conocidos. Para la administración por inhalación, las formulaciones en polvo normalmente comprenden el compuesto activo junto con un diluyente inerte sólido en polvo como la lactosa.

Los compuestos de la fórmula (0) o fórmula (1) generalmente se presentan en forma de dosis unitarias y, como tales, normalmente contienen suficiente compuesto para proporcionar el nivel deseado de actividad biológica. Por ejemplo, una formulación puede contener de 1 nanogramo a 2 gramos de ingrediente activo, e.g. de 1 nanogramo a 2 miligramos de ingrediente activo. Dentro de esto rangos, los sub-rangos específicos del compuesto son 0.1 miligramos a 2 gramos de ingrediente activo (generalmente de 10 miligramos a 1 gramo, e.g. 50 miligramos a 500 miligramos), o 1 microgramo a 20 miligramos (por ejemplo 1 microgramo a 10 miligramos, e.g. 0.1 miligramos a 2 miligramos de ingrediente activo).

Para las composiciones orales, una forma de dosis unitaria puede contener de 1 miligramo a 2 gramos, normalmente 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo 50 miligramos a 1 gramo, e.g. 100 miligramos a 1 gramo, de

compuesto activo.

El compuesto activo será administrado a un paciente en necesidad de éste (por ejemplo un paciente humano o animal) en una cantidad suficiente para alcanzar el efecto terapéutico deseado.

Cuando el compuesto de la fórmula (0) o la fórmula (1) se usa en combinación con otro agente terapéutico (como otro compuesto antiviral (e.g. anti-VHC) conforme a la definición anterior, los componentes activos de la combinación se pueden asociar físicamente o no físicamente conforme a la definición en la sección "Definiciones" anterior. Así, el otro agente terapéutico puede ser formulado de forma separada al compuesto de la fórmula (0) o fórmula (1) o puede ser formulado junto con el compuesto de la fórmula (0) o fórmula (1). En una modalidad (Modalidad 4.2), el compuesto de la fórmula (0) o la fórmula (1) se formula junto con uno o más agentes terapéuticos.

En consecuencia, en otra modalidad (Modalidad 4.2) de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que contiene por lo menos un compuesto de la fórmula (0) conforme a la definición de cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 junto con por lo menos otro agente terapéutico conforme a la definición que se proporciona en la presente y por lo menos un excipiente farmacéuticamente

aceptable.

El otro agente(s) terapéutico puede ser cualquier agente o más de un agente que se incluye en la lista por categoría de la (a) a la (z) anterior.

Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden contener 1, 2 o 3 agentes terapéuticos, normalmente, 1 o 2 agentes terapéuticos diferentes.

El otro agente terapéutico puede estar bien mezclado con el compuesto de la fórmula (0) y formulado en conjunto para producir una composición homogénea, o puede estar presente en sub-unidades discretas (e.g. gránulos, capas, microesferas o minitabletas) que son formuladas para producir una composición heterogénea.

Así, la composición puede estar presente como una tableta multicapa con una capa que consta del compuesto de la fórmula (0) y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos y uno o más capas adicionales donde cada una o más contienen otros agentes terapéuticos.

Por ejemplo, la composición puede tener forma de una tableta bicapa o tricapa, donde una capa contiene el compuesto de la fórmula (0) y la otra capa o capas contienen otros agentes terapéuticos como se definió antes.

Cuando la tableta contiene dos o más capas, una o más capas pueden ser suministradas con una cobertura de retraso de liberación que retrasa la liberación del

compuesto de la fórmula (0) u otro agente terapéutico, por ejemplo de tal manera que sea liberado en un tiempo diferente, o a un índice diferente, o en una región diferente del tracto gastrointestinal, de otros agentes activos en la composición.

De forma alterna, en lugar de presentarse en capas separadas, la composición de la tableta se puede formar a partir de gránulos comprimidos caracterizada porque dos o más tipos diferentes de gránulos están presentes y cada tipo de gránulo contiene un agente activo diferente. Por ejemplo, la tableta pueden comprender un tipo de gránulos que contienen un compuesto de la fórmula (0) y uno o más tipos adicionales de gránulos que contienen otros agentes terapéuticos.

Como alternativa para las tabletas, las composiciones se pueden presentar como cápsulas. Las cápsulas pueden contener un relleno sólido, semi-sólido o líquido en el cual el compuesto de la fórmula (0) y los otros agentes terapéuticos formen una mezcla homogénea, o la cápsula puede contener un relleno en el cual el compuesto de la fórmula (0) y los otros agentes terapéuticos formen una mezcla heterogénea. Así, la cápsula puede contener dos o más tipos diferentes de gránulos, microesferas o minitabletas, caracterizada porque cada tipo de gránulo, microesfera o minitableta contiene un agente

terapéutico diferente o una combinación de agentes terapéuticos. Por ejemplo, un tipo de gránulo, microesfera o minitableta puede contener un compuesto de la fórmula (0) y uno o más tipos diferentes de gránulos, microesferas o minitabletas pueden contener otros agentes terapéuticos. Como con las composiciones de tabletas descritas antes, las diferentes subunidades (e.g. gránulos, microesferas de minitabletas) se pueden formular para liberar en diferentes momentos, diferentes índices o diferentes partes del tracto gastrointestinal.

La combinación de agentes activos también se puede presentar como un kit farmacéutico, paquete farmacéutico o paquete para el paciente en el cual el compuesto de la fórmula (0) y uno o más agentes terapéuticos diferentes son coempacados o copresentados (e.g. como parte de una variedad de dosis unitarias); opcionalmente junto con las instrucciones de uso.

EJEMPLOS

Ahora se ilustrará la invención, de forma no limitativa, por referencia a las modalidades específicas descritas en los siguientes ejemplos. In los ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas.

Abreviaturas

Aq	Acuoso
DBU	1,8-Diazabicicloundec-7-ene

DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
DMA	Dimetilacetamida
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et2O	Dietil éter
EtOAc	Etil acetato
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato
Hplc	Cromatografía líquida de alta presión
IPA	Alcohol Isopropil (2-propanol)
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
Min	Minutos
MS	Espectrometría de Masa
NMP	N-Metilpirrolidinona
NMR	Espectroscopia por Resonancia Magnética Nuclear
Sat.	Saturado
TBME	Eter tert-butil de metilo
THF	Tetrahidrofurano
TMS-Cl	Cloruro de trimetilsilil

Sistema Analítico LC-MS y descripción del método

En los siguientes ejemplos., los compuestos se

caracterizan por espectroscopia de masa usando los sistemas y las condiciones de operación que se establecen a continuación. Donde los átomos con diferentes isótopos están presentes y se cita una sola masa, la masa citada para el compuesto es la masa monoisotópica (i.e. ^{35}Cl; ^{79}Br etc.).

Sistema Waters Platform LC-MS:

Sistema HPLC: Waters 2795

Detector de Espec Masa: Micromass Platform LC

Detector PDA: Waters 2996 PDA

- **Condiciones de Plataforma MS:**

Voltaje capilar: 3.6 kV (3.40 kV en ES negativo)

Voltaje cono: 30 V

Temperatura Fuente: 120 °C

Rango de Scan: 125-800 amu

Modo de Ionización: ElectroSpray Positivo o ElectroSpray Negativo o ElectroSpray Positivo & Negativo

Sistema Waters Fractionlynx LC-MS:

Sistema HPLC: 2767 auto muestrario – 2525 bomba de gradiente binaria

Detector de Espec de Masa: Waters ZQ

Detector PDA: Waters 2996 PDA

- **Condiciones Fractionlynx MS:**

Voltaje capilar: 3.5 kV (3.25 kV en ES negativo)

Voltaje cono: 40 V (25 V en ES negativo)

Temperatura Fuente: 120 °C

Rango de Escaneo: 125-800 amu

Modo de Ionización: ElectroSpray Positivo o ElectroSpray Negativo o ElectroSpray Positivo & Negativo

Sistema Agilente 1200SL-6140 LC-MS - RAPID:

Sistema HPLC: Agilente 1200 seroe SL

Detector de Espec de Masa: Agilente 6140 simple cuádruple

Segundo Detector: Agilente 1200 MWD SL

- **Condiciones Agilente MS:**

Voltaje capilar: 4000V en ES pos (3500V en ES Neg)

Fragmentador/Ganancia: 100

Ganancia: 1

Secar el flujo de gas: 7.0 L/min

Temperatura del Gas: 345 °C

Presión del Nebulizador: 35 psig

Rango de Escaneo: 125-800 amu

Modo de Ionización: Conmutación por

ElectroSpray Positivo-Negativo

Sistema Agilente 1100 LC-MS:

Sistema HPLC: Agilente serie 1100

Detector de Espec de Masa: Bruker Esquire 3000 Plus Ion Trap

- **Condiciones de Agilente 1100 MS:**

Sistema : Bruker Esquire 3000 Plus Ion Trap MS

Polaridad Iónica : Positivo

Tipo de Fuente Iónica : ESI

Nebulizador : 50 psi

Gas Seco : 10 l/min

Temperatura Seca : 350°C

Masa Objetivo : 400 m/z

Rango de Escaneo : 50 m/z -1000 m/z

Sistema LC-MS de Purificación Directa de Masa

LC-MS preparatorio es un método estándar y efectivo usado para la purificación de pequeñas moléculas orgánicas como los compuestos aquí descritos. Los métodos para la cromatografía líquida (LC) y espectrometría de masa (MS) pueden ser variados para proporcionar una mejor separación de materiales crudos y detección mejorada de las muestras por MS. La optimización del método LC de gradiente preparatoria involucrará columnas variadas, eluyentes volátiles y modificadores y gradientes. Los métodos son bien conocidos en la material para optimizar los métodos

preparatorios LC-MS y después usarlos para purificar los compuestos. Estos métodos se describen en Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64 y Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9.

A continuación se describen diversos sistemas para purificación de compuestos vía LC-MS preparatoria aunque una persona calificada puede darse cuenta que se podrían usar sistemas y métodos alternos a los descritos. De la información que aquí se proporciona, o del uso de los sistemas cromatográficos alternos, una persona calificada podría purificar los compuestos aquí descritos por medio de LC-MS preparatorias.

Descripción del sistema preparatorio de LC-MS:

Sistema Waters Fractionlynx:

- **Hardware:**

2767 Automuestrario de Bucle Dual/Recolector de Fracciones

2525 bomba de preparación

CFO (organizador fluídico de columna) para selección de columna

RMA (administrador de reactive Waters) como bomba de conformación

Waters ZQ Mass Spectrometer

Waters 2996 Photo Diode Array detector

Waters ZQ Mass Spectrometer

- **Condiciones de funcionamiento de Waters MS:**

Voltaje capilar: 3.5 kV (3.2 kV en ES Negativo)

Voltaje cono: 25 V

Temperatura Fuente: 120 °C

Rango de Escaneo: 125-800 amu

Modo de Ionización: ElectroSpray Positivo o ElectroSpray Negativo

Agilente 1100 LC-MS sistema preparativo:

- **Hardware:**

Automuestrario: 1100 serie "prepALS"

Bomba: 1100 serie "PrepPump" para gradiente preparatoria de flujo y 1100 serie "QuatPump" para modificador de bombeo en flujo prep

UV detector: 1100 serie "MWD" Multi Wavelength Detector

MS detector: 1100 serie "LC-MSD VL"

Recolector de Fracciones: 2 x "Prep-FC"

Bomba de Conformación: "Waters RMA"

Bifurcador Activo Agilente

- **Condiciones de Funcionamiento de MS Agilente:**

Voltaje capilar: 4000 V (3500 V en ES Negativo)

Fragmentador/Ganancia: 150/1

Flujo de gas de secado: 12.0 L/min

Temperatura del Gas: 350 °C

Nebulizador de presión: 50 psig

Rango de Escaneo: 125-800 amu

Modo de Ionización: ElectroSpray Positivo o ElectroSpray Negativo

- **Columnas:**

Un agama de columnas comercialmente disponibles, aquirales y quirales, se utilizaron de tal forma que, junto con los cambios en la fase móvil, el modificador orgánico y el pH, permitieron una mayor cobertura en términos de un amplio rango de selectividad. Todas las columnas se utilizaron de conformidad con las condiciones de operación recomendadas por los fabricantes. Normalmente se utilizaron columnas de tamaño de partículas de 5 micrones cuando estuvieron disponibles. Por ejemplo, las columnas de Waters (incluyendo de manera enunciativa pero no limitativa XBridge™ Prep OBD™ C18 y Fenil, Atlantis® Prep T3 OBD™ y Sunfire™ Prep OBD C18 5 µm 19 x 100 mm), Phenomenex (incluyendo de manera enunciativa pero no limitativa

Synergy MAX-RP y LUX™ Cellulose-2), Astec (columnas Chirobiotic™ incluyendo de manera enunciativa pero no limitativa V, V2 y T2) y Diacel® (incluyendo de manera enunciativa pero no limitativa Chiralpak® AD-H) disponibles para proyección.

- **Eluyentes:**

El eluyente de fase móvil se eligió junto con las limitaciones de fase estacionaria recomendados por el fabricante de columna para optimizar el desempeño de la separación de columnas.

- **Métodos:**

Cromatografía Preparatoria Aquiral

Los ejemplos del compuesto descritos han sido purificados por HPLC, cuando se indique, usando los métodos desarrollados siguiendo las recomendaciones descritas en Snyder L. R., Dolan J. W., High-Performance Gradient Elution The Practical Application of the Linear-Solvent-Strength Model, Wiley, Hoboken, 2007.

Cromatografía Preparatoria Quiral

Las separaciones preparatorias usando Fases Estacionarias Quirales (CSPs) son una técnica natural para aplicar a la resolución de las mezclas enantioméricas. De igual forma, se puede aplicar a la separación de diaestereómeros y moléculas aquirales. Los métodos son bien conocidos en la material por optimizar las separaciones

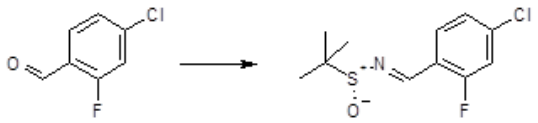
quirales preparatorias en CSP y después usarlas para purificar los compuestos. Tales métodos se describen en Beesley T. E., Scott R.P.W.; Chiral Chromatography; Wiley, Chichester, 1998.

Formación Salina

Las moléculas objetivo que contienen un centro básico se convirtieron rutinariamente a la sal de hidrocloruro correspondiente por tratamiento con por ejemplo sat. HCl in EtOAc o 4M HCl en dioxano, seguido de evaporación. La trituración con un solvente adecuado como Et_2O y recolección por filtración seguida de secado al vacío produjo la molécula objetivo como un sólido.

Preparación de los Intermediarios Clave

Intermediario 1

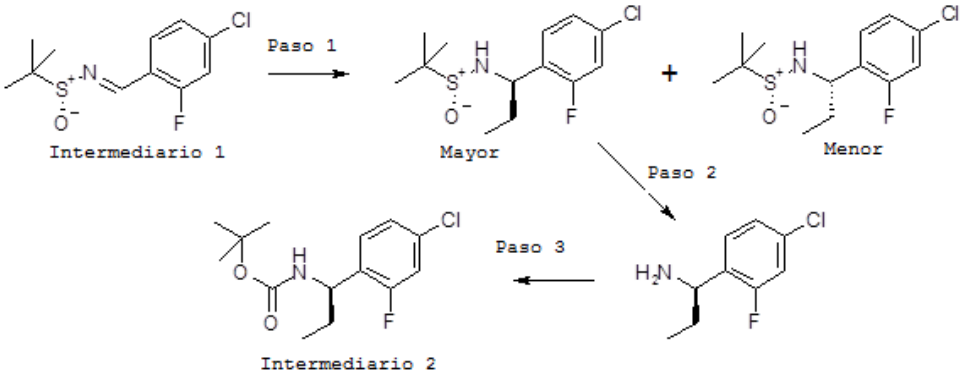


Intermediario 1

A una solución de 4-cloro-2-fluoro-benzaldehido (198.9 g, 1.254 mol, 1.0 eq) en DCM (2.5 ml) se agregó (R)-(+)-2-metil-2-propanesulfinamida (159.6 g, 1.317 mol, 1.1 eq). A esto se agregó una solución de titanio (IV) etóxido (571.8 g, 2.008 mol, 1.6 eq) en DCM (500 ml) y la reacción se mezcló a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó con DCM (2 L), se agregó $Na_2SO_4.10H_2O$ (2.00 Kg,

6.21 mol, 5.0 eq) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró a través de Celite (1 Kg), y se eluyó con DCM (2 x 2 L). El filtrado se concentró *in vacuo* y la muestra se disolvió en DCM (2 L). La solución se lavó con 10% de solución de ácido cítrico (2 x 500 ml) y agua (500 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y concentró *in vacuo*. El residuo se hizo suspensión en heptanos (200 ml) a 40 °C durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente y se mezcló toda la noche. La suspensión mezclada se enfrió a 0 °C durante 1 hora después se filtró, lavó con heptanos fríos (50 ml) y se secó en horno a 40 °C al vacío toda la noche para producir 237 g de material. El filtrado se concentró *in vacuo*, el residuo se recristalizó de heptanos de reflujo (100 ml), se enfrió a 0 °C, se filtró y lavó con heptanos fríos (20 ml). Los sólidos se secaron en horno a 40 °C al vacío toda la noche para producir 14.1 g de material mezclado con los 237 g previamente aislados para producir (R)-(+)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico 1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-met-(E)-ilideneamida (256.7 g, ^{1}H NMR >95%, 0.981 mol, 78% rendimiento). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.82 (1H, s), 7.96-7.90 (1H, m), 7.25-7.17 (2H, m), 1.25 (9H, s).

Intermediario 2



Paso 1 Para una solución de (R)-(+)-2-metil-propano-2- ácido sulfínico 1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-met-(E)-ilideneamida (50 g, 0.191 mol, 1.0 eq) in THF (1 L) a -75 °C se agregó 3M de bromuro de etilmagnesio en Et_2O (127.4 ml, 0.382 mol, 2.0 eq) lentamente a <-65 °C durante 30 min. La reacción se mezcló durante 2.5 h a <-65 °C antes de agregar la solución sat. De cloruro de amonio (500 ml). La solución se diluyó con agua (250 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener 59 g de material de crudo (3:1 mezcla de diastereómeros por ^1H NMR). El material de crudo se purificó por cromatografía (sílice, 1 Kg) eluyendo con 20% EtOAc/heptanos hasta 30% EtOAc para producir (R)-(+)-2-metil-propano-2- ácido sulfínico [(R)-1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propil]-amida (19.9 g, ^1H NMR >95%, 0.0682 mol, 34% rendimiento). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.27-7.21 (1H, m),

7.13-7.04 (2H, m), 4.43 (1H, q), 3.50 (1H, d), 2.02-1.72 (2H, m), 1.21 (9H, s), 0.89 (3H, t).

Paso 2 A una solución de (R)-(+)-2-metil-propano-2- ácido sulfínico [(R)-1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propil]-amida (19.9 g, 68.2 mmol, 1.0 eq) en EtOAc (500 ml) se agregó 2.1M HCl en dioxano (69 ml, 137.1 mmol, 2.0 eq) lentamente. La reacción se mezcló a temperatura ambiente en N_2 durante 30 min. Los solventes fueron eliminados *in vacuo* y se hizo una suspensión del material de crudo en 3:1 heptano: Et_2O (200 ml) durante 20 min después se filtró y la pasta se lavó con heptanos (2 x 50 ml). La pasta se secó en horno a 35 °C al vacío durante 30 min para producir (R)-1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)- hidrocloruro de propilamina (19.6 g, ^{1}H NMR >95% excluyendo solventes, 77% activo, 67.7 mmol, 99% rendimiento). 1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.81 (3H, s), 7.77 (1H, t), 7.52 (1H, dd), 7.41 (1H, dd), 4.33 (1H, q), 2.08-1.76 (2H, m), 0.76 (3H, t).

Paso 3 A una suspensión de (R)-1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)- hidrocloruro de propilamina (19.6 g, 67.7 mmol, 1.0 eq) en THF (330 ml) a temperatura ambiente se agregó di-tert-butil dicarbonato (19.8 g, 90.7 mmol, 1.3 eq) y la reacción se mezcló a temperatura ambiente toda la noche. A esta se agregó agua (330 ml) y EtOAc (330 ml). Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (330 ml), los elementos orgánicos se lavaron con salmuera

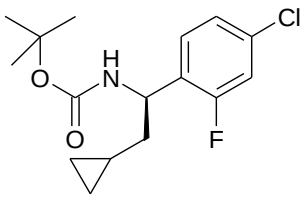
(330 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, y concentraron *in vacuo*. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico 10% (2 x 50 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró con 5:1 heptano/EtOAc (100 ml) para producir un sólido blanco cristalino del cual se hizo una suspensión en heptanos (100 ml) para producir 5 g de material. Los licores se concentraron *in vacuo* después se hizo una suspensión en heptanos (50 ml) para producir 10 g de material. Los licores se concentraron *in vacuo* y después se hizo una suspensión en heptanos (10 ml) para producir 3.9 g de material. Los sólidos recolectados se secaron en horno a 45 °C al vacío durante 6 h para producir 15.8 g de material. De este, 9.2 g se disolvieron en DCM (200 ml), se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para producir [(R)-1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propil]-éster tert-butil de ácido carbámico (8.7 g, ^1H NMR >95%, 30.2 mmol 77% rendimiento). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.20-7.03 (3H, m), 4.93 (1H, s), 4.68 (1H, d), 1.77-1.69 (2H, m), 1.40 (9H, s), 0.88 (3H, t). MS: 310.0 ($[M+Na]^+$).

Intermediario 3

[(S)-1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propil]- éster tert-butil de ácido carbámico se puede preparar usando la

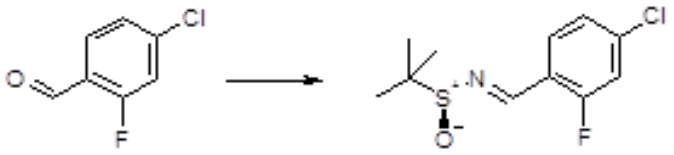
vía hacia el Intermediario 2 usando el diaestereoisómero menor desde el Paso 1. Los datos analíticos son idénticos al R-enantiómero.

Intermediario 4



A una suspensión de (*1R*)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-ciclopropiletan-1-amina hidrocloruro (500 mg, 2.0 mmol) en DCM (15 mL) se agregó trietilamina (0.84 mL, 6 mmol, 3 eq.) seguida de anhidruro Boc (458 mg, 2.1 mmol, 1.05 eq.) y la mezcla de la reacción se agitó durante 4 horas. Además se agregó DCM (40 mL) y la solución se lavó con agua (20 mL), 1M HCl (20 mL) y después agua (20 mL) seguida de salmuera (20 mL) antes de que la capa orgánica se secara ($MgSO_4$), filtrara y concentrara para producir [(R)-1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2-ciclopropil-etil]- éster tert-butil de ácido carbámico (590 mg, 1.9 mmol, 94 %) como un sólido blanco. $[M-H]^-$ 312

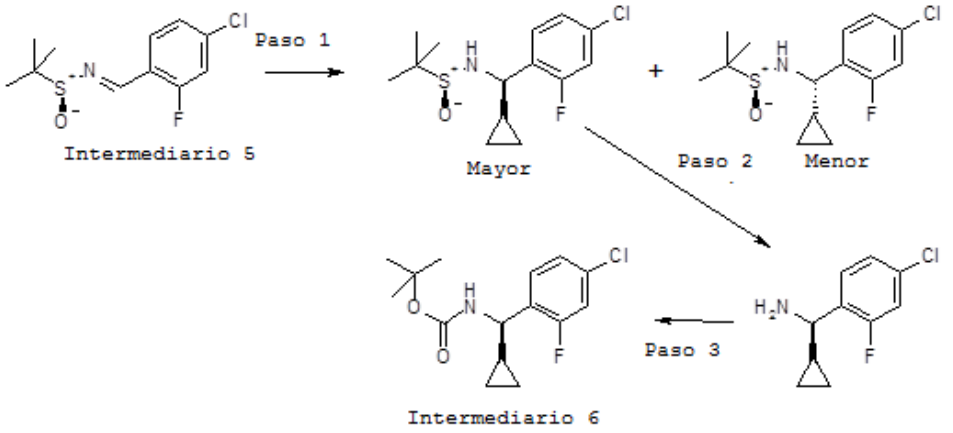
Intermediario 5



Intermediario 5

A 4-cloro-2-fluorobenzaldehido (30.64 g, 193.2 mmol, 1.0 eq) en DCM (460 ml) se agregó (S)-(-)-2-metil-2-propano sulfinamida (23.41 g, 193.2 mmol, 1.0 eq) seguido de titanio (IV) etóxido (88.1 g, 386 mmol, 2.0 eq). La reacción se mezcló toda la noche antes de la adición de DCM (1 L) y decahidrato de sulfato de sodio (310 g). Después de 30 min de mezclar vigorosamente, la mezcla se filtró a través de Celite (500 g) y la pasta se lavó con DCM (2 x 1 L). Los licores orgánicos se secaron ($MgSO_4$), filtraron y concentraron *in vacuo*. El compuesto crudo se disolvió en DCM (500 ml), se lavó con 10% ácido cítrico ac (200 ml), y saturó con salmuera (100 ml), se secó ($MgSO_4$), filtró y concentró *in vacuo* para producir (S)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico 1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-met-(E)-ilideneamida (49.7 g, 1H NMR >95% excluyendo el solvente, 46.7 g activo, 178 mmol, 92% rendimiento). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.82 (1H, s), 7.96-7.90 (1H, dd), 7.24-7.16 (2H, m), 1.25 (9H, s).

Intermediario 6



Paso 1 A una solución de (S)-2-metil-propano-2- ácido sulfínico 1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-met-(E)-ilideneamida (26.2 g, 0.1 mol, 1.0 eq) en anhidro THF (700 ml) a -75 °C se agregó 0.5M bromuro ciclopropilmagnesio en THF (400 ml, 0.2 mol, 2.0 eq) por goteo a <-65 °C durante 30 min. La reacción se mezcló durante 2 horas a <-65 °C después se dejó calentar a temperatura ambiente y se mezcló durante 4 horas. La solución de cloruro de amonio saturada (300 ml), se agregó, seguida de agua (150 ml). Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera sat. (300 ml), se secaron ($MgSO_4$), filtraron y concentraron *in vacuo*. El material de crudo se purificó por cromatografía de columna en sílice (500 g), eluyendo con 10% EtOAc/heptanosup a 80% EtOAc. (*S*)-2-Metil-propano-2- ácido sulfínico [(R)-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropil-metil]-amida se aislaron en dos lotes (rendimiento combinado 26.4 g, 86.9 mmol,

87%): 1er lote; 18.4 g ^{1}H NMR 4:1 mezcla de diastereómeros a favor del isómero deseado, 2º lote; 8 g ^{1}H NMR 19:1 mezcla de diastereómeros a favor del isómero deseado. El 2º lote se repurificó por cromatografía de columna en sílice (500 g), eluyendo con 10% EtOAc/heptanosup a 80% EtOAc, para producir 6.6 g de (S)-2-metil-propane-2- ácido sulfínico puro [(R)-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropil-metil]-amida. 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.33 (1H, t), 7.11 (1H, dd), 7.08 (1H, dd), 3.86 (1H, dd), 3.56 (1H, d), 1.28-1.22 (1H, m), 1.18 (9H, s), 0.90-0.80 (1H, m), 0.74-0.64 (1H, m), 0.56-0.35 (2H, m).

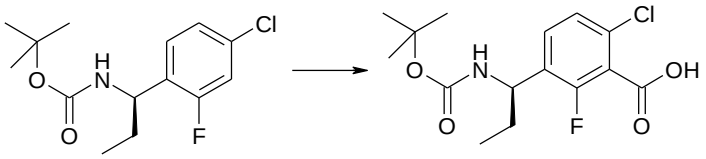
Paso 2 & 3 A una solución de (S)-(-)-2-metil-propano-2- ácido sulfínico [(R)-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropil-metil]-amida (6.6 g, 21.7 mmol, 1.0 eq) en EtOAc (150 ml) se agregó 2.1 M HCl in EtOAc (20.7 ml, 43.4 mmol, 2.0 eq) y la mezcla se agito toda la noche, después de este tempo el análisis indicó una desprotección completa. La mezcla se concentró *in vacuo*, del residuo se hizo una suspensión en heptano/Et_2O (3/1, 100 ml) durante 1 hora, se filtró y se aspiró en seco. La sal HCl se dividió entre DCM (100 ml) y $NaHCO_3$ ac sat (50 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min, las capas se separaron y la acuosa se extrajo con DCM. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), filtraron y concentraron *in vacuo*.

La amina resultante (3.6 g, 18.0 mmol, 1.0 eq) se disolvió en THF (60 ml) y se agregó Et_3N (3.8 ml, 27.0 mmol, 1.5 eq), seguida de Boc_2O (5.17 g, 23.4 mmol, 1.3 eq). La mezcla se agito a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó Boc_2O (0.5 g) adicional y la mezcla se agito durante 1 hora más, después de ese tiempo el análisis (LC) indicó una conversión completa. Se agregó agua (60 ml), las capas se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), filtraron y concentraron. El residuo se purificó en sílice (150 g) eluyendo con 100% heptanos al 20% EtOAc/heptano. El material aislado se transformó en suspensión en heptanos(30 ml), el sólido se filtró, se lavó con heptanos y se absorbió en seco para producir [(R)-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropil-metil]- éster tert-butil de ácido carbámico (1.9 g). El filtrado se concentró y el sólido obtenido se transformó nuevamente en suspensión en heptanos(10 ml) para proporcionar [(R)-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropil-metil]- éster tert-butil de ácido carbámico adicional (1.2 g, rendimiento combinado 3.1 g, 10.3 mmol, 47.7%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.63 (1H, d), 7.52 (1H, t), 7.37 (1H, dd), 7.31 (1H, d), 4.22 (1H, t), 1.35 (9H, s), 1.16-1.03 (1H, m), 0.56-0.45 (1H, m), 0.45-0.27 (2H, m), 0.26-0.15 (1H, m).

Intermediario 7

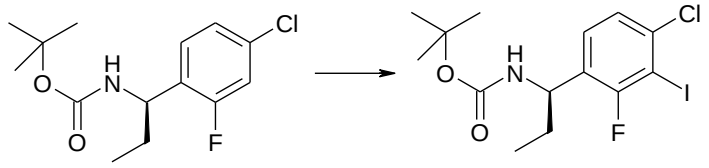
[(S)-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropil-metil]-éster tert-butil de ácido carbámico se puede preparar usando la vía descrita hacia el Intermediario 6 anterior usando el diaestereoisómero menor del Paso 1 en el Paso 2. De preferencia, la vía hacia el Intermediario 6 se repite usando el Intermediario 1 en el Paso 1. Los datos analíticos son idénticos al R-enantiómero.

Intermediario 8



Una solución del Intermediario 2 (1.00 g, 3.47 mmol) en THF (30 mL) se enfrió en nitrógeno a -78 degC y después nBuLi (2.5M en hexanos, 3.2 mL, 8.0 mmol, 2.3 eq.) se agregó gota por gota. Después de 1h la solución se vació en sólido CO_2 y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente. La solución se concentró y después se dividió entre EtOAc (50 mL) y agua (50 mL) con 1 mL de 5M NaOH. La fase acuosa se acidificó con 1M HCl y después se extrajo con EtOAc (50 mL). La última fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó ($MgSO_4$), filtró y concentró para producir 3-((R)-1-tert-butoxicarbonilamino-propil)-6-cloro-2-fluoro- ácido benzóico (980 mg, 2.95 mmol, 85 %) como un sólido blanco. [M-H]- 330

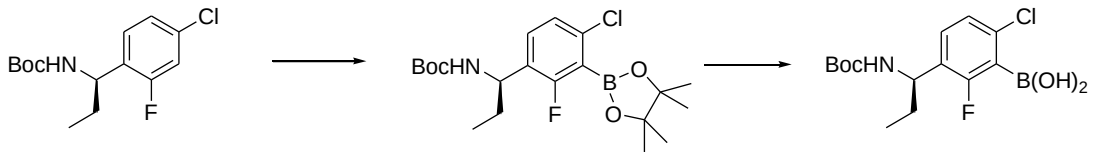
Intermediario 9



A un matraz al fuego bajo N_2 se cargó una solución de un Intermediario 2 (1.40 g, 4.84 mmol, 1.0 eq) en THF (36 ml). Se agitó la solución y se enfrió a -78 °C. A esto se agregó 2.5M n-butilitio en hexano (4.25 ml, 10.64 mmol, 2.2 eq) por goteo <-65 °C durante 5 min. La reacción se dejó calendar a -59 °C y después se enfrió a <-65°C durante 1.5 h. A esto se agregó una solución de I_2 (1.35 g, 5.32 mmol, 1.1 eq) en THF (6 ml) durante 30 segundos. La reacción se mezcló a <-65 °C durante 30 min y después se templó con agua (45 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con sodio tiosulfato ac. sat. (40 ml) después se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, 220 g) eluyendo con 1% MeOH/7% EtOAc/92% heptanos para producir [(R)-1-(4-Cloro-2-fluoro-3-iodo-fenil)-propil]- éster tert-butil de ácido carbámico (1.02 g, ^{1}H NMR >95%, 2.34 mmol, 48% rendimiento). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.25-7.14 (2H, m), 4.93 (1H, bs), 4.71-4.66 (1H, m), 1.80-1.69 (2H, m),

1.40 (9H, s), 0.89 (3H, t).

Intermediario 10



Paso 1 A una solución del Intermediario 2 (1.00g, 3.48 mmol, 1.0 eq) en THF (30 ml) a -70°C se agregó n-Butilitio (2.5M en hexanos, 1.39 ml, 3.48 mmol, 1.0 eq) a <-65°c durante 5 mins. Después de mezclar durante 10 mins, sec-Butilitio (1.4M en ciclohexano, 2.74 ml, 3.84 mmol, 1.1 eq) se agregó por goteo durante 5 mins a <-65°C. Después de 1 hora, se agregó 2-Isoproploxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.29 g, 6.95 mmol, 2.0 eq) como una solución en THF (2 ml) a <-65°C. La reacción se mezcló durante 3 horas después se quenchó por adición de solución de cloruro de amonio sat. (20 ml). La mezcla se dejó calendar a 0°C, antes de agregar agua (10 ml) y se hizo la extracción con Et_2O (2x30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera sat. (30 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *in vacuo*. El material de crudo se purificó por cromatografía de columna en sílice (50 g), eluyendo con 100% DCM. Las fracciones de producto se concentraron para producir {(R)-1-[4-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-propil}- éster tert-butil

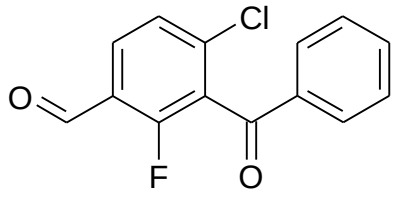
de ácido carbámico (490 mg, 1H NMR >95% excluyendo solventes, 88% activos, 1.04 mmol, 30% rendimiento). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.20-7.02 (2H, m), 4.90 (1H, bs), 4.65 (1H, bs), 1.80-1.65 (2H, m), 1.45-1.30 (21H, m), 0.84 (3H, t).

Paso 2 A {(R)-1-[4-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-propil}- éster tert-butil de ácido carbámico (340 mg, 0.821 mmol, 1.0 eq) en acetona (30 ml) y agia (30 ml) se agregó acetato de amonio (127 mg, 1.642 mmol, 2.0 eq) y después metaperiodato de sodio (351 mg, 1.642 mmol, 2.0 eq). Después de mezclar durante 2 horas a 20°C, la acetona se eliminó *in vacuo*. El pH se ajustó a ~5 con 10% de solución de ácido cítrico (5 ml) y se extrajo con DCM (20 ml y 10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera sat. (5 ml), se secó ($MgSO_4$), filtró y concentro para producir un material de crudo (381 mg). El material de crudo se combinó con un lote previo (350 mg crudo) y se purificó por cromatografía de columna en sílice (9 g) eluyendo 100% DCM hasta 2% MeOH/DCM. Las fracciones que contienen producto se concentraron para producir [(R)-1-(4-cloro-2-fluoro-fenil-3- ácido borónico)-propil]- éster tert-butil de ácido carbámico (330 mg, 1H NMR >95%, 1.00 mmol, 63% rendimiento). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.24-7.05 (2H, m), 4.95 (1H, bs), 4.66 (1H, bs), 3.64 (2H, s), 1.82-1.66 (2H, m), 1.39 (9H, bs), 0.87 (3H, t). LCMS: 354.1

(MNa^+).

Intermediario 11

3-Benzoil-4-cloro-2-fluoro-benzaldehido



Paso 1 A una solución de 6-cloro-2-fluoro-3-metil-benzoil cloro (2.07g, 10.0mmol) en anhidro tetrahidrofurano (50ml), mezclado bajo nitrógeno en un baño de acetonitrilo/ CO_2, se agregó tributil fosfina (2.75ml, 11.0mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos antes de agregar bromuro de fenilmagnesio (3M en dietil éter, 3.67ml, 11.0mmol) por goteo. Después de 45 minutos, la reacción se quenchó por adición de ácido hidroclórico (2N, 50ml). La mezcla se extrajo con etil acetato. Los licores orgánicos se lavaron con solución de bicarbonato de sodio y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de sílice eluyendo con 0-10% dietil éter/ éter de petróleo suministrando (6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-fenil-metanona como un aceite amarillo que se cristaliza lentamente (1.12g, ca. 80% puro). La trituración con éter de petróleo produjo una muestra analíticamente pura. MS: $[M+H]^+$ 249

Paso 2 Una mezcla de (6-cloro-2-fluoro-3-

metil-fenil)-fenil-metanona (639mg, 2.57mmol), N-bromosuccinimida (549mg, 3.08mmol) y azobisisobutironitrilo (548mg, 3.34mmol) en tetracloruro de carbono (10ml) se calentó a 80 grados C en nitrógeno. Después de 4 horas fue evidente el material inicial más especies mono y di-brominadas. Se agregaron otros 500mg y después 600mg de ambos reactivos durante el transcurso de 18 horas; no quedó material inicial. La mezcla se dejó enfriar, se agregó diclorometano y la mezcla se lavó con agua (x2) antes de pasar a través del frit hidrofóbico. Los licores orgánicos se concentraron y después se purificaron por cromatografía de columna de sílice eluyendo con 0-10% dietil éter/ éter de petróleo para producir los dos productos. (6-Cloro-3-dibromometil-2-fluoro-fenil)-fenil-metanona (582mg, ca. 85% puro) MS: $[M+NH_4]^+$ 242 y (3-bromometil-6-cloro-2-fluoro-fenil)-fenil-metanona (292mg, ca. 90% puro) MS: $[M+NH_4]^+$ 344

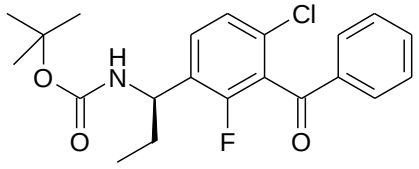
Paso 3 Se calentó una mezcla de (3-bromometil-6-cloro-2-fluoro-fenil)-fenil-metanona (292mg, 0.896mmol), bicarbonato de sodio (700mg, 8.33mmol) y dimetilsulfoxida (10ml) a 80 grados C durante 3 horas. La mezcla de la reacción entonces se dejó enfriar, se agregó etil acetato, y la mezcla se lavó con agua, cloruro de litio acuoso y salmuera antes de secar ($MgSO_4$) y se concentró *in vacuo*. El residuo fue purificado por cromatografía de sílice eluyendo con 0-20% etil acetato/

éter de petróleo para suministrar 3-benzoil-4-cloro-2-fluoro-benzaldehido (115mg aceite, 90% limpio). 1H NMR (400 MHz, CDCl3): 10.34 (1H, s), 7.97 (1H, dd), 7.91-7.86 (2H, m), 7.72-7.67 (1H, m), 7.55 (2H, t), 7.44 (1H, d), 7.28 (1H, s). MS: $[M+NH_4]^+$ 280

Paso 4 Una mezcla de (6-cloro-3-dibromometil-2-fluoro-fenil)-fenil-metanona (582mg, 1.38mmol), nitrato de plata (469mg, 2.76mmol), isopropanol (10ml) y agua (2ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se agregó diclorometano y la mezcla se filtró en lavado de succión con isopropanol. Los licores orgánicos se concentraron y después se purificaron por cromatografía de sílice eluyendo con 0-20% etil acetato/ éter de petróleo suministrando 3-benzoil-4-cloro-2-fluoro-benzaldehido (222mg aceite, 90% limpio). Datos analíticos indicados previamente.

Intermediario 12

tert-Butil N-[(1R)-1-(3-benzoil-4-cloro-2-fluorofenil)propil]carbamato

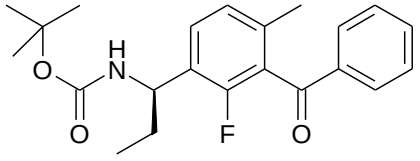


A una solución agitada de Intermediario 2 (1 g, 3.48 mmol) en THF (27.8 mL) a -78 °C se agregó solución de butilitio (2.5 M en hexanos, 3.2 mL, 7.99 mmol) por goteo.

La solución se agitó a -78 °C durante 1 hora y después se agregó una solución de benzoato de metilo (0.478 mL, 3.82 mmol) en THF (7.65 mL) por goteo. La reacción se mezcló a -78 °C durante 2 horas, y después se quenchó agregando la solución de NH4Cl saturada. Se agregó agua y EtOAc, las fases separadas y la fase acuosa se extrae a tOAc (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na2SO4), filtraron y concentraron. La columna de Biotage (25+M) eluyendo con una gradiente de 0% EtOAc/ petróleo a 20% EtOAc/ petróleo produjo tert-butil N-[(1R)-1-(3-benzoil-4-cloro-2-fluorofenil)propil]carbamato, 0.62 g, 46%. MS: [M-H]- 390.

Intermediario 13

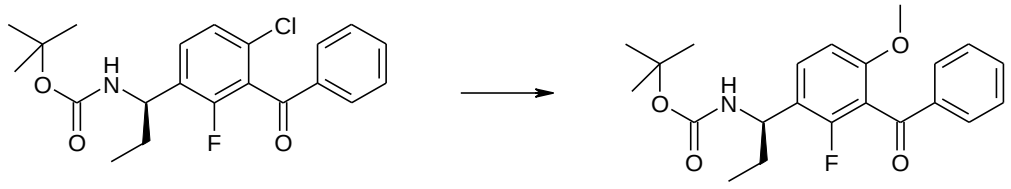
tert-Butil N-[(1R)-1-(3-benzoil-2-fluoro-4-metilfenil)-propil]carbamato



A una mezcla agitada de Intermediario 12 (0.2 g, 0.51 mmol), ácido metilborónico (0.183 g, 3.06 mmol), S-Phos (0.021 g, 0.051 mmol), paladio(II) acetato (0.00573 g, 0.0255 mmol) y K3PO4 (0.217 g, 1.02 mmol) al vacío, se agregó tolueno (1.66 mL). Los viales para microondas se llenaron con nitrógeno, se evacuaron y rellenaron con

nitrógeno dos veces antes de sellar y calentar el tubo en el microondas a 120 °C durante 40 minutos. Después se diluyó la mezcla con EtOAc, se filtró, y se concentró. La columna de Biotage (25+M) se eluyó con una gradiente de 0% EtOAc / petróleo al 25% EtOAc/ petróleo produjo tert-butil N-[(1R)-1-(3-benzoil-2-fluoro-4-metilfenil)-propil]carbamato, 0.178 g, 94%. MS: [M-H]- 370.

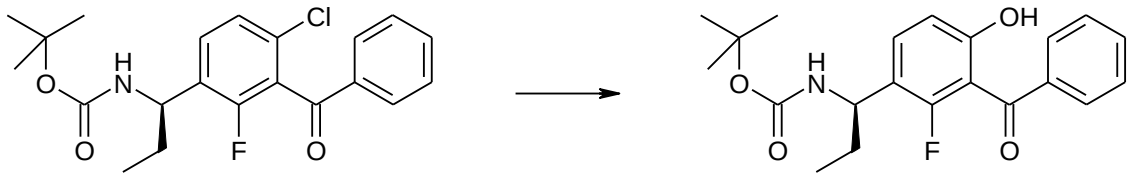
Intermediario 14



A una mezcla agitada de Intermediario 12 (0.3 g, 0.766 mmol), hidróxido de potasio (0.202 g, 3.06 mmol), 2-di-tert-butilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilbifenil (0.026 g, 0.0612 mmol) y tris(dibenzilideneacetona) dipaladio (0) (0.014 g, 0.0153 mmol) al vacío, se agregó 1,4-dioxano (0.919 mL) seguido por agua (0.612 mL). El vial para microondas se llenó con nitrógeno, se evacuó y rellenó con nitrógeno dos veces antes de que el tubo se sellara y calentara en el microondas a 120 °C durante 40 minutos. Se agregó bromuro de Cetiltrimetilamonio (0.0279 g, 0.0766 mmol) y yodometano (0.0715 mL, 1.15 mmol) y el vial se calentó en el microondas a 100 °C durante 1.5 horas. La mezcla entonces se diluyó con EtOAc, se filtró, lavó con

agua, se secó (Na2SO4), filtró y concentró. La columna Biotage (25+M) se eluyó con una gradiente de 10% EtOAc/ petróleo a 35% EtOAc/ el petróleo produjo tert-butil N-[(1R)-1-(3-benzoil-2-fluoro-4-metoxifenil)propil]carbamato, 0.144 g, 49%. MS: [M-H]- 386.

Intermediario 15



A una mezcla agitada de Intermediario 12 (0.5 g, 1.28 mmol), hidróxido de potasio (0.253 g, 3.83 mmol), 2-di-tert-butilphosphino-2',4',6'-triisopropilbifenil (0.0433 g, 0.102 mmol) y tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (0.0234 g, 0.0255 mmol) al vacío, se agregó 1,4-dioxano (1.53 mL) seguido de agua (1.02 mL). El vial para microondas se llenó con nitrógeno, se evacuó y rellenó con nitrógeno dos veces antes de que se sellara y calentara el tubo en el microondas a 120 °C durante 40 minutos. La mezcla entonces se diluyó con EtOAc, filtró, lavó con 5% de solución de ácido cítrico, se secó (Na_2SO_4), filtró y concentró. El residuo se trituró con Et_2O produciendo tert-butil N-[(1R)-1-(3-benzoil-2-fluoro-4-hidroxifenil)propil]-carbamato, 0.383 g, 80%. MS: [M-H]- 372.

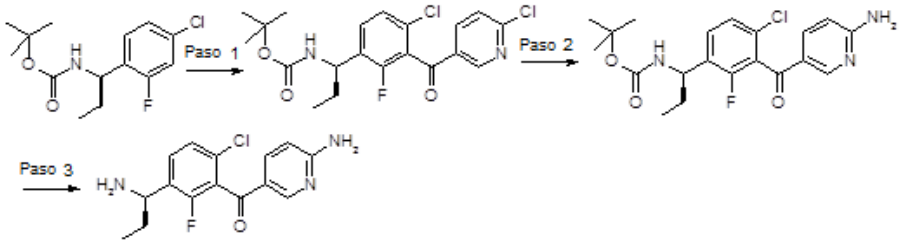
PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA FÓRMULA (0)

La preparación de los Ejemplos de los compuestos de la fórmula (0) se establece en las Secciones A y B siguientes.

La sección A describe la síntesis de los compuestos de la fórmula (0) caracterizado porque R^2 es hidrógeno mientras que la Sección B principalmente describe la síntesis de los compuestos de la fórmula (0) caracterizada porque R^2 es diferente a hidrógeno. Además de tener una actividad anti-VHC por propio derecho, los compuestos de la fórmula (0) caracterizados porque R^2 es hidrógeno sirven como Intermediarios para la preparación de compuestos caracterizados porque R^2 es X-R^8.

A. Preparación de los compuestos de la fórmula (0) in la cual R^2 es hidrógeno

Ejemplo 1



Paso 1 A una solución de Intermediario 2 (8g, 27.8 mmol) en THF seco (200 mL) en nitrógeno a -78 degC se agregó n-BuLi (2.5M en hexanos, 24.5 mL, 61.2 mmol, 2.2 eq.) por goteo y la solución se agitó a -78 grados C

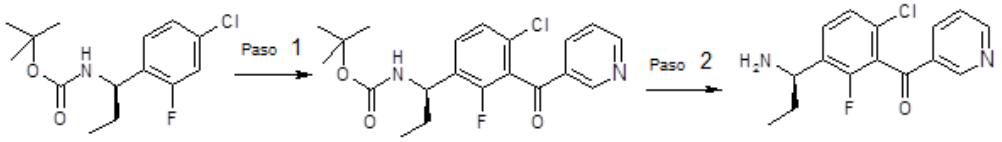
durante 1h. Se agregó rápidamente Etil 6-cloronicotinato (4.3 mL, 30.6 mmol, 1.1 eq.) y la reacción se mezcló durante otros 30 min antes de quenchar con NH_4Cl (aq.). Una vez que se dejó alentar a temperatura ambiente, la mezcla se dividió en EtOAc (200 mL) y agua (200 mL). La fase orgánica se lavó con aguar (200 mL) y salmuera (100 mL) antes de secar ($MgSO_4$), filtrar y concentrar. El material se trituró con Et_2O dos veces para producir 2 cultivos de {(R)-1-[4-cloro-3-(6-cloro-piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-propil}- éster tert-butil de ácido carbámico, dando un total de (6.4g, 15 mmol, 54 %) entre ellos. [MH]+ 371

Paso 2 {(R)-1-[4-Cloro-3-(6-cloro-piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-propil}- éster tert-butil de ácido carbámico (6.4 g, 15 mmol) se suspendió en 7M NH_3 en MeOH (32 mL) y se dividió en 4 Reacti-viales y todos se calentaron a 100 grados C toda la noche. La mezcla se evaporó y purificó por columna de sílice, eluyendo 20-100 % EtOAc en éter de petróleo para producir {(R)-1-[3-(6-amino-piridina-3-carbonil)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}- éster tert-butil de ácido carbámico (3.1 g, 7.6 mmol, 51 %). [MH]+ 408

Paso 3 A una solución de {(R)-1-[3-(6-amino-piridina-3-carbonil)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}- éster tert-butil de ácido carbámico (2.18 g, 4.43 mmol) en DCM (50 mL) se agregó 4M HCl en dioxano (7.75 mL, 31 mmol,

7 eq) y la reacción se agitó durante 18h. Conversión completa. La mezcla se concentró y después trituró con dietil éter (50 mL) y el sólido se filtró y secó al vacío en el horno para obtener [3-((R)-1-amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-(6-amino-piridin-3-il)-metanona (1.54 g, 4.35 mmol, 98 %) como un sólido beige y sal HCl

Ejemplo 2



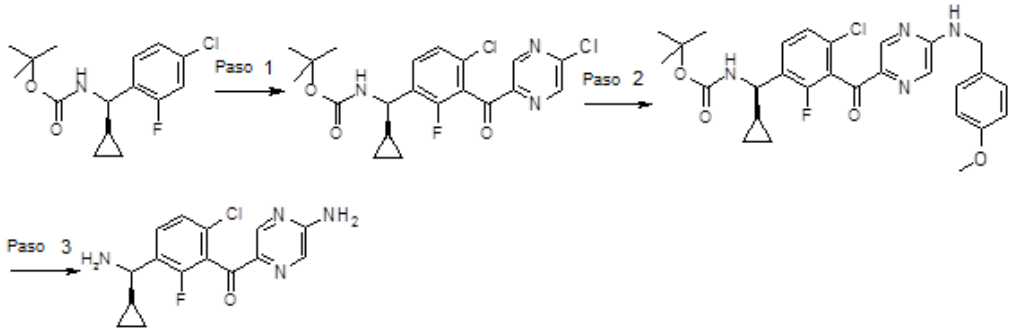
Intermediario 2

Paso 1 A una solución de Intermediario 2 (13.7 g, 147.6 mmol) en THF (330 mL) seco en nitrógeno a -78 degC se agregó nBuLi (2.5M en hexanos, 43.8 mL, 110 mmol, 2.3 eq.) por goteo y la solución se agitó a -78 grados C durante 1h. Entonces se agregó nicotinato de etilo (9.6 mL, 61.9 mmol, 1.3 eq.). La reacción se dejó a -78 grados C durante 45 minutos y después se quenchó primero con MeOH (~10 mL) y después agua (~20 mL). Se concentró y después se dividió en EtOAc (400 mL) y agua (300 mL). La fase orgánica se lavó con agua (300 mL) y salmuera (100 mL) antes de secarse ($MgSO_4$), filtrarse y concentrarse para obtener un material de crudo (~23 g). Se purificó por columna de sílice (65M en Biotage SP4) eluyendo 20-35 % EtOAc en éter de petróleo en 15 volúmenes de columna para

obtener {(R)-1-[4-cloro-2-fluoro-3-(piridina-3-carbonil)-fenil]-propil}- éster tert-butil de ácido carbámico (16.0 g, 40.7 mmol, 86 %). [MH]+ 393

Paso 2 A una solución de {(R)-1-[4-cloro-2-fluoro-3-(piridina-3-carbonil)-fenil]-propil}- éster tert-butil de ácido carbámico (16.0 g, 40.7 mmol) en DCM (300 mL) se agregó 4M HCl en dioxano (41 mL, 162 mmol, 4 eq) y la reacción se agitó durante 18h. La mezcla se concentró y después se trituró con éter de dietilo (~200 mL) y el sólido verde pálido se filtró y secó en un horno de vacío para obtener [3-((R)-1-Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-piridin-3-il-metanona (15.0 g) como la sal HCl. El material contiene cerca de 1.3 g de dioxano (de una proporción NMR), que no fue eliminada de un horno de vacío.

Ejemplo 3



Paso 1 Se realizó el Paso 1 hacia el Ejemplo 1 usando el Intermediario 6 y metil 5-cloropirazina-2-carboxilato. [M-H]- 438

Paso 2 Se calentó {(R)-[4-Cloro-3-(5-

cloro-pirazina-2-carbonil)-2-fluoro-fenil]-ciclopropil-metil}- éster tert-butil de ácido carbámico (709mg, 1.61mmol), 4-metoxibenzilamina (0.232ml, 1.77mmol), trietilamina (0.448ml, 3.22mmol) y dimetilformamida (5ml) a 80 grados C durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar, se agregó acetato de etilo, y se lavó la mezcla con 10% solución acuosa de cloruro de litio y salmuera. Los licores orgánicos se secaron ($MgSO_4$) y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con 10-50% acetato de etilo / éter de petróleo suministrando ((R)-{4-Cloro-2-fluoro-3-[5-(4-metoxi-benzilamino)-pirazina-2-carbonil]-fenil}-ciclopropil-metil)- éster tert-butil de ácido carbámico (512mg) como un aceite amarillo. [M+H]+ 541

Paso 3 El producto del Paso 2 (512mg) se calentó a 60 grados C en una solución de ácido trifluoroacético (3ml) y CDCl3 (1ml). Después de 2 horas se dejó enfriar la reacción y después se agregó cuidadosamente a 75ml de agua. La mezcla acuosa se lavó con acetato de etilo (x2) después se basificó con pellets de hidróxido de potasio (pH ~ 9). Esta mezcla se extrajo con diclorometano (x2). Estos licores orgánicos se secaron y concentraron para suministrar el compuesto objetivo como un aceite (78mg). Se obtuvo material adicional de licores de acetato de etilo después de lavar con solución de bicarbonato,

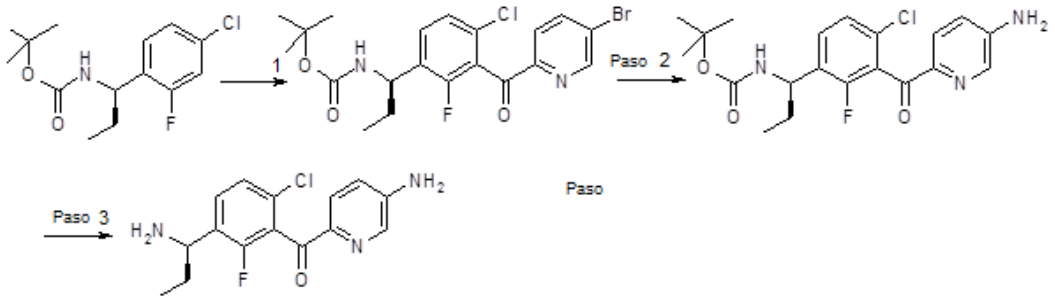
secando ($MgSO_4$) y concentrando (269mg) pero resultó únicamente 90% pura.

Ejemplo 4

(1R)-1-(3-Benzoil-4-cloro-2-fluorofenil)propan-1-amina

El ejemplo 4 se prepare a partir del Intermediario 11 conforme a los procedimientos usados en la síntesis de los Intermediarios 1 & 2.

Ejemplo 5



Paso 1 Se llevó a cabo conforme al Ejemplo 1 Paso 1 usando metil 5-bromopiridina-2-carboxilato. [M+H]+ 471

Paso 2 A una solución de {(R)-1-[3-(5-bromo-piridina-2-carbonil)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-éster tert-butil de ácido carbámico (371 mg, 0.79 mmol) en NMP (2 mL) se agregó óxido de cobre (I) (23 mg, 0.16 mmol, 0.2 eq.) e hidrocloruro de amonio (~29% en agua, 2 mL) en un Reacti-vial y la mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h.

La mezcla se dividió en EtOAc (20 mL) y agua (20 mL) y la fase orgánica se extrajo con otros EtOAc (10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (3 x 20 mL) y salmuera (10 mL) antes de secar (MgSO4), filtrar y concentrar. Se purificó por columna de sílice, 25 M, eluyendo 25-80 % EtOAc en petróleo para obtener {(R)-1-[3-(5-amino-piridina-2-carbonil)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}- éster tert-butil de ácido carbámico (226 mg, 0.55 mmol, 70 %). [M+H]+ 408

Paso 3 El grupo BOC se eliminó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 Paso 3.

Ejemplo 11

(R)-(3-Benzoil-4-cloro-2-fluorofenil)(ciclopropil)metanamina

(R)-(3-benzoil-4-cloro-2-fluorofenil)(ciclopropil)metanamina se prepare de un Intermediario 11 conforme a los procedimientos usados en la síntesis de los Intermediarios 1 & 6.

Ejemplo 19

5-[3-((R)-1-Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-benzoil]-piridina-2- ácido carboxílico

A una solución agitada de Intermediario 2 (0.4 g, 1.39 mmol) en THF (10 mL) a -78 °C se agregó solución de butilitio (2.5 M en hexanos, 1.28 mL, 3.19 mmol) por goteo. La solución se agitó -78 °C durante 1 hora y después una

solución de 5-(metoxicarbonil)piridina-2- ácido carboxílico (0.252 g, 1.39 mmol) en THF (10 mL) pretratada con 60% NaH (0.061g, 1.59 mmol) durante 15 mins se agregó por goteo. La reacción se mezcló a -78 °C for 45 mins, y después se quenchó agregando la solución NH4Cl saturada. Se agregó agua y EtOAc y las fases se separaron. El extracto orgánico se secó (Na2SO4), filtró y concentró. La columna de Biotage se eluyó con una gradiente de 0%-50% EtOAc / petróleo obtuvo 5-[3-((R)-1-tert-butoxicarbonilamino-propil)-6-cloro-2-fluoro-benzoil]-piridina-2- ácido carboxílico (0.06 g), MS: [M+H] 437.

5-[3-((R)-1-*tert*-Butoxicarbonilamino-propil)-6-cloro-2-fluoro-benzoil]-piridina-2- ácido carboxílico (0.06g, 0.137mmol) se trató con HCl/EtOAc saturado y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido resultante se filtró y se lavó con éter para obtener 5-[3-((R)-1-amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-benzoil]-piridina-2-ácido carboxílico (0.03g).

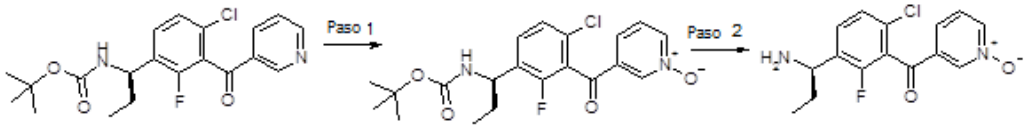
Ejemplo 22

5-[3-((R)-1-Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-benzoil]-piridina-2- ácido carboxílico amida

A una solución de 5-[3-((R)-1-tert-Butoxicarbonilamino-propil)-6-cloro-2-fluoro-benzoil]-piridina-2- ácido carboxílico (Ejemplo 19)) en diclorometano (8ml) se agregó cloruro de amonio (0.057 g,

0.65 mmol), DIPEA (0.137 mL, 0.78 mmol) y después HATU (0.06 g, 0.156 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. Se agregaron otros HATU dando un total de (0.12g, 0.312 mmol). La reacción se llevó a cabo en otros (57mg), y ambas reacciones se combinaron y diluyeron con diclorometano lavado con agua. El extracto orgánico se secó (Na2SO4), filtró y concentró. Se purificó por HPLC Prep para obtener {(R)-1-[3-(6-Carbamoil-piridina-3-carbonil)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}- éster tert-butil de ácido carbámico (0.042 g) MS: [M+H] 436 {(R)-1-[3-(6-Carbamoil-piridina-3-carbonil)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}- éster tert-butil de ácido carbámico (0.042g, 0.137 mmol) tratado con HCl/EtOAc saturada mezclada a temperatura ambiente durante 1hora, se filtró por precipitación y se lavó con éter para obtener 5-[3-((R)-1-amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-benzoil]-piridina-2-carboxílico ácido amida (0.025g).

Ejemplo 25



Paso 1 A una solución de {(R)-1-[4-cloro-2-fluoro-3-(piridina-3-carbonil)-fenil]-propil}- éster tert-butil de ácido carbámico (Intermediario hacia el Ejemplo 2, 460mg, 1.2mmol) en diclorometano (10ml) se

agregó cuidadosamente ácido m-cloroperloxibenzóico (355mg, 2.1mmol). Después de agitar durante 90 minutos, se agregó una punta de espátula de reactivo adicional. Después de otros 90 minutos la reacción se lavó con solución de bicarbonato de sodio diluido y solución de tiosulfato de sodio y se secó por frit hidrofóbico. Los licores orgánicos se concentraron y después se purificaron por cromatografía de columna eluyendo con 0-20% metanol/ acetato de etilo para suministrar el producto del Paso 1 como un aceite (420mg). [M+H]+ 409.

Paso 2 El grupo BOC de {(R)-1-[4-cloro-2-fluoro-3-(1-loxi-piridina-3-carbonil)-fenil]-propil}-ester tert-butil de ácido carbámico (420mg) se eliminó conforme al Ejemplo 1 Paso 3 para suministrar el producto deseado como un sólido blanco (300mg). [M+H]+ 309.

Ejemplo 37

(1R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-{[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]carbonil}fenil)propan-1-amina

A Pirazol (0.016g, 0.23 mmol) en DMF (2ml) se agregó hidruro de sodio (60%) (0.01g, 0.25 mmol) después se mezcló a temperatura ambiente durante 15 minutos. {(R)-1-[4-Cloro-3-(6-cloro-piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-propil}-ester tert-butil de ácido carbámico [del Ejemplo 1, Paso 1] (0.1g, 0.23 mmol) en DMF (2ml) se agregó por goteo, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción

se quenchó usando agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó (Na_2SO4), filtró y concentró, MS: [M+H] 459. El residuo se trató con HCl/EtOAc saturado y se mezcló a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró, se trituró sólido con EtOAc, se filtró y se lavó con EtOAC para obtener (1R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-{[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]carbonil}fenil)propan-1-amina (0.06g).

Ejemplo 38

5-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)-1,2-dihidropiridin-2-uno

Paso 1 {(R)-1-[4-Cloro-3-(6-cloro-piridina-3-carbonil)-2-fluoro-fenil]-propil}-ester tert-butil de ácido carbámico (preparado como el Paso 1, Ejemplo 1) (90.0 mg, 0.21 mmol) se disolvió en MeOH (2 mL) después se agregó metóxido de sodio (25% w/w en MeOH) (50.0 mg, 0.23 mmol, 1.1 eq.) y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. Después se evaporó la mezcla y el tert-butil N-[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(6-metoxipiridin-3-il)carbonil]fenil}propil]-carbamato crudo (~ 90.0 mg) se usó en el siguiente paso. m/z: 422 .

Paso 2 Tert-butil N-[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(6-metoxipiridin-3-il)carbonil]fenil}-propil]carbamato (90.0 mg, 0.21 mmol) se disolvió en 6M HCl

en agua (5.0 mL) y la reacción se calentó a reflujo durante 8h. Conversión completa. La mezcla se quenchó con NaOH (5M) hasta pH ~ 5, después se extrajo con 4:1 $CHCl_3$:IPA (3 x 20 mL). Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para obtener 5-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)-1,2-dihidropiridin-2-uno (56.2 mg, 88% rendimiento).

Ejemplo 39

(1R)-1-(3-Benzoil-2-fluoro-4-metilfenil)propan-1-amina

Se mezcló una solución de Intermediario 13 (0.178 g, 0.479 mmol) en 4M HCl en 1,4-dioxano (0.958 mL) y DCM (2.4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para obtener un precipitado blanco. Se agregó EtOAc, el sólido se recolectó por filtración, se lavó con EtOAc (x2) y se secó al vacío para obtener (1R)-1-(3-benzoil-2-fluoro-4-metilfenil)propan-1-amina como la sal HCl, 0.109 g, 74%.

Ejemplo 43

(1R)-1-(3-Benzoil-2,4-difluorofenil)propan-1-amina

Se prepare de forma análoga al ejemplo 2, iniciando desde 2,4-difluorobenzaldehido y usando cloruro de benzoil en lugar de nicotinato de etilo en el Paso 1.

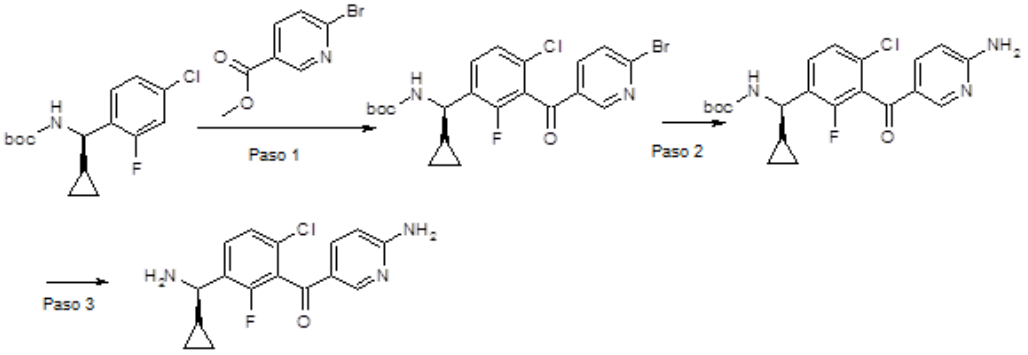
Ejemplo 46

{1-[5-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-

fluorofenil}carbonil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol

A etil 1-[5-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilato (Ejemplo 41) (0.154g, 0.358 mmol) en THF (4 ml) a 0 °C se agregó 1M DiBAL-H /THF (0.78ml, 0.787 mmol) se mezcló a 0 °C durante 15 minutos dejando calentar a temperatura ambiente, además se agregó 1M DiBAL-H /THF (0.78ml, 0.787 mmol) y se dejó otros 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se quenchó con sal de Rochelles y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na_2SO4), filtró y concentró, se purificó por Prep HPLC para obtener {1-[5-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol (0.015g).

Ejemplo 47



Paso 1 A una solución de tert-butil N-[(R)-(4-cloro-2-fluorofenil)(ciclopropil)metil]-carbamato (Intermediario 6, 6.0g, 20mmol) en tetrahidrofurano (100ml)

agitada bajo nitrógeno en un hielo seco/ baño de acetona se agregó n-butil litio (2.5M en hexanos, 18.5ml, 46mmol) manteniendo la temperatura a menos de -70 °C. La mezcla se agitó a temperatura baja durante 75 minutos antes de la adición de metil 6-bromonicotinato (4.3g, 20mmol) en tetrahidrofurano (24ml) en una porción. La mezcla resultante se agitó a baja temperatura durante 30 minutos antes de quenchar con solución de cloruro de amonio y calentar a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los licores orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y concentraron en una goma anaranjada. El residuo se purificó en sílice eluyendo con 0-40% acetato de etilo/ petróleo suministrando el producto deseado (5.4g). [M-H] 481.

Paso 2 A cada uno de los 6 recipientes de presión se agregó tert-butil N-[(R)-{3-[(6-bromopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(ciclopropil)metil]carbamato (1.0g, 2.0mmol), N-metilpirrolidin-2-uno (4ml), óxido de cobre II (59mg, 0.4mmol) y 29% solución acuosa de amoniaco (4ml). Los recipientes se sellaron y calentaron a 80 °C durante 4 horas. Las mezclas de reacción se combinaron, se agregó agua y la mezcla combinada se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los licores orgánicos combinados se lavaron con

salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y concentraron. El residuo se purificó por una combinación de purificación en sílice eluyendo con acetato de etilo/ petróleo/ mezclas de metanol y cristalización del diclorometano suministrando 2.67g del material deseado. [M+H] 420

Paso 3 Tert-butil N-[(R)-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}-(ciclopropil)metil]carbamato (0.463g, 1.1mmol) se trató con una solución saturada cloruro de hidrógeno en acetato de etilo a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas después se concentró para suministrar la molécula objetivo como una sal de hidrocloruro como un sólido blanco (0.38g).

Ejemplos 49 & 50

Paso 1 4-(tert-Butil-dimetil-silaniloximetil)- éster de metilo de ácido benzóico (peparado a partir de metil 4-hidroximetil benzoato conforme a Organic Letters, 11(21), 4882-4885; 2009) y el Intermediario 2 se acoplaron como en el Paso 1 en la preparación del ejemplo 2. [M-H]- 534

Paso 2 Se desprotegió ((R)-1-{3-[4-(tert-Butil-dimetil-silaniloximetil)-benzoil]-4-cloro-2-fluoro-fenil}-propil)-ester tert-butil de ácido carbámico como en el Paso 2 en la preparación del Ejemplo 2. Una mezcla del producto doblemente desprotegido [3-((R)-1-amino-propil)-6-

cloro-2-fluoro-fenil]-(4-hidroximetil-fenil)-metanona (= Ejemplo 50) y se obtuvo el ácido acético del producto trans-esterificado 4-[3-((R)-1-amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-benzoil]-benzil éster (= Ejemplo 49). La separación se logró por cromatografía de columna con 0-8% de amoniaco en metanol/ diclorometano.

Ejemplo 51

(1R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-{[2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]carbonil}fenil)propan-1-amina

Paso 1 A una solución de Intermediario 2 (400 mg, 1.39 mmol) en THF seco (10.0 mL) bajo nitrógeno a -78 °C se agregó nBuLi (1.5 mL, 3.76 mmol, 2.7 eq.) por goteo y la solución se mezcló a -78 °C durante 1h. 2-(metilsulfanil)pirimidina-5-carbaldehido (236 mg, 1.53 mmol, 1.1 eq.) se disolvió en THF seco (2.0 mL) y después se agregó. La reacción se dejó a -78 °C durante 45 minutos y se quenchó con agua (~20 mL). Se concentró y después se dividió en EtOAc (30 mL) y agua (30 mL). La fase orgánica se lavó con agua (30 mL) y salmuera (10 mL) antes de secar ($MgSO_4$), filtrar y concentrar para obtener el material de crudo (~520 mg), que se usó en el Paso 2 sin purificación adicional. m/z: 441 .

Paso 2 El periodinano Dess-Martin (243 mg, 0.572 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (1 mL) seco y después se agregó por goteo a una solución de tert-butil N-[(1R)-1-

(4-cloro-2-fluoro-3-{hidroxi[2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]metil}fenil)propil]carbamato (194 mg, 0.439 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) secco y la solución se mezcló a ta durante 8h. Después de este tiempo la mezcla de la reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (10 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ (10 mL) saturado. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con Na_2SO_3 (10 mL) saturado y salmuera (10 mL), se secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron *in vacuo* para obtener el material de crudo (~200 mg). Se purificó por columna de sílice (25M en Biotage SP4) eluyendo 20-40 % EtOAc en éter de petróleo en 15 volúmenes de columna para obtener tert-butil N-[(1R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-{[2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]carbonil}fenil)propil]-carbamato (100 mg, 0.23 mmol, 0.52 %). m/z: 439 .

Paso 3 A una solución de tert-butil N-[(1R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-{[2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]carbonil}fenil)propil]carbamato (20.0 mg, 0.04 mmol) en DCM (1 mL) se agregó 4M HCl en dioxano (0.04 mL, 0.16 mmol, 4 eq) y la reacción se mezcló durante 18 h. La mezcla se concentró y después se trituró con dietil éter (~5 mL) y el sólido verde pálido se filtró y se secó en un horno de vacío para obtener (1R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-{[2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]carbonil}fenil)propan-1-amina (17.0 mg).

Ejemplo 55

[3-((R)-1-Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-(1H-pirazol-4-il)-metanona

Paso 1 A una mezcla de Intermediario 10 (50 mg, 0.15 mmol), dimetilsulfamoilpirazol-4- ácido carboxílico (40 mg, 018 mmol, 1.2 eq.), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mg, 0.005 mmol, 3 mol%) y K_3PO_4 (64 mg, 0.30 mmol, 2 eq.) en dioxano se agregó dietildicarbonato (33 uL, 0.23 mmol, 1.5 eq.). La mezcla se purgó con N_2 con aguja a través de la solución y después se calentó en el microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla se dividió en EtOAc (15 mL) y agua (15 mL) y la fase orgánica se lavó con agua (10 mL) y salmuera (10 mL) antes de secar ($MgSO_4$), filtrar y el solvente se eliminó in vacuo. Se purificó por columna de sílice, 12M, eluyendo 10-60% EtOAc en petróleo en 20 volúmenes de columna. Se concentró para obtener {(R)-1-[4-Cloro-3-(1-dimetilsulfamoil-1H-pirazol-4-carbonil)-2-fluoro-fenil]-propil}-ester tert-butil de ácido carbámico (34 mg, 0.07 mmol, 46%). [MH]- 487 LCMS mostró cerca de 13 % de ácido borónico presente.

Paso 2 {(R)-1-[4-Cloro-3-(1-dimetilsulfamoil-1H-pirazol-4-carbonil)-2-fluoro-fenil]-propil}-ester tert-butil de ácido carbámico (34 mg) se disolvió en MeOH (2 mL) y cHCl (0.2 mL) adicionado. La solución se calentó a 70 °C durante 2 h después se

concentró y la sal se formó por adición de 1.1 eq. de HCl en éter a una solución en DCM. Se evaporó pero NMR muestra impureza. Se purificó por prep-HPLC, método 1 de ácido fórmico. Se concentró y la sal HCl se formó por adición de 5 eq. HCl en éter (2M) a una solución del compuesto en DCM/MeOH. Se evaporó y trituró con éter para obtener [3-((R)-1-Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-(1H-pirazol-4-il)-metanona (4 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 59

3-[3-((R)-1-Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-benzoil]- ácido benzóico

Paso 1 A una solución de Intermediario 2 (300 mg, 1.04 mmol) en THF seco (9 mL) bajo nitrógeno a -78 °C se agregó nBuLi (2.5M en hexanos, 0.96 mL, 2.4 mmol, 2.3 eq.) por goteo y la solución se mezcló a -78 °C durante 1h. Una solución del ácido isoftálico 1-tert-butil éster 3-metil éster (271 mg, 1.15 mmol, 1.1 eq.) en THF (2 mL) se agregó y la reacción se mantuvo a -78 °C durante 40 minutos. La reacción se quenchó con agua y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agregó más agua y acetato de etilo (20 mL) y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con agua (20 mL) y salmuera (10 ml) antes de secar ($MgSO_4$), filtrar y concentrar. Se purificó por columna de sílice (25M), eluyendo 0-15 % EtOAc en petróleo para obtener 3-[3-((R)-1-tert-Butoxicarbonilamino-propil)-6-

cloro-2-fluoro-benzoil]- éster tert-butil de ácido benzóico (223 mg, 0.56 mmol, 54 %) como un aceite incoloro. Se puso directo en la siguiente reacción - NMR/LCMS no tomada.

Paso 2 A una solución de 3-[3-((R)-1-tert-Butoxicarbonilamino-propil)-6-cloro-2-fluoro-benzoil]-éster tert-butil de ácido benzóico (219 mg, 0.45 mmol) en DCM (5mL) se agregó 4M HCl en dioxano (0.445 mL, 1.78 mmol, 4 eq) y la reacción se agitó durante 18h. Conversión completa. La mezcla se concentró y después se trituró con dietil éter (~1 mL) y el sólido se filtró para obtener 3-[3-((R)-1-amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-benzoil]- ácido benzóico (154 mg, 0.41 mmol, 92%). [M+H]+ 336.

Ejemplo 60

7-({3-[(1R)-1-Aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}-carbonil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-uno

Pasos 1-2 El método del Ejemplo 51 se siguió usando 4-nitro-3-(fenilmetoxi)-benzilaldehido como el material inicial en el Paso 1, para obtener tert-butil N-[(1R)-1-(3-{[3-(benzilloxi)-4-nitrofenil]carbonil}-4-cloro-2-fluorofenil)propil]carbamato $[M-H]^-$ 541

Paso 3 Una mezcla de tert-butil N-[(1R)-1-(3-{[3-(benzilloxi)-4-nitrofenil]carbonil}-4-cloro-2-fluorofenil)propil]carbamato (obtenida en el Paso 2 anterior) (185mg, 0.341mmol), polvo de hierro (190mg, 3.41mmol), cloruro de amonio (182mg, 3.41mmol), metanol

(5ml) y agua (2ml) se calentó a 80 grados C durante 45 minutos. La reacción se dejó enfriar y después se filtró con papel GF-A lavado con metanol. Los licores se concentraron y se agregó agua al residuo. La mezcla se extrajo con diclorometano. Los licores orgánicos se pasaron a través de frit hidrofóbico y se concentraron para suministrar un aceite (144mg). $[M+H]^+$ 513

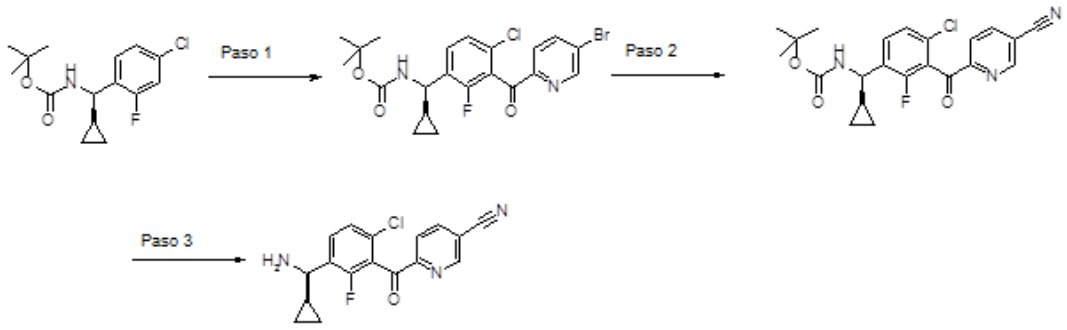
Paso 4 Se agregó cloruro de cloroacetilo (0.323ml, 4.05mmol) a una mezcla de tert-butil N-[(1R)-1-(3-{[4-amino-3-(benzilloxi)fenil]carbonil}-4-cloro-2-fluorofenil)propil]carbamato (1.6g, 3.12mmol), trietilamina (0.651ml, 4.68mmol) y diclorometano (30ml) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos se agregó una pequeña porción adicional de cloruro de cloroacetilo y en 60 minutos la reacción se completó. La mezcla de la reacción se lavó con solución de ácido cítrico diluido y bicarbonato de sodio diluido y después se concentró. El residuo se purificó en sílice eluyendo con 30-70% de acetato de etilo/ petróleo para suministrar tert-butil N-[(1R)-1-(3-{[3-(benziloxi)-4-(2-cloroacetamido)-fenil]-carbonil}-4-cloro-2-fluorofenil)propil]carbamato como un aceite amarillo (1.754g). $[M-H]_-$ = 587.

Paso 5 Se agregó tricloruro de boron (sic) (1M en diclorometano, 8.7ml, 8.7mmol) cuidadosamente a una solución de tert-butil N-[(1R)-1-(3-{[3-(benzilloxi)-

4-(2-cloroacetamido)-fenil]-carbonil}-4-cloro-2-fluorofenil)propil]carbamato (1.7g, 2.88mmol) en diclorometano (40ml) mezclado en baño de hielo/ agua. Después de 75 minutos la reacción se derramó en agua helada y se agregó la solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de que se disolvió el hielo, los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y la mezcla acuosa se extrajo con el doble de acetato de etilo. Los licores orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y concentraron para suministrar un aceite amarillo (1.1g), $[M+H]^+$ 399, que se usó sin purificación en el Paso 5.

Paso 6 Al crudo del Paso 5 se agregó dimetilformamida (20ml) y carbonato de potasio (571mg, 4.14mmol). La mezcla se calentó a 60 grados C durante 30 minutos. La reacción se dejó enfriar y después se concentró. Se agregó agua y el residuo se extrajo con acetato de etilo (x2). Los licores orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y concentraron. El residuo se purificó en sílice eluyendo con 0-20% amoniaco en metanol/ diclorometano. Después se purificó por prep HPLC y se suministró 7-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}-carbonil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-uno limpio.

Ejemplo 62



Paso 1 Se desarrolló conforme al Ejemplo 1 Paso 1 del Intermediario 6 usando metil 5-bromopiridina-2-carboxilato. [M+H]+ 483

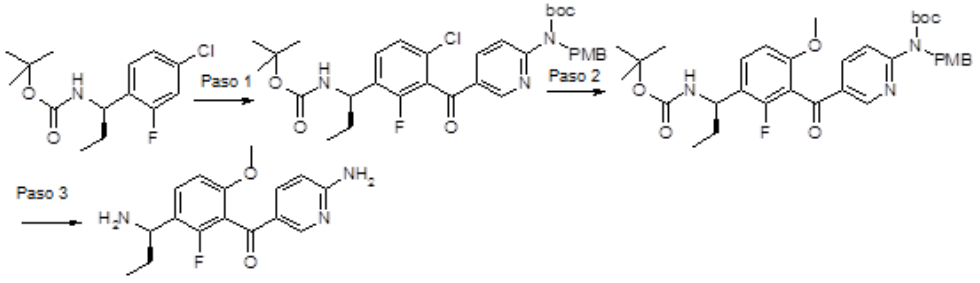
Paso 2 Una mezcla de aril bromuro (423 mg, 0.87 mmol) del Paso 1, cianuro de zinc (51 mg, 0.44 mmol, 0.5 eq.), $Pd_2(dba)_3$ (40 mg, 0.04 mmol, 0.05 eq.), dppf (48 mg, 0.09 mmol, 0.1 eq.) y poli(metilhidrosiloxano) (0.06 mL) en DMF seco (12 mL) bajo descarga de nitrógeno se calentó a 100 °C durante 1.5 h. Se enfrió y concentró antes de dividirse en EtOAc (150 mL) y bicarbonato de sodio acuoso (150 mL). La fase orgánica se lavó con más bicarbonato de sodio acuoso (100 mL) después con agua (100 mL) y salmuera (50 mL) antes de secar ($MgSO_4$), filtrar y concentrar. Se purificó por cromatografía de sílice, 25M, eluyendo 10-60 % EtOAc en petróleo para obtener {(R)-[4-cloro-3-(5-ciano-piridina-2-carbonil)-2-fluoro-fenil]-ciclopropil-metil}-ester tert-butil de ácido carbámico (189

mg, 0.44 mmol). 1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.97 (1H, s), 8.46 (1H, dd), 8.34 (1H, d), 7.59 (1H, t), 7.34 (1H, d), 4.31 (1H, s), 1.41 (9H, s), 1.24-1.11 (1H, m), 0.63 (1H, s), 0.58-0.47 (1H, m), 0.47-0.38 (1H, m), 0.38-0.27 (1H, m)

Paso 3 El grupo BOC se eliminó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 Paso 3.

Ejemplo 63

6-(4-Metoxi-benzilamino)- éster de metilo de ácido nicotínico (0.6g, 2.2 mmol) se disolvió en DCM (60 ml) y se agregó DMAP (30mg), seguido de Boc_2O 2.4 g, 11mmol). La mezcla se agito a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó con DCM después se lavó con bicarbonato sat. y después con salmuera. Los componentes orgánicos se secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron. El residuo se purificó en Biotage eluyendo de 0-10% EtOAc/petróleo para obtener 6-[tert-Butoxicarbonil-(4-metoxi-benzil)-amino]- éster de metilo de ácido nicotínico (0.68g). [MH]+ 373



Paso 1 El paso 1 se llevó a cabo siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo1 paso 1 usando 6-[tert-butoxicarbonil-(4-metoxi-benzil)-amino]-nicotínico ácido metilester

Paso 2 Se llevó a cabo usando el método descrito para el Intermediario 14.

Paso 3 {5-[3-((R)-1-tert-Butoxicarbonilamino-propil)-2-fluoro-6-metoxi-benzoil]-piridin-2-il}-(4-metoxi-benzil)-ester tert-butil de ácido carbámico (0.063g, 0.1mmol) se trató con TFA (2ml) en DCM (3ml) durante 48 horas, el grupo PMB inmóvil presente se calentó a 70 °C durante 3 horas. La reacción se evaporó por falta de humedad y después se trituró con dietil éter para obtener [3-((R)-1-Amino-propil)-2-fluoro-6-metoxi-fenil]-(6-amino-piridin-3-il)-metanona (0.018g). $[M-NH_2]+$ 287

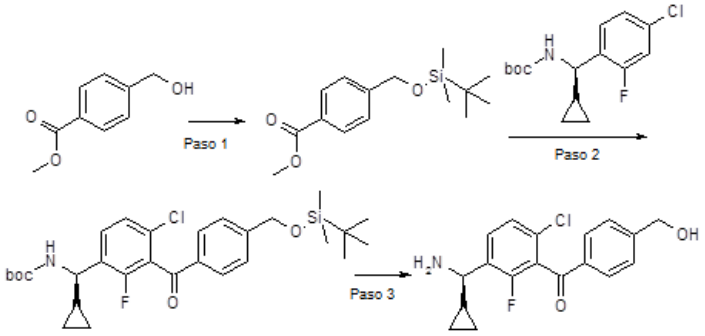
Ejemplo 65

[3-(1-Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-etanona

A una solución del Ejemplo 50 (431mg, 1.19mmol) en tetrahidrofurano (10ml) se agregó complejo borano-tetrahidrofurano (1M en tetrahidrofurano, 4.2ml) y la mezcla se calentó a 60 ° C. Después de 90 minutos se agregó borano adicional (3ml) y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. La mezcla se dejó enfriar y se quenchó cuidadosamente sin metanol. La mezcla se calentó durante 5

minutos y después se concentró in vacuo. El residuo se trató con metanol y 2N de ácido hidroclórico acuoso y se calentó a 60 °C durante 30 minutos. La mezcla se concentró para eliminar el metanol y después se vertió en solución saturada de bicarbonato de sodio. Esto se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los licores orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y concentraron. El residuo se purificó en sílice eluyendo con 0-20% metanol/ diclorometano pero se necesitó purificación adicional por prep HPLC para obtener un material limpio.

Ejemplo 68



Paso 1 A una solución de metil 4-(hidroximetil) benzoato (1.0g, 6.02mmol) y 1H-imidazol (533mg, 7.83mmol) en N,N-dimetilformamida (10ml) mezclada a temperatura ambiente se agregó tert-butil(cloro)dimetilsilano (1.09g, 7.23mmol). Después de 60 minutos, se agregó solución acuosa de bicarbonato y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los

licores orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y concentraron. El residuo se purificó en sílice eluyendo 0-15% acetato de etilo/ petróleo. Las fracciones de producto se concentraron y reconcentraron de tolueno para suministrar el compuesto deseado como un aceite incoloro (1.7g). [M+H] 281

Paso 2 Se agregó n-Butil litio (2.5M en hexanos, 2.0ml, 5.0mmol) lentamente a una solución de tert-butil N-[(R)-(4-cloro-2-fluorofenil)(ciclopropil)metil]carbamato (Intermediario 6, 600mg, 2.0mmol) en tetrahidrofurano (20ml) mezclado bajo nitrógeno en un baño de hielo seco/ acetona. Se dejó formar el anión durante 60 minutos y después una solución del producto del Paso 1 (metil 4-{[(tert-butildimetilsilil)loxi]-metil}benzoato, 673mg, 2.4mmol) en tetrahidrofurano (5ml). La mezcla se agitó durante otros 60 minutos antes de quenchó la reacción por adición de la solución saturada de cloruro de amonio y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo; los licores combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y concentraron. El residuo se purificó en sílice eluyendo con 0-25% acetato de etilo/ petróleo suministrando el producto deseado como un aceite incoloro (91mg). [$M+NH_4^+$] 565

Paso 3 tert-Butil N-[(R)-{3-[(4-{[(tert-

butildimetilsilil)loxi]metil}fenil)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(ciclopropil)metil]carbamato (265mg, 0.48mmol) se trató con una solución de cloruro de hidrógeno 4M en 1,4-dioxano (5ml) a temperatura ambiente durante 60 minutos. El material que se había precipitado se volvió a disolver por adición de metanol antes de concentrar la mezcla *in vacuo*. El residuo se reconcentró de metanol antes de la adición de una pequeña cantidad de acetato de etilo y dietil éter para obtener la precipitación. Los sólidos se recolectaron por filtración y se secaron en un horno de vacío suministrando [4-({3-[(R)-amino(ciclopropil)metil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)fenil] hidrocloruro de metanol como un sólido blanco (138mg)

Ejemplo 72 y 73

5-[3-((R)-1-Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-benzoil]-2-metoxi-benzonitrilo

Paso 1 Ejemplo 1 Paso 1 pero usando metil 4-cloro-3-bromobenzoato para obtener {1-[3-(3-bromo-4-cloro-benzoil)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-ester tert-butil de ácido carbámico

Paso 2 El procedimiento descrito en el ejemplo 62, Paso 2 para obtener {1-[4-Cloro-3-(4-cloro-3-ciano-benzoil)-2-fluoro-fenil]-propil}-ester tert-butil de ácido carbámico. $[M-H]^-$ 449

Paso 3 El paso 3 se llevó a cabo usando

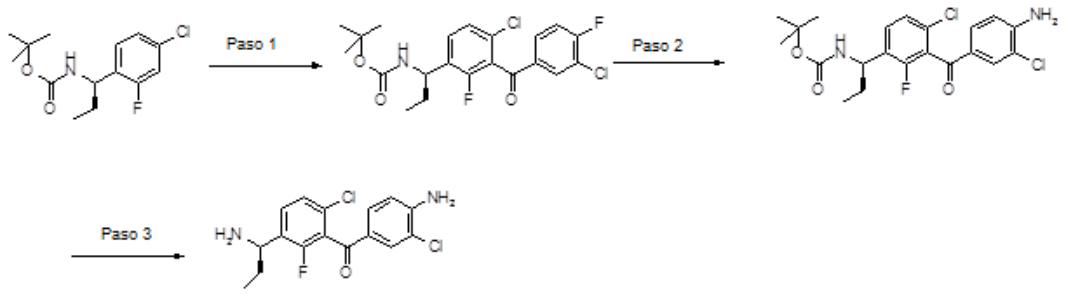
el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso 2. Los productos de sustitución amoniaco y metanol ambos se obtuvieron y separaron por cromatografía de columna (eluyendo 10-50 % EtOAc en petróleo éter) en una mezcla de aprox 1:1 de {(R)-1-[3-(4-amino-3-ciano-benzoil)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-ester tert-butil de ácido carbámico ($[M-H]^-$ 430) y {(R)-1-[4-cloro-3-(3-ciano-4-metoxi-benzoil)-2-fluoro-fenil]-propil}-ester tert-butil de ácido carbámico ($[M-H]^-$ 445)

Paso 4 A una solución de {(R)-1-[3-(4-amino-3-ciano-benzoil)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-ester tert-butil de ácido carbámico (66 mg, 0.15 mmol) en DCM (2 mL) se agregó 4M HCl en dioxano (0.19 mL, 0.76 mmol, 5 eq.) y la mezcla de la reacción se agitó durante 60 horas. La mezcla se dividió en DCM (10 mL) y agua (10 mL) y se hizo básica con 5M NaOH. La fase acuosa se extrajo agregando DCM (10 mL) más y después los compuestos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), filtraron y concentraron para obtener 2-Amino-5-[3-((R)-1-amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-benzoil]-benzonitrilo (46 mg, 0.14 mmol) como una goma viscosa.

Paso 5 A una solución de {(R)-1-[4-Cloro-3-(3-ciano-4-metoxi-benzoil)-2-fluoro-fenil]-propil}-ester tert-butil de ácido carbámico (59 mg, 0.13 mmol) en DCM (2 mL) se agregó 4M HCl en dioxano (0.17 mL, 0.66 mmol, 5 eq.)

y la mezcla de la reacción se agitó durante 60 horas. La mezcla se dividió en DCM (10 mL) y agua (10 mL) y se hizo básica con 5M NaOH. La fase acuosa se extrajo con más DCM (10 mL) y después los compuestos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), filtraron y concentraron para obtener 5-[3-((R)-1-amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-benzoil]-2-metoxi-benzonitrilo (41 mg, 0.12 mmol) como una goma viscosa.

Ejemplo 74

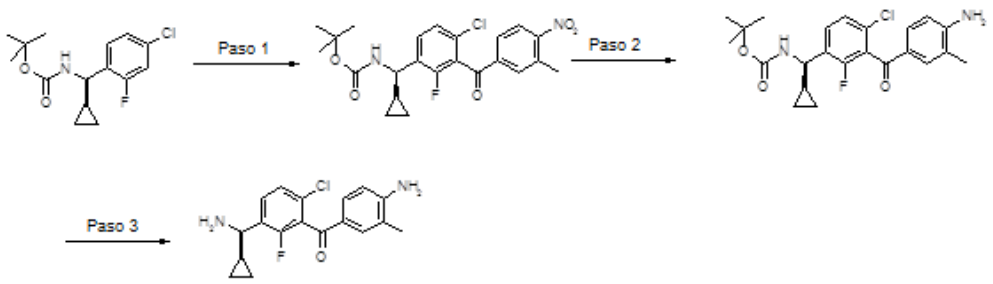


Paso 1 El paso 1 se llevó a cabo usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 Paso 1 usando metil 4-fluoro-3-clorobenzoato. $[M-H]^-$ 442

Paso 2 Procedimiento del ejemplo 1, Paso 2. $[M-H]^-$ 439

Paso 3 Procedimiento del ejemplo 72, Paso 4.

Ejemplo 77



Paso 1 Se llevó a cabo conforme al Ejemplo 1 Paso 1, del Intermediario 6 usando metil 4-nitro-3-metilbenzoato. $[M-H]^-$ 461

Paso 2 A una solución de {(R)-[4-Cloro-2-fluoro-3-(3-metil-4-nitro-benzoil)-fenil]-ciclopropil-metil}-ester tert-butil de ácido carbámico (608 mg, 1.31 mmol) del Paso 1 en ácido acético (15 mL) se agregó polvo de zinc (859 mg, 13.1 mmol, 10 eq.) y la reacción se agitó durante 45 minutos. La mezcla de la reacción se filtró y después se concentró el filtrado. El residuo se dividió en EtOAc (30 mL) y bicarbonato de sodio sat. ac. (20 mL). La fase orgánica después se lavó con agua (20 mL) y salmuera (10 mL) antes de secar ($MgSO_4$), filtrar y después concentrarla para obtener {(R)-[3-(4-amino-3-metil-benzoil)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-ciclopropil-metil}-ester tert-butil de ácido carbámico (570 mg, 1.31 mmol, 100 %) como una goma amarilla. $[M-H]^-$ 431

Paso 3 A una solución de {(R)-[3-(4-amino-3-metil-benzoil)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-ciclopropil-

metil}-ester tert-butil de ácido carbámico (570 mg, 1.32 mmol) en DCM (6 mL) se agregó 4M HCl en dioxano (1.65 mL, 6.58 mmol, 5 eq) y la reacción se agitó durante 18 horas. La mezcla resultante se dividió en DCM (50 mL) y agua (20 mL) y se basificó con NaOH. No todos el compuesto se disolvió por lo que la fase acuosa se extrajo con 4:1 $CHCl_3$:IPA (2x30 mL). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL) y después se secaron ($MgSO_4$), filtraron y concentraron para obtener [3-((R)-amino-ciclopropil-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-(4-amino-3-metil-fenil)-metanona (451 mg).

Ejemplo 80

3-[3-((R)-1-Amino-propil)-2-fluoro-6-metoxi-benzoil]-benzonitrilo.

Paso 1 El derivado BOC del Ejemplo 18 (0.5g, 0.96 mmol) (preparado conforme al método de Benzilamina 2 paso 1 pero usando metil 3-cianobenzoato) se trató conforme a las condiciones descritas para la preparación del Intermediario 14 para reemplazar el átomo de cloro con un grupo metoxi. La mezcla resultante de éster, ácido y amida se usó sin purificación en el Paso 2.

Paso 2 La mezcla formada en el Paso 1 se tomó en THF/H_2O [4:1] (10ml), se trató con LiOH (120mgs) y se agitó a TA toda la noche, después de esto no había éster visible. La mezcla de la reacción se evaporó a sequedad y

se usó sin purificación en el Paso 3.

Paso 3 La mezcla del Paso 2 se tomó en DMF (20ml), se enfrió a 0°C, se trató con DIPEA (2ml), cloruro de amonio (0.257g) y HATU (0.548g) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 48 horas. Después de este tiempo, aproximadamente 50% del ácido aún permanecía y por lo tanto las mismas cantidades de reactivos se agregaron y la mezcla se agitó a TA toda la noche. La mezcla de la reacción se diluyó entonces con agua y se extrajo con EtOAc (x2), las fases orgánicas se combinaron, secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron. El producto de crudo se pasó a través de una columna de Biotage eluyendo con una gradiente de 0% EtOAc / petróleo al 100 % EtOAc / petróleo para obtener {(R)-1-[3-(3-Carbamoil-benzoil)-2-fluoro-4-metoxi-fenil]-propil}-ester tert-butil de ácido carbámico (360mg)) MS: $[M+NH_4]^+$ 374

Paso 4 Una mezcla de {(R)-1-[3-(3-carbamoil-benzoil)-2-fluoro-4-metoxi-fenil]-propil}-ester tert-butil de ácido carbámico (269 mg, 0.62 mmol) del Paso 3, etil diclorofosfato (0.14 mL, 1.25 mmol, 2 eq.) y DBU (0.28 mL, 1.87 mmol, 3 eq.) en DCM (3 mL) se mezcló durante 24 horas. La mezcla se diluyó entonces con DCM (15 mL) y agua (15 mL) y la fase orgánica se lavó con salmuera, se aisló por separación de fases y se concentró para obtener {(R)-1-[3-(3-ciano-benzoil)-2-fluoro-4-metoxi-fenil]-

propil}-ester tert-butil de ácido carbámico de crudo que se usó en el siguiente Paso. $[M-H]^-$ 411

Paso 5 {(R)-1-[3-(3-Ciano-benzoil)-2-fluoro-4-metoxi-fenil]-propil}-ester tert-butil de ácido carbámico (200 mg) se disolvió en DCM (5 mL), se agregó 4M HCl en dioxano (485 uL, 1.94 mmol, 4 eq) y la mezcla de la reacción se agitó durante 5 horas. Después se agregó agua y la mezcla se hizo básica con 1M NaOH. La fase orgánica se aisló por separado de fase, se combinó y concentró para obtener 3-[3-((R)-1-amino-propil)-2-fluoro-6-metoxi-benzoil]-benzonitrilo.

Información de caracterización

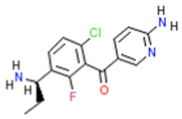
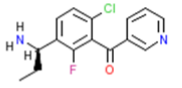
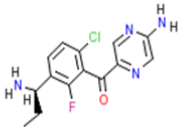
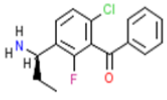
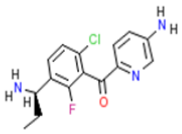
Siguiendo los métodos descritos anteriormente o los métodos similares o análogos del mismo, los compuestos de los Ejemplos 1 a 80 se prepararon, la información de caracterización para cada uno de los ejemplos, y los detalles de los métodos sintéticos usados para preparar los compuestos, se exponen en la Tabla 1 más adelante.

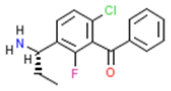
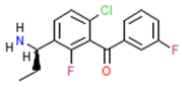
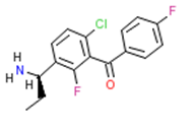
Los números en la primera columna de la tabla son los números de ejemplo.

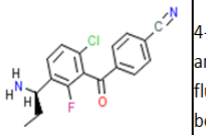
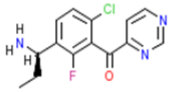
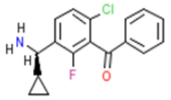
La información MS se refiere al ion molecular $[M+N]^+$ a menos que se indique lo contrario.

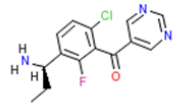
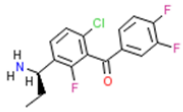
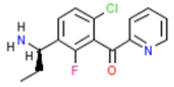
Tabla 1

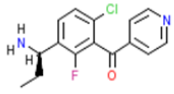
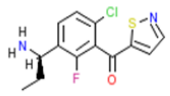
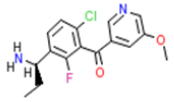
Ejemplos

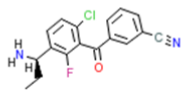
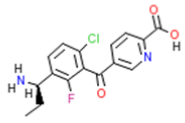
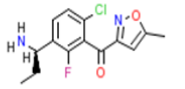
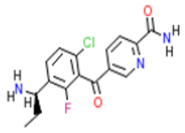
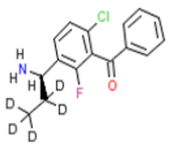
Ej.	Estructura	Nombre	Sal	Información NMR	Información MS	Método
1		5-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)-piridina-2-amina	Hidrocloruro (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.42-8.30 (2H, m), 7.74 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.19 (1H, d), 4.55 (1H, dd), 2.20-2.04 (2H, m), 1.00 (3H, t).	m/z: 308	Ejemplo 1
2		(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridina-3-il)carbonil]fenil}-propan-1-amina	HCl (1:1)	NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.00-8.86 (2H, m), 8.86-8.65 (3H, m), 8.27 (1H, d), 7.94 (1H, t), 7.76-7.64 (2H, m), 4.5 (1H, bajo el pico de agua) 2.12-1.99 (1H, m), 1.99-1.84 (1H, m), 0.84 (3H, t).	m/z: 293	Ejemplo 2
3		5-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)-pirazina-2-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.87-8.65 (4H, m), 8.01-7.72 (4H, m), 7.56 (1H, d), 4.38 (1H, s), 2.10-1.95 (1H, m), 1.92-1.73 (1H, m), 0.87-0.70 (3H, m).	m/z: 309	Ejemplo 3
4		(1R)-1-(3-benzoilo-4-cloro-2-fluorofenil)propan-1-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.72 (3H, s), 7.91 (1H, t), 7.81 (3H, dd), 7.72-7.55 (3H, m), 4.41 (1H, dd), 2.12-1.97 (1H, m), 1.97-1.81 (1H, m), 0.83 (3H, t).	m/z: 292	Ejemplo 4
5		6-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)-piridina-3-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.24 (1H, d), 7.94 (1H, d), 7.76 (1H, t), 7.61 (1H, d), 7.53 (1H, dd), 4.55 (1H, dd), 2.20-1.97 (2H, m), 1.00 (3H, t).	m/z: 308	Ejemplo 5

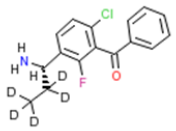
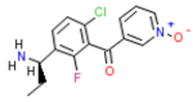
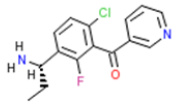
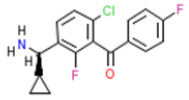
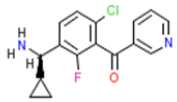
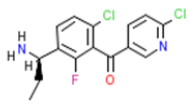
6		(1S)-1-(3-benzoilo-4-cloro-2-fluorofenil)propan-1-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.72 (3H, s), 7.91 (1H, t), 7.81 (3H, dd), 7.72-7.55 (3H, m), 4.41 (1H, dd), 2.12-1.97 (1H, m), 1.97-1.81 (1H, m), 0.83 (3H, t).	m/z: 292	Aislado como un subproducto durante la síntesis del Ejemplo 4
7		(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(3-fluorofenil)carbonil]-fenil}propan-1-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.67 (3H, s), 7.91 (1H, t), 7.74-7.56 (5H, m), 4.41 (1H, dd), 2.11-1.98 (1H, m), 1.98-1.82 (1H, m), 0.84 (3H, t).	m/z: 310	Preparado como el Ejemplo 2 usando 3-fluorobenzoilo cloruro
8		(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(4-fluorofenil)carbonil]-fenil}propan-1-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.98-7.87 (2H, m), 7.68 (1H, t), 7.57 (1H, d), 7.38-7.26 (2H, m), 4.53 (1H, dd), 2.18-2.01 (2H, m), 0.99 (3H, t).	m/z: 310	Como Ejemplo 4 usando 4-fluorofenil-magnesio bromuro en paso1, intermedio 11

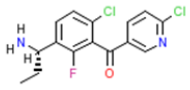
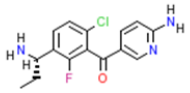
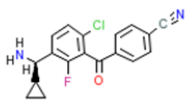
9		4-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)-benzonitrilo	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.05-7.92 (4H, m), 7.72 (1H, t), 7.60 (1H, d), 4.54 (1H, dd), 2.17-1.97 (2H, m), 0.99 (3H, t)	m/z: 317	Como Ejemplo 2 usando 4-cianobenzoilo cloruro
10		(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(pirimidina-4-il)carbonil]fenil}-propan-1-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.42 (1H, s), 9.28 (1H, d), 8.68 (3H, s), 8.21 (1H, d), 7.92 (1H, t), 7.66 (1H, d), 4.42 (1H, s), 2.10-1.96 (1H, m), 1.93-1.79 (1H, m), 0.83 (3H, t).	m/z: 294	Preparado como Ejemplo 2 usando Metil 1,3-pirimidina-4-carboxilato
11		(R)-(3-benzoilo-4-cloro-2-fluorofenil)-(ciclopropil)-metanamina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.91-7.81 (2H, m), 7.81-7.70 (2H, m), 7.65-7.47 (3H, m), 3.89 (1H, d), 1.57-1.43 (1H, m), 0.96-0.83 (1H, m), 0.83-0.72 (1H, m), 0.72-0.61 (1H, m), 0.53-0.41 (1H, m).	m/z: 287 $[M-NH_2]^+$	Ejemplo 11

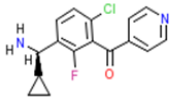
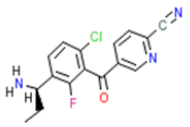
12		(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(pirimidina-5-il)carbonil]fenil}-propan-1-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.45 (0.5H, s), 9.17 (1H, s), 8.79 (0.5H, d), 7.80-7.51 (2.5H, m), 6.06 (0.5H, s), 4.55 (1H, q), 2.18-2.04 (2H, m), 1.06-0.94 (3H, m).	m/z: 294	Como Ejemplo 2 usando etil -5-pirimidinacarboxilato
13		(1R)-1-{4-cloro-3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-2-fluorofenil}propan-1-amina	HCl (1:1)	1H NMR (DMSO-d6): 8.56 (3H, s), 7.98-7.82 (2H, m), 7.75-7.63 (3H, m), 4.42 (1H, dd), 2.07-1.95 (1H, m), 1.95-1.83 (1H, m), 0.84 (3H, t).	m/z: 328	Preparado como para Ejemplo 2, pero usando metil 3,4-difluorobenzoato en paso1
14		(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridina-2-il)carbonil]fenil}propan-1-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.64 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.19-8.05 (1H, m), 7.76-7.56 (2H, m), 7.51 (1H, d), 4.51 (1H, dd), 2.18-1.94 (2H, m), 0.99 (3H, t).	m/z: 293	Preparado como Ejemplo 2 usando metil piridina-2-carboxilato

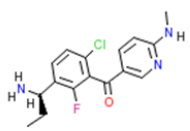
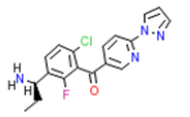
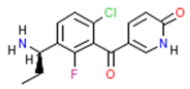
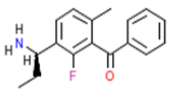
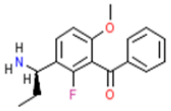
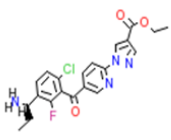
15		(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridina-4-il)carbonil]fenil}propan-1-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.14-9.04 (2H, m), 8.31-8.22 (2H, m), 7.81 (1H, t), 7.65 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 2.19-1.99 (2H, m), 1.01 (3H, t).	m/z: 293	Preparado como Ejemplo 2 usando metil piridina-4-carboxilato
16		(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(1,2-tiazol-5-il)carbonil]fenil}propan-1-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.69 (1H, d), 7.73 (1H, t), 7.66 (1H, d), 7.61 (1H, dd), 4.55 (1H, dd), 2.19-1.95 (2H, m), 1.00 (3H, t).	m/z: 299	Como para Ejemplo 2 usando isotiazol-5-ácido carboxílico de éster metilíco en paso1.
17		(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(5-metoxipiridina-3-il)carbonil]fenil}propan-1-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.59 (1H, d), 8.38 (1H, s), 7.86 (1H, t), 7.73 (1H, t), 7.60 (1H, d), 4.53 (1H, dd), 3.99 (3H, s), 2.17-1.95 (2H, m), 0.99 (3H, t).	m/z: 323	Como Ejemplo 2 usando metil-5-metoxipiridina-3-carboxilato

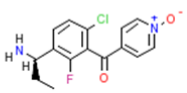
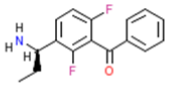
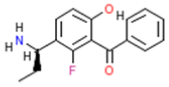
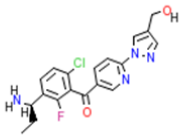
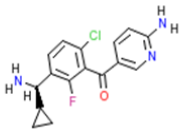
18		3-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)benzonitrilo	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.20-8.13 (2H, m), 8.13-8.06 (1H, m), 7.85-7.76 (1H, m), 7.72 (1H, t), 7.61 (1H, d), 4.54 (1H, t), 2.17-1.98 (2H, m), 1.00 (3H, t).	m/z: 317	Como Ejemplo 2 usando metil-3-cianobenzoato
19		5-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)piridina-2- ácido carboxílico	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.98 (1H, s), 8.45 (1H, d), 8.35 (1H, d), 7.75 (1H, t), 7.62 (1H, d), 4.59-4.52 (1H, m), 2.18-1.98 (2H, m), 1.06-0.95 (3H, m)	m/z: 337	Ejemplo 19
20		(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(1,3-tiazol-2-il)carbonil]fenil}propan-1-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.65 (3H, s), 8.48 (1H, d), 8.27-8.20 (1H, m), 7.90 (1H, t), 7.67 (1H, d), 4.43 (1H, dd), 2.07-1.96 (1H, m), 1.91-1.80 (1H, m), 0.87-0.75 (3H, m).	m/z: 299	Preparado como Ejemplo 2 usando etil tiazola-2-carboxilato
21		(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)carbonil]fenil}propan-1-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.66 (3H, s), 7.92 (1H, t), 7.67 (1H, d), 6.91 (1H, s), 4.47-4.35 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.10-1.93 (1H, m), 1.92-1.76 (1H, m), 0.87-0.69 (3H, m).	m/z: 297	Preparado como Ejemplo 2 usando Metil 5-metil-3-isoxazola carboxilato
22		5-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)piridina-2-carboxamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.04 (1H, s), 8.41-8.34 (1H, m), 8.31 (1H, d), 7.73 (1H, t), 7.62 (1H, d), 4.55 (1H, t), 2.16-2.04 (2H, m), 1.01 (3H, t).	m/z: 336	Ejemplo 22
23		(1R)-1-(3-benzoilo-4-cloro-2-fluorofenil)(2,2,3,3,3-D)propan-1-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.55 (3H, s), 7.90-7.74 (4H, m), 7.72-7.58 (3H, m), 4.41 (1H, s).		Preparado como para Ejemplo 4 pero usando D5-etil magnesio bromuro en paso2.

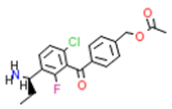
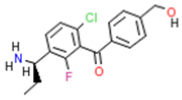
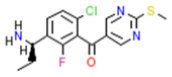
24		(1S)-1-(3-benzoilo-4-cloro-2-fluorofenil)(2,2,3,3,3-D)propan-1-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.54 (3H, s), 7.90-7.74 (4H, m), 7.74-7.57 (3H, m), 4.41 (1H, s).		Preparado como para Ejemplo 4 pero usando D5-etil magnesio bromuro en paso2.
25		[3-((R)-1-Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-(1-oxi-piridina-3-il)-metanona	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.66 (3H, s), 8.56 (1H, dd), 8.45 (1H, s), 7.93 (1H, t), 7.76-7.62 (3H, m), 4.42 (1H, d), 2.09-2.00 (1H, m), 1.95-1.86 (1H, m), 0.85 (3H, t).	m/z: 309	Ejemplo 25
26		(1S)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridina-3-il)carbonil]fenil}propan-1-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.20 (1H, s), 9.05 (1H, d), 8.72 (1H, d), 8.10-7.99 (1H, m), 7.78 (1H, t), 7.64 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 2.19-2.00 (2H, m), 1.01 (3H, t).	m/z: 293	Preparado como Ejemplo 2 usando Intermedio 3
27		(R)-{4-cloro-2-fluoro-3-[(4-fluorofenil)carbonil]fenil}(ciclopropil)metanamina	HCl (1:1)	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.72 (3H, br s), 7.98-7.87 (3H, m), 7.66 (1H, d), 7.48-7.42 (2H, m), 3.82 (1H, d), 1.48-1.35 (1H, m), 0.69-0.53 (3H, m), 0.34-0.29 (1H, m).	m/z: 305 $[M-NH_2]^+$	Preparado de acuerdo con el Ejemplo 2 usando Intermedio 6 y etil 4-flurorobenzoato
28		(R)-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridina-3-il)carbonil]fenil}(ciclopropil)metanamina	HCl (1:1)	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.92 (2H, m), 8.88 (3H, br s), 8.30-8.26 (1H, m), 8.03 (1H, t), 7.73-7.66 (2H, m), 3.79 (1H, dd), 1.48-1.44 (1H, m), 0.73-0.65 (2H, m), 0.59-0.52 (1H, m), 0.36-0.29 (1H, m).	m/z: 305	Preparado de acuerdo con el Ejemplo 2 usando Intermedio 6 y etil nicotinato
29		(1R)-1-{4-cloro-3-[(6-cloropiridina-3-il)carbonil]-2-fluorofenil}propan-1-amina	HCl (1:1)	1H NMR (270 MHz, Me-d3-OD): 8.70 (1H, m), 8.27 (1H, dd), 7.80-7.67 (2H, m), 7.56 (1H, d), 4.50 (1H, m), 2.19-1.96 (2H, m), 0.97 (3H, t)	m/z: 327	Preparado de acuerdo con el Ejemplo 2 usando metil 6-cloronicotonato

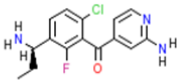
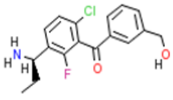
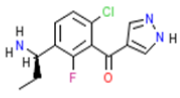
30		(1S)-1-{4-cloro-3-[(6-cloropiridina-3-il)carbonil]-2-fluorofenil}propan-1-amina	Ninguno	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.73 (1H, d), 8.29 (1H, dd), 7.77 (1H, t), 7.71 (1H, d), 7.60 (1H, d), 4.55 (1H, dd), 2.22-1.96 (2H, m), 0.99 (3H, t).	m/z: 326	Preparado como Ejemplo 2 usando Intermedio 3 y etil 6-cloropiridina-3-carboxilato
31		5-({3-[(1S)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)piridina-2-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.36-8.32 (2H, m), 7.73 (1H, t), 7.60 (1H, dd), 7.16 (1H, dd), 4.55 (1H, dd), 2.20-1.97 (2H, m), 1.00 (3H, t).	m/z: 308	Preparado como Ejemplo 1 usando Intermedio 3
32		4-({3-[(R)-amino(ciclopropil)metil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)benzonitrilo	HCl (1:1)	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.76 (3H, br s), 8.11 (2H, d), 8.02-7.96 (3H, m), 7.69 (1H, d), 3.82 (1H, dd), 1.46-1.38 (1H, m), 0.86-0.53 (3H, m), 0.35-0.29 (1H, m).	m/z: 329	Preparado de acuerdo con el Ejemplo 2 usando Intermedio 6 y etil 4-cianobenzoato

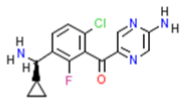
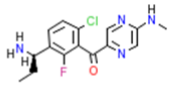
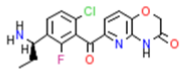
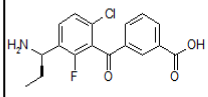
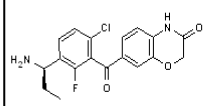
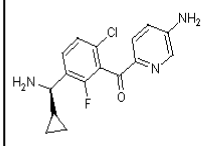
33		(R)-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridina-4-il)carbonil]fenil}(ciclopropil)metanamina	HCl (1:1)	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.94 (2H, m), 8.86 (3H, br s), 8.05 (1H, t), 7.79-7.69 (3H, m), 3.90-3.80 (1H, m), 1.52-1.39 (1H, m), 0.79-0.66 (2H, m), 0.60-0.55 (1H, m), 0.36-0.29 (1H, m).	m/z: 305	Preparado de acuerdo con el Ejemplo 2 usando Intermedio 6 y metil isonicotinato
34		5-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)piridina-2-carbonitrilo	Trifluoro-acetato (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.06 (1H, d), 8.44 (1H, dd), 8.16-8.07 (1H, m), 7.74 (1H, t), 7.63 (1H, d), 4.54 (1H, dd), 2.16-2.00 (2H, m), 1.00 (3H, t).	m/z: 318	Como Ejemplo 2 usando 2-ciano-5-etoxicarbonilpiridina
35		5-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)-N,N-dimetilpiridina-2-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.31-8.21 (2H, m), 7.71 (1H, t), 7.59 (1H, d), 7.24 (1H, d), 4.54 (1H, dd), 3.37 (6H, s), 2.17-1.99 (2H, m), 1.00 (3H, t).	m/z: 336	Como Ejemplo 1 usando dimetilamina en paso2

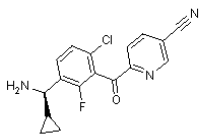
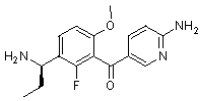
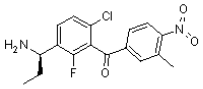
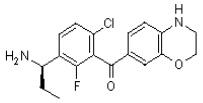
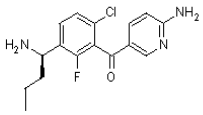
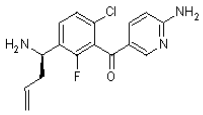
36		5-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)-N-metilpiridina-2-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.25 (2H, s), 7.74 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.27-7.03 (1H, m), 4.55 (1H, dd), 3.15 (3H, s), 2.18-1.98 (2H, m), 1.00 (3H, t)	m/z: 322	Como Ejemplo 1 usando metilamina en paso2
37		(1R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-{[6-(1H-pirazol-1-il)piridina-3-il]carbonil}fenil)propan-1-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.81 (1H, d), 8.70 (1H, d), 8.39 (1H, dd), 8.17 (1H, d), 7.87 (1H, d), 7.72 (1H, t), 7.61 (1H, d), 6.62 (1H, dd), 4.55 (1H, dd), 2.18-2.00 (2H, m), 1.01 (3H, t).	m/z: 359	Ejemplo 37
38		5-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)-1,2-dihidropiridina-2-ona	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.03 (1H, dd), 7.91 (1H, d), 7.68 (1H, t), 7.57 (1H, d), 6.62 (1H, d), 4.53 (1H, dd), 2.18-1.96 (2H, m), 1.05-0.84 (3H, m).	m/z: 309	Ejemplo 38
39		(1R)-1-(3-benzoilo-2-fluoro-4-metilfenil)propan-1-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.86-7.81 (2H, m), 7.72 (1H, tt), 7.56 (3H, q), 7.33 (1H, d), 4.48 (1H, dd), 2.23 (3H, s), 2.16-1.94 (2H, m), 0.97 (3H, t).	m/z: 272	Ejemplo 39
40		(1R)-1-(3-benzoilo-2-fluoro-4-metoxifenil)propan-1-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.85-7.79 (2H, m), 7.69 (1H, tt), 7.63 (1H, t), 7.57-7.50 (2H, m), 7.13 (1H, dd), 4.45 (1H, dd), 3.81 (3H, s), 2.16-1.95 (2H, m), 0.98 (3H, t).	m/z: 271 $[M-NH_2]^+$	Como para Ejemplo 39 empezando con el intermedio 14.
41		etil 1-[5-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)piridina-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilato	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.16 (1H, s), 8.87 (1H, d), 8.46 (1H, dd), 8.29-8.18 (2H, m), 7.74 (1H, t), 7.63 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 4.37 (2H, q), 2.18-2.04 (2H, m), 1.40 (3H, t), 1.01 (3H, t).	m/z: 431	Como Ejemplo 37 usando etil-4-pirazol carboxilato

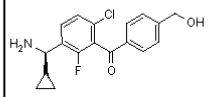
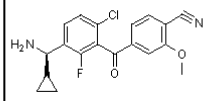
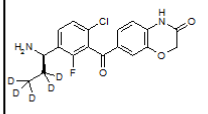
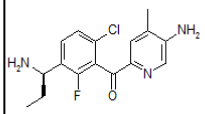
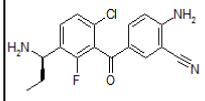
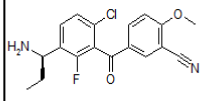
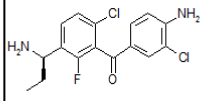
42		[3-((R)-1-Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-(1-oxi-piridina-4-il)-metanona	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.71 (3H, s), 8.39 (2H, d), 7.92 (1H, t), 7.79 (2H, d), 7.70 (1H, d), 4.41 (1H, s), 2.10-1.96 (1H, m), 1.96-1.82 (1H, m), 0.83 (3H, t).	m/z: 309	Preparado como Ejemplo 25 usando intermedio de paso1 hacia el Ejemplo 15
43		(1R)-1-(3-benzoilo-2,4-difluorofenil)propan-1-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.88 (2H, d), 7.83-7.68 (2H, m), 7.59 (2H, t), 7.38-7.29 (1H, m), 4.53 (1H, dd), 2.19-1.95 (2H, m), 1.05-0.84 (3H, m).	m/z: 276	Ejemplo 43
44		4-[(1R)-1-aminopropil]-2-benzoilo-3-fluorofenol	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.86 (2H, dd), 7.68 (1H, tt), 7.57-7.50 (2H, m), 7.47 (1H, t), 6.89 (1H, dd), 4.41 (1H, dd), 2.15-1.93 (2H, m), 0.97 (3H, t).	m/z: 272 $[M-H]^-$	Como para Ejemplo 39 empezando con el Intermedio 15.
45		5-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)piridina-3-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.63 (3H, s), 8.24 (1H, d), 8.09 (1H, s), 7.87 (1H, t), 7.69 (1H, d), 7.52 (1H, s), 4.49-4.37 (1H, m), 3.55 (3H, s), 2.09-1.95 (1H, m), 1.95-1.81 (1H, m), 0.83 (3H, t).	m/z: 308	Preparado como Ejemplo 5 usando metil 5-bromonicotinato
46		{1-[5-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)piridina-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.78 (1H, d), 8.65 (1H, s), 8.37 (1H, dd), 8.17-8.08 (1H, m), 7.85 (1H, s), 7.68 (1H, t), 7.46 (1H, d), 4.62 (2H, s), 4.13 (1H, t), 1.90-1.70 (2H, m), 0.92 (3H, t).	m/z: 389	Ejemplo 46
47		5-({3-[(R)-amino(ciclopropil)metil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)piridina-2-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.42-8.29 (2H, m), 7.84 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.18 (1H, d), 3.90 (1H, d), 1.60-1.45 (1H, m), 0.97-0.83 (1H, m), 0.82-0.63 (2H, m), 0.54-0.40 (1H, m).	m/z: 303 $[M-NH_2]^+$	Ejemplo 47
No hay Ejemplo 48						

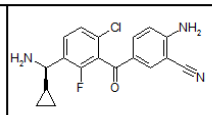
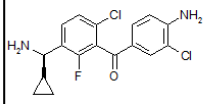
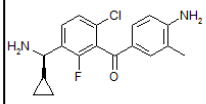
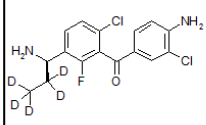
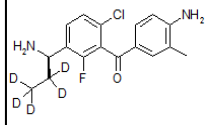
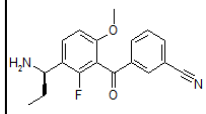
49		[4-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)fenil] metil acetato	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.63 (3H, s), 7.87 (1H, t), 7.81 (2H, d), 7.67 (1H, d), 7.59 (2H, d), 5.20 (2H, s), 4.41 (1H, dd), 2.11 (3H, s), 2.08-1.96 (1H, m), 1.96-1.82 (1H, m), 0.83 (3H, t).	m/z: 364	Ejemplo 49
50		[4-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)fenil] metanol	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.70 (3H, s), 7.89 (1H, t), 7.77 (2H, d), 7.66 (1H, d), 7.54 (2H, d), 5.45 (1H, s), 4.61 (2H, s), 4.41 (1H, t), 2.11-1.97 (1H, m), 1.97-1.81 (1H, m), 0.83 (3H, t).	m/z: 322	Ejemplo 50
51		(1R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-{[2-(metilsulfanil)pirimidina-5-il]carbonil}fenil)propan-1-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.90 (2H, s), 7.72 (1H, t), 7.61 (1H, d), 4.54 (1H, dd), 2.66 (3H, s), 2.18-1.98 (2H, m), 0.99 (3H, t).	m/z: 340	Ejemplo 51

52		4-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)piridina-2-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.07 (1H, d), 7.79 (1H, t), 7.63 (1H, d), 7.45 (1H, s), 7.22 (1H, dd), 4.56 (1H, dd), 2.20-1.98 (2H, m), 1.06-0.87 (3H, m).	m/z: 308	Preparado como Ejemplo 5 usando metil 2-bromopiridina-4-carboxilato
No hay Ejemplo 53						
54		[3-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)fenil] metanol	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.68 (3H, s), 7.89 (1H, t), 7.81 (1H, s), 7.73-7.62 (3H, m), 7.57 (1H, t), 5.39 (1H, s), 4.57 (2H, s), 4.42 (1H, s), 2.11-1.95 (1H, m), 1.95-1.81 (1H, m), 0.83 (3H, t).	m/z: 322	Preparado como Ejemplo 50 usando metil 3-hidroximetil benzoato
55		(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(1H-pirazol-4-il)carbonil]fenil}propan-1-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.05 (2H, s), 7.63 (1H, t), 7.54 (1H, d), 4.58-4.46 (1H, m), 2.17-1.96 (2H, m), 0.99 (3H, t).	m/z: 282	Ejemplo 55

56		5-({3-[(R)-amino(ciclopropil)metil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)pirazina-2-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.80 (3H, d), 8.72 (1H, d), 7.99-7.69 (3H, m), 7.55 (1H, d), 3.84 (1H, d), 1.46-1.33 (1H, m), 0.75-0.61 (2H, m), 0.61-0.49 (1H, m), 0.31 (1H, dd).	m/z: 641 $[2M+H]^+$	Preparado como Ejemplo 3 usando Intermedio 6
57		5-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)-N-metilpirazina-2-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.77 (1H, d), 8.65 (3H, s), 8.46 (1H, d), 7.90 (1H, d), 7.78 (1H, t), 7.55 (1H, d), 2.92 (3H, d), 2.08-1.94 (1H, m), 1.94-1.77 (1H, m), 0.81 (3H, t).	m/z: 323	Preparado como Ejemplo 3 usando 8M metilamina en etanol en paso 2
58		6-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)-2H,3H,4H-piridol[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.93 (1H, d), 7.68-7.55 (1H, m), 7.55-7.41 (2H, m), 4.81-4.76 (2H, m), 4.51 (1H, dd), 2.17-1.95 (2H, m), 1.01 (3H, t).	m/z: 364	Preparado como Ejemplo 51 usando 3-oxo-2H,3H,4H-piridol[3,2-b][1,4]oxazina-6-carbaldehído
59		3-[3-((R)-1-Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-benzoilo]- ácido benzóico	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.42-8.28 (2H, m), 8.13 (1H, d), 7.78-7.65 (2H, m), 7.60 (1H, d), 4.54 (1H, dd), 2.19-1.96 (2H, m), 0.99 (3H, t).	m/z: 336	Ejemplo 59
60		7-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Hidrocloruro (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 11.23 (1H, s), 8.56 (3H, s), 7.83 (1H, t), 7.65 (1H, d), 7.43 (1H, dd), 7.28 (1H, d), 7.07 (1H, d), 4.69 (2H, s), 4.42 (1H, s), 2.08-1.99 (1H, m), 1.95-1.81 (1H, m), 0.83 (3H, t).	m/z: 363	Ejemplo 60
61		6-({3-[(R)-amino(ciclopropil)metil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)piridina-3-amina	Hidrocloruro (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.08 (1H, d), 7.96 (1H, d), 7.74 (1H, t), 7.54 (1H, d), 7.32 (1H, dd), 3.88 (1H, d), 1.57-1.44 (1H, m), 0.96-0.83 (1H, m), 0.82-0.61 (2H, m), 0.53-0.41 (1H, m)	m/z: 318 $[M-H]^-$	Preparado de acuerdo con el Ejemplo 5 del intermedio 6

62		6-({3-[(R)-amino(ciclopropil)metil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)piridina-3-carbonitrilo	Hidrocloruro (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.97 (1H, d), 8.50 (1H, dd), 8.38 (1H, d), 7.74 (1H, t), 7.52 (1H, d), 3.89 (1H, d), 1.54-1.41 (1H, m), 0.95-0.83 (1H, m), 0.82-0.60 (2H, m), 0.52-0.40 (1H, m).	m/z: 313 $[M-NH_2]^+$	Ejemplo 62
63		5-({3-[(1R)-1-aminopropil]-2-fluoro-6-metoxifenil}carbonil)piridina-2-amina	Trifluoroacetato (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.21 (1H, s), 8.11 (1H, d), 7.63 (1H, t), 7.14 (1H, d), 6.86 (1H, d), 4.45 (1H, dd), 3.85 (3H, s), 2.13-1.98 (2H, m), 0.97 (3H, t).	m/z: 287 $[M-NH_2]^+$	Ejemplo 63
64		(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(3-metil-4-nitrofenil)carbonil]fenil}propan-1-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.07 (1H, d), 7.92 (1H, s), 7.83 (1H, dd), 7.73 (1H, t), 7.60 (1H, d), 4.54 (1H, dd), 2.60 (3H, s), 2.20-1.96 (2H, m), 1.00 (3H, t).	m/z: 350	Preparado de acuerdo con el Ejemplo 77, paso1 y después el Ejemplo 1, paso 3
65		(1R)-1-{4-cloro-3-[(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)carbonil]-2-fluorofenil}propan-1-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.61 (3H, d), 7.78 (1H, t), 7.58 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.14 (1H, d), 6.99 (1H, s), 6.63 (1H, d), 4.40 (1H, s), 4.12 (2H, s), 3.40 (2H, s), 2.08-1.96 (1H, m), 1.93-1.79 (1H, m), 0.82 (3H, t).	m/z: 349	Ejemplo 65
66		5-({3-[(1R)-1-aminobutil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)piridina-2-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.33 (2H, d), 7.73 (1H, t), 7.59 (1H, d), 7.15 (1H, d), 4.62 (1H, t), 2.09-2.01 (2H, m), 1.48-1.29 (2H, m), 1.01 (3H, t).	m/z: 322	Como intermedio 2 usando n-PrMgCl en paso1 después como Ejemplo 1
67		5-({3-[(1R)-1-aminobut-3-en-1-il]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)piridina-2-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.36-8.25 (2H, m), 7.73 (1H, t), 7.59 (1H, d), 7.14 (1H, d), 5.83-5.71 (1H, m), 5.31-5.20 (2H, m), 4.76-4.66 (1H, m), 2.88-2.74 (2H, m).	m/z: 320 (Fragmento)	Como intermedio 2 usando allylMgBr en paso1 después como Ejemplo 1

68		[4-({3-[(R)-amino(ciclopropil)metil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)fenil] metanol	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.62 (3H, s), 7.90 (1H, t), 7.77 (2H, d), 7.73-7.63 (1H, m), 7.56 (2H, d), 5.48 (1H, t), 4.62 (2H, d), 3.86 (1H, d), 1.46-1.35 (1H, m), 0.76-0.68 (1H, m), 0.68-0.52 (2H, m), 0.38-0.29 (1H, m).	m/z: 317 $[M-NH_2]^+$	Ejemplo 68
69		4-({3-[(R)-amino(ciclopropil)metil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)-2-metoxibenzonitrilo	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.88-7.76 (2H, m), 7.71 (1H, s), 7.59 (1H, d), 7.36 (1H, d), 4.06 (3H, s), 3.92-3.86 (1H, m), 1.58-1.40 (1H, m), 0.98-0.83 (1H, m), 0.81-0.61 (2H, m), 0.55-0.38 (1H, m).	m/z: 342 $[M-NH_2]^+$	Como ejemplo 62 usando metil 4-bromo-3-metoxibenzoato en paso1
70		7-({3-[(1R)-1-amino(2,2,3,3,3-deutero)propil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Ninguno	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.61 (1H, t), 7.46-7.36 (3H, m), 7.01 (1H, d), 4.67 (2H, s), 4.12 (1H, s).	m/z: 368	Como intermedio 2 usando D5-etil magnesio bromuro en paso1 después como Ejemplo 60
71		(5-Amino-4-metil-piridina-2-il)-[3-((R)-1-amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-metanona	-		m/z: 322	Preparado de acuerdo al Ejemplo 5 usando metil 4-metil-5-bromopiridina-2-carboxilato. Último paso de acuerdo al Ejemplo 72, paso4
72		2-Amino-5-[3-((R)-1-amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-benzoilo]-benzonitrilo	-		m/z: 332	Ejemplo 72
73		5-[3-((R)-1-Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-benzoilo]-2-metoxi-benzonitrilo	-		m/z: 347	Ejemplo 73
74		(4-Amino-3-cloro-fenil)-[3-((R)-1-amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-metanona	-		m/z: 339 [M-H[-	Ejemplo 74

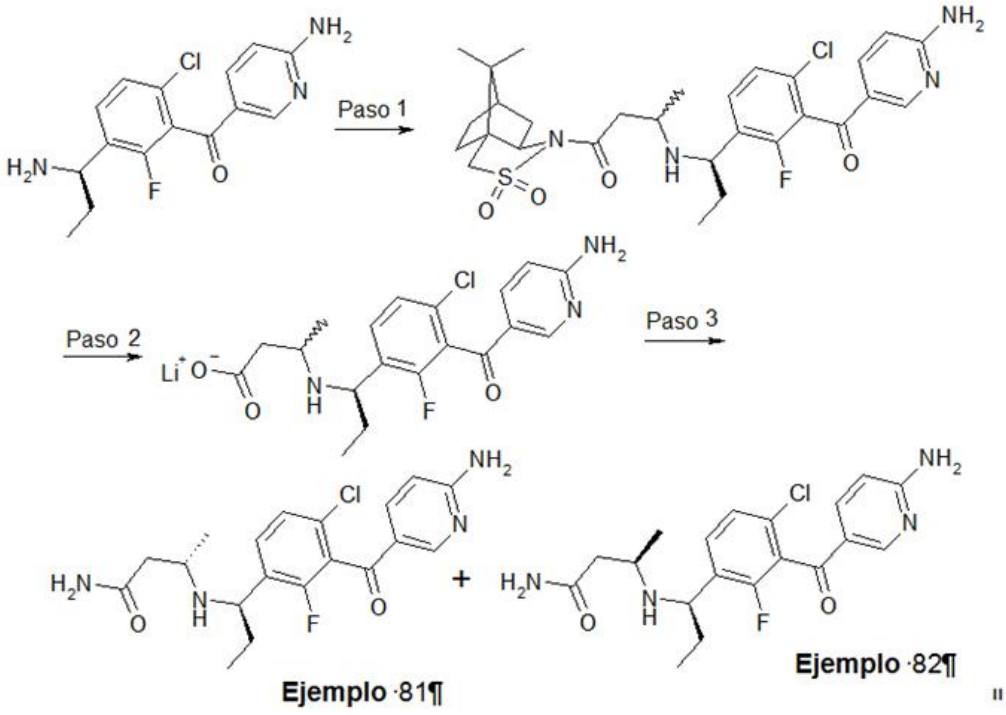
75		2-Amino-5-[3-((R)-amino-ciclopropil-metil)-6-cloro-2-fluoro-benzoilo]-benzonitrilo	-		m/z: 342 [M-H]$^-$	Preparado de acuerdo al Ejemplo 72 del Intermedio 6
76		(4-Amino-3-cloro-fenil)-[3-((R)-amino-ciclopropil-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-metanona	-		m/z: 351 [M-H]$^-$	Preparado de acuerdo al Ejemplo 74 del Intermedio 6. Paso final como para Ejemplo 77, paso3.
77		[3-((R)-Amino-ciclopropil-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-(4-amino-3-metil-fenil)-metanona	-		m/z: 331 [M-H]$^-$	Ejemplo 77.
78		(4-Amino-3-cloro-fenil)-[3-((R)-(1-amino-(2,2,3,3,3-deutero)propil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-metanona	-		m/z: 344 [M-H]$^-$	Preparado de acurdo al Ejemplo 74 excepto el etil deuterado Grignard utilizado para hacer el equivalente del Intermedio 2
79		4-Amino-3-metil-fenil)-[3-((R)-(1-amino-(2,2,3,3,3-deutero)propil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-metanona	-		m/z: 326	Preparado de acuerdo al Ejemplo 77 excepto el etil deuterado Grignard utilizado para hacer el equivalente del Intermedio 2
80		3-[3-((R)-1-Amino-propil)-2-fluoro-6-metoxi-benzoilo]-benzonitrilo	-		m/z: 296 [M-NH_2]$^+$	Ejemplo 80

B. Preparación de los compuestos de la fórmula (0) en el cual R^2 es un grupo X-R^8

Esta sección principalmente describe la preparación de los compuestos de la fórmula (0) en donde R^2 es X-R^8 de los compuestos de la fórmula (0) en el cual R^2 es hidrógeno.

Ejemplo 81

(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridina-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]-amino}butanamida



Paso 1 El compuesto de hidrocloruro de bencilamina del Ejemplo 1 (300 mg, 0.87 mmol) se repartió entre DCM (15 ml) y agua (15 ml) con suficiente NaOH (5 M)

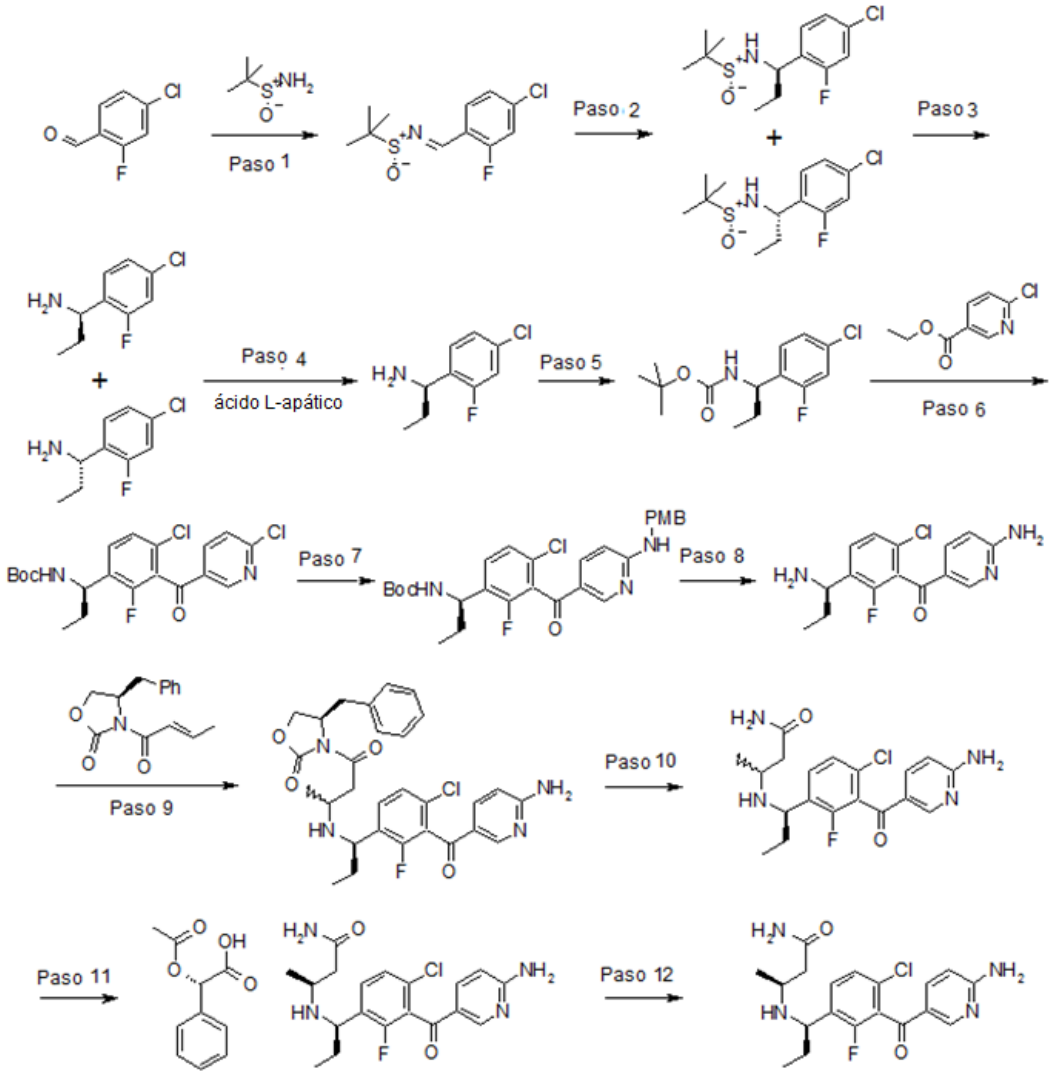
añadido para traer el pH a ~ 12. La capa orgánica se aisló mediante separador de fases y se concentró. El residuo se disolvió en THF (1 ml) y perclorato de litio (130 mg, 1.09 mmol, 1.4 eq.) y se añadieron el (N-crotonil)-(2R)-bornano-10,2-sultama (296 mg, 1.05 mmol, 1.2 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (20 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml) antes de que se secara (MgSO4), se filtró y se concentró para dar el producto crudo (507 mg) el cual se usó directamente en la siguiente reacción. [MH]+ 591

Paso 2 El residuo del paso 1 (507 mg) se disolvió en THF (4 ml) antes de la adición de LiOH (72 mg) disuelto en agua (1 mL). La reacción se agitó durante 4 h. Se concentra a sequedad y luego se usó directamente en el siguiente paso. [MH]+ 394

Paso 3 A una solución de 3-{(R) -1-[3-(6-amino-piridina-3-carbonil)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propilamino}-sal de litio de ácido butírico (570 mg) en DMF (7 ml) se añadió cloruro de amonio (233 mg, 4.3 mmol), DIPEA (1.05 ml, 6 mmol) y después HATU (491 mg, 2,07 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (15 ml). La fase acuosa se extrajo con

más EtOAc (20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 mL) y salmuera (10 ml) antes de que se secara (MgSO4), se filtró y se concentró. Se purifica por SCX, lavando con MeOH y eluyendo con aproximadamente 0.2 M de NH3 en MeOH y se concentró. La (semi -) cromatografía estereoselectiva preparativa se llevó a cabo utilizando una columna AD-H Chiralpak preempaquetada (250 mm x 20 mm I.D., d_P = 5 µm), producido por Chiral Technologies Europe (Illkirch, Francia). La elución de fase móvil se hizo isocráticamente utilizando n-heptano/2-propanol/Dietilamina (80/20/0.2 v/v) a un flujo de 19 ml/min. El diastereoisómero principal se disolvió en DCM y luego 1.1 eq. 2 M HCl en éter se añadió para formar la sal mono-hidrocloruro. El sólido se filtraron para dar el compuesto base (36 mg) [M + H] + 393 para ^{35}Cl. Además el compuesto base (13 mg) se aisló por medio de un lavado del sinterizado con MeOH, concentrando y secando en un horno de vacío.

Ejemplo 81-Síntesis alternativa



Paso 1-A una mezcla de 4-cloro-2-fluorobenzaldehído (1340 g, 8.45 moles, 1.0 eq), diclorometano (7.0 L) y (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (1073 g, 8.87 moles, 1.05 eq) se añadió Cs_2CO_3 (3028 g, 9.29 moles, 1.1 eq) y la mezcla de reacción

se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual el tiempo de NMR confirmó que la reacción se completó. La mezcla de reacción después se filtró a través de una almohadilla de Celite y los sólidos retenidos por el filtro se lavaron varias veces con diclorometano antes de concentrar los filtrados combinados de diclorometano y la destilación azeotrópica con tolueno (2 x 1.5 L) para eliminar el agua residual. El producto se secó adicionalmente al alto vacío a 35 ° C para dar el Intermedio 1 como un sólido amarillo (2.2 kg).

Paso 2-Tres corridas se llevaron a cabo en paralelo y se combinan en el trabajo en marcha. El Intermedio 1 (733 g, 2.8 moles, 1.0 eq) se disolvió en THF (13.8 L) y se colocó bajo nitrógeno y la solución se enfrió por debajo de -70 ° C (baño de acetona/CO_2) antes de la adición de bromuro de etilmagnesio (3.0 M en Et_2O, 1.6 L, 4.8 moles, 1.7 eq) en porciones de 100 ml, manteniendo la temperatura interna por debajo de -70 ° C, durante un período de aproximadamente dos horas. La mezcla de reacción se agitó a – 78°C durante una hora, se quencheó mediante la adición gota a gota de NH_4Cl sat (3L) y se agitó durante la noche. A continuación, se separó la capa orgánica, la capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (3 × 2 L), y los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con salmuera

saturada (2L). Los extractos orgánicos combinados de tres corridas se combinaron y se evaporaron a sequedad para dar (R)-(+)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico [1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propil]-amida en forma de un sólido amarillo pálido (2491.0 g, 101.6 %).

Paso 3-Dos corridas fueron puestas en paralelo y se combinan en el proceso de evaluación. (R)-(+)-2 -Metil-propano-2-ácido sulfínico [1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propil]-amida (1245.5 g, 4.27 moles, 1.0 eq) del Paso 2 se disolvió en metanol (5.5 L) y se coloca bajo nitrógeno antes de añadir 4 M HCl en 1,4-dioxano (1.3 L, 5.2 moles, 1,22 eq) durante aproximadamente 20 minutos y permitiendo que la mezcla de reacción vuelva a la temperatura ambiente durante una hora. Las mezclas de reacción combinadas de dos corridas se combinaron y el solvente se evaporó para dar un semi- sólido (2881 g) que se secó durante la noche bajo alto vacío para dar un sólido amarillo pálido (2520.1 g). El sólido se dividió en dos porciones iguales y se añadió a cada uno petróleo (40-60) (2.2 L) y éter dietílico (2.2 L). Los sólidos en suspensión en cada caso se agitaron durante una hora, luego se aislaron por filtración, se lavaron con petróleo (700 ml) y se secó al aire (1909.7 g). Los sólidos se agitaron después con 2M NaOH (7 L), la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 × 2.75 L) y los

extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (2 L) y después se evaporó para dar 1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propilamina como un aceite amarillo (1493g).

Paso 4-Tres corridas se llevaron a cabo en paralelo y se combinan en el proceso de elaboración. Una mezcla de 1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propilamina (497.6 g, 2.65 moles, 1.0 eq) del Paso 3, etanol y agua (3.1 L de L etanol/1.3 agua) y ácido L-aspártico (353 g, 2.65 moles, 1.0 eq) se calentó a 72 ° C (baño de aceite) durante 1 hora y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con etanol (2 L) y se secó al aire para dar un sólido blanco (4381.6 g-contiene solvente, peso seco estimado por ^{1}H NMR a 2674.2 g), que se dividió en cuatro. Para cada una de las cuatro porciones se añadió una mezcla de etanol y agua (11.9 L de EtOH, 4.9 L de H_2O) y la mezcla resultante se agitó después a temperatura ambiente durante la noche antes de aislar el sólido por filtración, lavando con etanol, y secando el sólido en un horno de vacío durante la noche a 40 ° C, para dar (R) -1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propilamina como la sal de aspartato, de un sólido blanco (1409.2 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.56 (1H, t), 7.34 (1H, dd), 7.29 (1H, dd), 4.03 (1H, t), 3.68 (1H, dd), 2.67 (1H, dd), 2.38 (1H, dd), 1.69-1.49 (2H, m), 0,80 (3H, t).

Paso 5-Para (R) -1-(4-cloro-2-fluoro-fenil) –sal de aspartato de propilamina (1409.2 g, 4.39 moles, 1.0 eq) en THF (7.0 L) se añadió 2 M de NaOH (3.5 L, 7.03 moles, 1.6 eq), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora antes de la adición de salmuera sat (1.8 L) a la mezcla. Se separó la capa orgánica, la capa acuosa se volvió a extraer con THF (2.2 L) y los extractos orgánicos se combinaron antes de la adición de 2 M de NaOH (3.5 L, 7.03 moles, 1.6 eq), a continuación, Boc_2O (1150.6 g, 5.27 moles, 1.2 eq) en THF (1.3 L). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se retiró la capa orgánica y la capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (3 L). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera sat (2.0 L), a continuación, se evaporaron a sequedad a 40 ° C para dar el producto crudo en forma de un sólido blanco que se secó un horno de vacío a temperatura ambiente (1393 g).

Una mezcla del producto crudo (1393 g), IPA (6.0 L) y agua (1.2 L) se calentó a 50 ° C (baño de aceite) durante 1 hora y después se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación durante la noche. Se añadió agua (4.8 litros en dos lotes) a la mezcla y el precipitado que se formó se separó por filtración y se lavó con IPA/agua (1:1, 2.4 L en total) para dar el Intermedio 2 como un

sólido blanco.

Paso 6-A una solución agitada de Intermedio 2 (174.8 g, 0.607 moles) en THF (3.5 L) a -78 ° C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de n -butil litio (2.76 M en hexanos, 554 ml, 1.519 moles) gota a gota durante 210 minutos, manteniéndose la temperatura a < -70 ° C). La solución se agitó a -78 ° C durante 40 min y después etil 6-cloropiridona-3-carboxilato (124 g, 0.668 moles) se añadió gota a gota como una solución en THF (120 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 ° C durante 10 min, y después se quencheó por adición de agua (1 L) a -78 ° C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 800 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (800 mL) y se concentró bajo vacío a 40 ° C para dar 254.4 g de material crudo como un aceite marrón. El material crudo se disolvió en heptano (1 L) y tolueno (300 ml) y la mezcla se calentó, a la temperatura del bloque 130 ° C, se filtró en caliente para aclarar el uso de un papel de GFA. Después, la solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente durante la noche con agitación. El sólido formado se filtró bajo vacío y la torta se lavó con ~ 200 ml de heptano, para dar 207 g de tert-butil N-[(1R) -1-[4-cloro-3-(6-cloropiridina-3-carbonilo)-2-fluorofenil] propil]-carbamato como un sólido (rendimiento 80 %

amarillo).

Paso 7-A una solución de tert-butilo N-[(1R) -1-[4-cloro-3-(6-cloropiridina-3-carbonil)-2-fluorofenil] propil]-carbamato (82.8 g, 194 mmol) del Paso 6 en DMSO (5 vol) se añadió 4-metoxibencilamina (53.1 g, 2 equi Vol.). La mezcla se calentó a 50 ° C (temperatura externa) durante la noche después se dejó enfriar. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 vol) y se lavó con ácido cítrico al 5% (5 vol), agua (5 vol) y salmuera (5 vol) y se concentró para proporcionar tert-butil N-[(1R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(6-{[(4-metoxifenil)metil]amino}piridina-3-carbonil)fenil]propil]carbamato como un aceite de color marrón, 109 g. m/z: 528.

Paso 8-A una solución de tert-butil N-[(1R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(6-{[(4-metoxifenil)metil]-amino}piridina-3-carbonil)fenil]propil]carbamato (109 g) en diclorometano (2 vol) se añadió cuidadosamente ácido trifluoroacético (1 vol) a temperatura ambiente. El diclorometano se eliminó al vacío, se añadió ácido trifluoroacético adicional (2 vol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos antes de aumentar la temperatura a 70 ° C y agitar durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a continuación se vertió lentamente en una mezcla agitada de TBME (15 vol) y agua (15 vol). Las fases se separaron y la emulsión restante se filtró a través de papel de GFA. La

capa de TBME se extrajo en HCl 2 M (2 x 3 vol) y los extractos ácidos combinados se basificaron (pH ~ 12) y se extrajo con TBME (5 x 5 vol). Los licores orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para producir un aceite/espuma. El material se trituró con EtOAc para dar 5-{3-[(1R)-1 -aminopropil]-6-cloro-2 -fluorobenzoil} piridina-2-amina en forma de un polvo fino de color amarillo 53.5 g, 84 %. (La información para este compuesto están en el Ejemplo 1).

Paso 9-A una solución de (4R)-4-bencil- 3-(but-2-enoil) -1,3-oxazolidin-2-ona (105 g, 427 mmol) en THF (821 ml) a 15 ° C se añadió perclorato de litio (56.8 g, 534 mmol) (el baño de agua se retiró después de la reacción exotérmica inicial). La mezcla se agitó a temperatura ambiente 1 hora antes de la 5-{3-[(1R)-1 -aminopropil]-6-cloro-2 -fluorobenzoil} piridina-2-amina (82.1 g, 267 mmoles) del Paso 8 se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 días la mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc (15 Vol), se lavó con 4:1 H_2O: salmuera (15V, x1), 1:9 salmuera: solución de AcOH al 5 % (15V, x2), solución saturada de $NaHCO_3$ (15V, X1; después se añadió también la neutralización 3V de salmuera para ayudar a la separación), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se recogió en EtOAc (5 vol) y TBME (15 Vol) a continuación, 4M HCl en 1,4-dioxano (133 ml, 534

mmol) se añadió la formación de la sal HCl en forma de un precipitado de color amarillo pálido. El sólido se recogió por filtración, lavando con TBME luego con petróleo. El material sólido se secó a 40 ° C bajo vacío proporcionando 167.3 g (100.2 %) en una relación de 7.02: 1 a favor de la deseada (4R)-3-[(3S)-3-{[(1R)-1-[3-(6-aminopiridina-3-carbonil)-4-cloro-2-fluorofenil]propil]amino}butanoil]-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona diastereómero hidrocloruro. m/z: 553.

Paso 10-El proceso se llevó a cabo en dos reacciones paralelas: Se burbujeó gas amoniaco a través de una suspensión agitada rápidamente de (4R)-3-[3-{[(1R)-1-[3-(6-aminopiridina-3-carbonil)-4-cloro-2-fluorofenil]propil]amino}butanoil]-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona hidrocloruro (189 g, 302 mmol) en 2-propanol (2840 mL) a 15 ° C durante 1 hora; después la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente. La re- saturación de la solución con amoníaco a 15 ° C se repitió después de 7 horas y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Este proceso fue repetido en un adicional de 2 días antes de que la material de partida se había consumido completamente. La reacción se concentró y el residuo se recogió en EtOAc (10 vol) y se lavó con 1:1 de salmuera: agua (8 vol). El producto deseado se extrajo en solución de 1M HCl (7.5 vol) y agua (2.5 vol), el EtOAc

se descartó, la solución acuosa se hizo básica (pH ~ 11) por la adición cuidadosa de solución de NaOH al 50 % y el producto se extrajo en EtOAc (8V, x2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2.5 vol), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron y se concentraron proporcionando 247 g (combinado) LCMS UV: 89.2 % de pureza y una relación de diastereoisómero de 88.4: 11.6 en favor de los deseados (3S)-3-{[(1R) -1-[3-(6 -aminopiridina-3-carbonil)-4-cloro-2-fluorofenil] propil] amino} diastereómero-butanamida. m/z: 393.

Paso 11-A una solución agitada de 3-{[(1R) -1-[3-(6 -aminopiridina-3-carbonil)-4-cloro-2-fluorofenil] propil]-amino} butanamida (237 g, 603 mmol) en EtOH (1900 ml) a 78 ° C se añadió (+)-O- acetil-L – ácido mandélico (117 g, 603 mmoles). La mezcla se mantuvo a 78 ° C durante 10 minutos y después se dejó enfriar a temperatura ambiente (con agitación) proporcionando un precipitado. Después de agitar durante toda la noche el sólido se recogió por filtración, se lavó con EtOH (1.25 vol), luego Et_2O (1.7 vol) y se secó a 40 ° C bajo vacío proporcionando (3S) -3-{[(1R) -1-[3-(6 -amino-piridina-3-carbonil)-4-cloro-2-fluorofenil] propil]-amino} butanamida (+)-O-acetil-L – ácido mandélico (206 g) relación de diastereoisómero de 97.5: 2.5 a favor del diastereómero deseado. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.15 (1H, d), 7.78 (1H, dd), 7,64 (1H, t),

7.52-7.37 (6H, m), 7.31 (3H, d), 6.79 (1H, s), 6.54 (1H, d), 5.83-5.73 (1H, m), 4.01 (1H, t), 2.87-2.69 (1H, m), 2.62-2.52 (1H, m), 2.22 a 2.1 (2H, m), 2.12 (3H, s), 1.81-1.66 (1H, m), 1.66-1.50 (1H, m), 0.95 (3H, d), 0.78 (3H, t).

Paso 12-A temperatura ambiente (3S) -3-{[(1R) -1-[3-(6 -aminopiridina-3-carbonil)-4-cloro-2-fluorofenil]-propil] amino} butanamida (+)-O-acetil-L-sal de ácido mandélico (94 g, 160 mmol) se suspendió en EtOAc (752 ml) y $NaHCO_3$ saturado (752 ml) se añadió con agitación rápida. La mezcla se agitó durante 1 hora, se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo de nuevo en EtOAc (3x5 vol). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a aproximadamente 6 volúmenes. En un baño de agua fría (10 ° C) agua (113 ml) se añadió seguido por la adición lenta de HCl en agua (2.030 M, 78.9 ml, 160 mmoles). Las fases se separaron y la capa de EtOAc se extrajo en agua (½ Vol.). Los extractos acuosos combinados se colocaron en un evaporador rotatorio a 22 ° C y la presión se redujo gradualmente hasta 25 mbar durante 1 hora para eliminar la mayoría de los disuelto EtOAc. La solución se liofilizó y posteriormente se trituró hasta un polvo de color amarillo pálido.

Un segundo lote (82 g) de (3S) -3-{[(1R) -1-[3-(6 -aminopiridina-3-carbonil)-4-cloro-2-fluorofenil] propil]

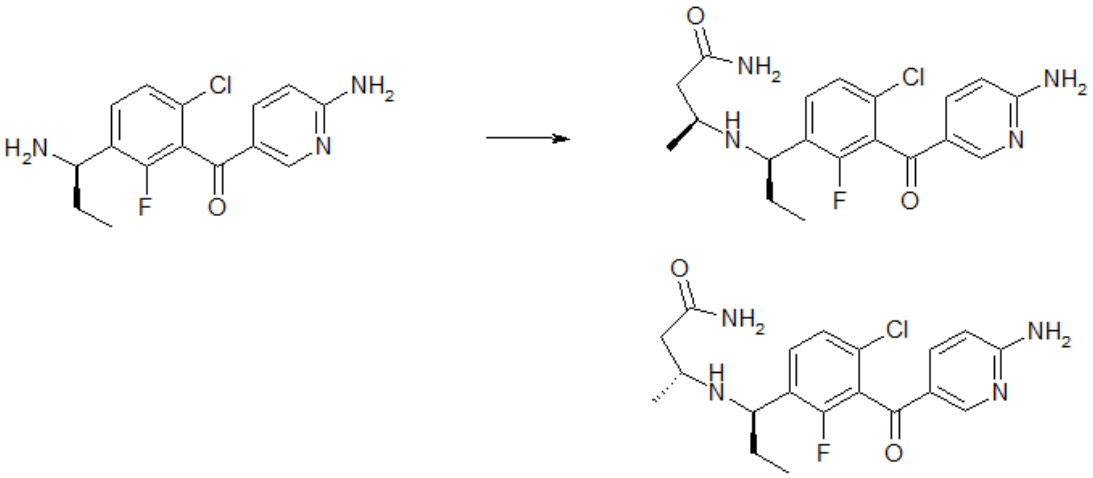
amino} butanamida (+)-O-acetil-L – ácido mandélico fue tratado de la misma manera y ambos lotes se combinaron para dar 151 g de (3S) -3-{[(1R) -1-[3-(6 -aminopiridina-3-carbonil)-4-cloro-2-fluorofenil] propil] amino} butanamida.

Desde el paso 10, 378 g (0.604 moles) de (4R)-3-[3-{[(1R)-1-[3-(6-aminopiridina-3-carbonil)-4-cloro-2-fluorofenil]propil]amino}butanoil]-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona hidrocloruro proporcionado 151.1 g de (3S) -3-{[(1R) -1-[3-(6 -aminopiridina-3-carbonil)-4-cloro-2-fluorofenil] propil] amino}-hidrocloruro de butanamida (58 %).

(3S) -3-{[(1R) -1-[3-(6 -aminopiridina-3-carbonil)-4-cloro-2-fluorofenil] propil] amino} butanamida (120 g, 280 mmol) se convirtió a la base libre por partición entre EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$ y agitación durante 10 minutos. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo en EtOAc (x1). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La base libre se disolvió en acetonitrilo (3.5 vol) a 100 ° C (temperatura externa), después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de agitar durante toda la noche el sólido se recogió por filtración y se secó proporcionando (3S) -3-{[(1R) -1-[3-(6 -aminopiridina-3-carbonil)-4-cloro-2-fluorofenil] propil] amino} butanamida como un sólido cristalino blanco, 91.7 g, 84 %. m/z:. 393 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.14 (1H, d), 7.77 (1H, dd),

7.61 (1H, t), 7.44 (1H, d), 7.37-7.16 (3H, m), 6.73 (1H, s), 6.54 (1H, dd), 4.00-3.87 (1H, m), 2.77-2.63 (1H, m), 2.33-2.23 (1H, m), 2.09 (1H, dd), 2.04 (1H, dd), 1.76-1.61 (1H, m), 1.61-1.46 (1H, m), 0.92 (3H, d), 0.79 (3H, t).

Ejemplo 82



A una solución del Ejemplo 1 de base libre (176mg, 0.57 mmol) y acetoacetamida (58mg, 0.57 mmol) en Dce (5ml), se añadió un ácido acético glacial (0.04ml, 0.5 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (164 mg, 0.5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 horas, después se diluyó con DCM y se lavó con sat. carbonato de hidrógeno sódico. La fracción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Los diastereoisómeros se separaron por HPLC preparativa para dar el producto (*R*, *R*) (23 mg) (Ejemplo 82) y el isómero (*S*, *R*) (Ejmeplo 81) en la forma de base libre. Cada base

libre se trató después con suficiente ácido hidroclórico para formar la sal de dihidrocloruro.

Ejemplo 87

(3R)-N-(2-aminoetil) -3-{[(1R) -1-(3-benzoil- 4-cloro-2-fluorofenil) propil]-amino} butanamida

Para (2-{(S) -3-[(R) -1-(3-benzoil- 4-cloro-2-fluoro-fenil)-propilamino]-butirilamino} -etil) éster tert-butil de ácido carbámico (13 mg, 0.025 mmol) al residuo se le añadió cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (2 N, 2 ml). La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadió éter dietílico para precipitar los sólidos. Estos se aislaron por filtración y se secaron en un horno de vacío para proporcionar el material deseado como un sólido blanco

Ejemplo 113

3-{[(1R) -1-{4-Cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il) carbonil] fenil} propil] amino}-3-metilbutanamida

Paso 1 Ejemplo 2 (0.582 g, 1.66 mmol) se convirtió a la base libre por partición entre DCM, una solución de 1M NaOH y salmuera, las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo en DCM (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na2SO4), se filtraron y se concentraron. Una mezcla del residuo y 3,3- ácido dimetilacrílico (0.166 g, 1.66 mmol) en piridina (0.83 ml),

bajo nitrógeno se agitó a 130 ° C durante 4 días antes de concentrarla. La HPLC preparativa dio 3-{[(1R) -1 {4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il) carbonil] fenil} propil] amino}-3 – ácido metilbutanóico, 0.023 g, 3 %. MS: [M + H] + 393.

Paso 2 A una solución agitada de 3-{[(1R) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il) carbonil] fenil}-propil] amino}-3 – ácido metilbutanóico se añadió (0.023 g, 0.0585 mmol), iPr2NEt (0.0714 ml, 0.41 mmol) y cloruro de amonio (0.0157 g, 0.293 mmol) en DMF (0.351 ml) a 0 ° C se añadió HATU (0.0334 g, 0.0878 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se vertió en EtOAc y se lavó con agua (x3). El extracto orgánico se secó (Na_2SO4), se filtró y se concentró. El material se convirtió en la sal de HCl y se trituró con EtOAc proporcionando 3-{[(1R) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il) carbonil] fenil} propil] amino}-3-metilbutanamida, 0.013 g, 52 %.

Ejemplo 131 y Ejemplo 132

1-[(1R)-1-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}-propil]-amino}etil]-ciclopropano-1-carboxamida (Ejemplo 131) y 1-[(1S)-1-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil]amino}etil]ciclopropano-1-carboxamida (Ejemplo 132)

Paso 1 Una suspensión agitada de acetoacetato de

tert-butil (2.1 ml, 12.6 mmoles), 1,2-dibromoetano (1.14 ml, 13.3 mmol) y carbonato de potasio (3.49 g, 25.3 mmol) en acetona (50.6 ml) se calentó a 55 ° C durante un fin de semana. Después de enfriar la mezcla se diluyó con Et2O y se lavó con agua (x2). La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró y se concentró. La columna Biotage (40 + M) eluyendo con un gradiente de 0 % de Et2O/petróleo al 20 % de Et2O /el petróleo dio tert-butil-1 acetilciclopropano-1 -carboxilato, 0,78 g, 29 %. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2.46 (3H, s), 1.51 (9H, s), 1.43-1.38 (4H, m).

Paso 2 Ejemplo 2 (0.325 g, 1.08 mmol) se convirtió a la base libre por partición entre DCM, una solución de 1M NaOH y salmuera las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo en DCM (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na2SO4), se filtraron y se concentraron. Una mezcla del residuo, tert-butil-1 acetilciclopropano-1-carboxilato (0.199 g, 1.08 mmol) en ácido acético (0.0927 ml) y 1,2- dicloroetano (5.4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de triacetoxiborohidruro sódico se añadió (0.572 g, 2.7 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución saturada NaHCO3 se añadió las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo en DCM (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na2SO4), se filtraron y se concentraron. La columna Biotage (25 + M)

eluyendo con un gradiente de 10 % de EtOAc/petróleo a 60 % EtOAc dio tert-butil 1-(1-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil]amino}etil)ciclopropano-1-carboxilato, 0.234 g, 47 %. MS: [M + H] + 461.2.

Paso 3 Una solución de tert-butil 1-(1-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}-propil]amino}etil)ciclopropano-1-carboxilato (0.234 g, 0.508 mmol) en TFA (0.711 ml) y DCM (3.55 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, a continuación se dejó reposar a 5 ° C durante un fin de semana antes de que la mezcla se concentrara proporcionando 1-(1-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil]amino}etil)-ciclopropano-1- ácido carboxílico, 0.17 g, 83 %. MS: [M-NH2] + 391.

Paso 4 1-[(1R)-1-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}-propil]-amino}etil]-ciclopropano-1-carboxamida (Ejemplo 131) y 1-[(1S)-1-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil]amino}etil]ciclopropano-1-carboxamida (Ejemplo 132) se prepararon a partir 1-(1-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}-propil]amino}etil)ciclopropano-1- ácido carboxílico según el Ejemplo 81, Paso 3.

Ejemplo 138

(3S) -3-{[(1R) -1-{3-[(5-aminopirazin-2-il) carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil} propil]-amino} butanamida

Preparado de acuerdo con el Ejemplo 82 usando el Ejemplo 3. La (semi -) cromatografía estereoselectiva preparativa se llevó a cabo utilizando una columna empaquetada anteriormente Chiralpak AD-H (250 mm x 20 mm ID, D_P = 5 µm), producido por Chiral Technologies Europa (Illkirch, Francia). La elución de fase móvil se hizo isocráticamente usando n-hepano/2-propanol (80/20 v/v) a un flujo de 19 ml/min.

Ejemplo 144

4- ({3-[(1R)-1- {[(2S)-1-Carbamoilpropan-2-il] amino} propil (1R) -1]-6-cloro-2-fluorofenil 3-} carbonil) – ácido benzóico

Para (3S) -3-{[(1R) -1-{4-cloro-3-[(4-cianofenil) carbonil]-2-fluorofenil} propil] amino}-butanamida (compuesto del Ejemplo 91) (0.024 g, 0.06 mmol) añadieron EtOAc (0.1 ml) y 6 M HCl (0.1 ml) se agitó a temperatura ambiente 48 horas, se concentran por evaporación, el residuo se disolvió en DMSO (0.1 ml) se trató con K2CO3 (extremo de espátula) se agitó en ambiente durante 16 horas, es visible algún producto de amida primario, más DMSO (0.1 ml) y 2 M NaOH (0.2 ml) añadido se agitó a ambiente 16 horas para dar predominantemente el ácido. Los productos de reacción se purificaron por HPLC prep para dar

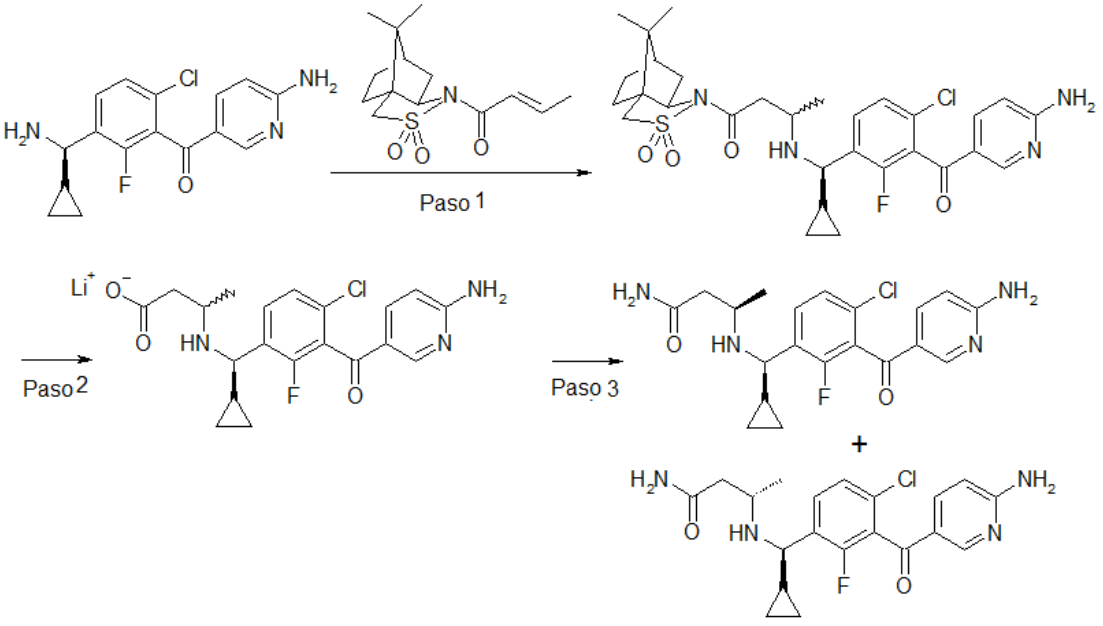
4-({3-[(1R) -1-{[(2S)-1-carbamoilpropan-2-il] amino} propil]-6-cloro-2-fluorofenil} carbonil) – ácido benzoico (0.09 g).

Ejemplo 146

4-({3-[(1R)-1-{[(2S)-1-Carbamoilpropan-2-il]amino}propil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)-benzamida

Para (3S) -3-{[(1R) -1-{4-cloro-3-[(4-cianofenil) carbonil]-2-fluorofenil} propil] amino}-butanamida (compuesto del Ejemplo 91) (0.016 g, 0.04 mmol) añadió DMSO (1 ml) se trató con K_2CO_3 (0.027 g, 0.2 mmol) se agitó ambiente durante 2 horas, aún más K_2CO_3 (0,027 g, 0,2 mmoles) se dejó en agitación a ambiente durante 16 horas. La reacción se purifica por HPLC preparativa para dar 4-({3-[(1R)-1-{[(2S)-1-carbamoilpropan-2-il]amino}propil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)-benzamida (1 mg).

Ejemplo 154



Paso 1 Ejemplo 47 (5-({3-[(R)-amino (ciclopropil) metil]-6-cloro-2-fluorofenil} carbonil) piridin-2-amina) hidrocloruro se repartió entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio. Los licores orgánicos se tomaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para proporcionar la base libre como un aceite (3.82 g, 12 mmol). A este aceite se añadió tetrahidrofurano (20 ml), (N-crotonil)-(2R)-bornano-10,2-sultama (4.1 g, 14.4 mmol) y perclorato de litio (1.78 g, 16.8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. Se añadieron sultama (0.2 g) y perclorato de litio (90 mg) adicional y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 3 días. A continuación, se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto deseado se obtuvo en forma de una espuma (7.2 g). [M + H] 603

Paso 2 El producto del Paso 1 (7.2 g, 12 mmol) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano/agua (4:1, 200 ml) e hidróxido de litio (0.76 g, 18 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas antes de la mezcla se concentró a sequedad. La sal de litio en crudo se usó sin purificación adicional. {M + H] 406

Paso 3 Al producto crudo del Paso 2 (teoría 12 mmol) disuelto en N, N-dimetilformamida (140 ml) y se

enfrió a 0 ° C se le añadió etildiisopropilamina (25 ml, 144 mmol), cloruro de amonio (3.19 g, 60 mmol) y O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametiluroniohexafluorofosfato (HATU, 6.81 g, 18 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora antes de calentar a temperatura ambiente. Debido a la reacción incompleta, se añadieron reactivos adicionales (5 %) y la mezcla se agitó hasta que ningún cambio más se observó por LCMS. Después se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los licores orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. Se obtuvo producto adicional volviendo a extraer las fracciones acuosas. El material en crudo se purificó primero sobre sílice eluyendo con 0-20 % de metanol/acetato de etilo el suministro de la mezcla diastereoisomérica de productos (3.61 g). Esta mezcla se separó por cromatografía preparativa quiral usando una columna empaquetada anteriormente Chiralpak AD-H (250 mm x 20 mm I.D., D_P = 5 µm), producido por Chiral Technologies Europa (Illkirch, Francia). La elución de la fase móvil se hizo isocráticamente utilizando n-heptano/2-propanol (80/20 v/v) a un flujo de 19 ml/min suministrando 1.7 g de los diastereoisómeros S, R-(Ejemplo 154)

Ejemplo 162

3-{[(1R) -1-{4-Cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il) carbonil] fenil} propil] amino} propanamida

(1R) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il) carbonil] fenil} propan-1-amina (0.1 g, 0.34 mmol) y 3-bromopropionamida (0.052 g, 0.34 mmol) se calentó en un tubo de microondas a 120 ° C, 150 W durante 30 minutos. La reacción se purificó por HPLC Prep usando el sistema OA3 Básico, seguido de columna de sílice (Biotage SP4), eluyendo 0-10 % de MeOH en EtOAc para dar 3-{[(1R) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il) carbonil] fenil} propil] amino} propanamida (0.001 g).

Ejemplo 163

2-{[(1R) -1-{4-Cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il) carbonil] fenil} propil] amino} etan- 1 -ol

Para (3-{(R)-1-[2-(tert-Butil-dimetil-silaniloxi)-etilamino]-propil}-6-cloro-2-fluoro-fenil)-piridin-3-il-metanona (0.176 g, 0.39 mmol) en THF (3 ml) a 0 ° C añadió TBAF [1M] (90.43 ml, 0.43 mmol) gota a gota se agitó a 0 ° C durante 1 hora, se diluyó con agua, THF por evaporación y la mezcla de reacción se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó y se secó (Na_2SO4), se filtró y se concentró, se purificó por HPLC preparativa para dar 2-{[(1R) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il) carbonil] fenil} propil] amino} etan- 1 -ol (0.129 g).

Ejemplo 164

2-{[(1R) -1-{4-Cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il) carbonil] fenil} propil] amino}-acetamida

Ejemplo 2 hidrocloruro (110 mg, 0.55 mmol) se repartió entre DCM (15 ml) y agua (15 ml) con suficiente NaOH (5 M) para llevar el pH a ~ 12. La capa orgánica se aisló mediante separador de fases y se concentró. El residuo se disolvió en DCE (2 ml) y bromoacetamida (83 mg, 0.60 mmol, 1.1 eq.) se añadió. La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 100°C durante 3 h. Se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml) antes de que se secara (MgSO4), se filtró y se concentró para dar un material crudo (~ 174 mg). El producto crudo se purificó por LC-MS preparativa, seguido de trituración con Et_2O para dar 2-{[(1R) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il) carbonil] fenil} propil] amino}-acetamida (2.0 mg, rendimiento 1 %).

Ejemplo 167

3-{[(1R) -1-(3 -Benzoil- 4-cloro-2-fluorofenil) propil] amino}-propanamida

Para (1R) -1-(3-benzoil- 4-cloro-2-fluorofenil) propan-1-amina (0.1 g, 0.34 mmol) en un tubo de microondas se añadió etanol (0.4 ml) de agua (0.4 ml), acrilamida (0.025 g, 0.35 mmol) y $MnCl_2$ (0.056 g, 0.28 mmol) calentado a 100 ° C, 200 W para un total de 1 hora. La reacción se diluyó con MeOH y se filtró y el filtrado se evaporó,

después se purificó por HPLC Preparativa para dar 3-{[(1R)-1-(3-benzoil- 4-cloro-2-fluorofenil) propil] amino}-propanamida (0.047 g).

Ejemplo 168

1-({[(1R)-1-{4-Cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propilo]amino}metil)-ciclopropano-1-carboxamida

Paso 1 Una suspensión agitada de tert-butil malonato etílico (2.01 ml, 10.6 mmoles) se agitó, 1,2-dibromoetano (1.01 ml, 11.7 mmol), carbonato de potasio (3.67 g, 26.6 mmol) y tetrafluoroborato de 1-butil- 3-metilimidazolio (0.198 ml, 1.06 mmol) en DMF (26.6 ml) se calentó a 55 ° C durante 20 horas. Después de enfriar la mezcla se filtró y el residuo sólido se lavó con Et_2O. La mezcla se diluyó con Et_2O y se lavó con agua (x2). La fase orgánica se secó (Na2SO4), se filtró y se concentró dando 1-tert -butil- 1 -etil ciclopropano-1,1-dicarboxilato de que se usó sin purificación adicional, 2.24 g.

Paso 2 A una solución agitada de 1-tert -butil- 1 -etil ciclopropano-1,1-dicarboxilato (0.5 g, 2.33 mmoles) en THF (11.7 ml) a -78 ° C se añadió una solución de hidruro de butoxialuminio tri-tert de litio (11.7 ml, 11,7 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche antes de que se quencheó a 0°C por la adición de una solución saturada de

tartrato de sodio y de potasio. Se añadió EtOAc las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo en EtOAc (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na2SO4), se filtraron y se concentraron proporcionando tert-butil 1-(hidroximetil)-ciclopropano-1-carboxilato que se usó sin purificación adicional, 0.438 g.

Paso 3 A una suspensión agitada de tert-butil 1-(hidroximetil) ciclopropano-1-carboxilato (0.16 g, 0.929 mmol) y carbonato de hidrógeno sódico (0.312 g, 3.72 mmoles) en DCM (5.57 ml) a temperatura ambiente se le añadió periodinano de Dess-Martin (0.788 g, 1.86 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de que se quencheara mediante la adición de una mezcla 1:1 de solución saturada de $NaHCO_3$ y solución saturada de $Na_2S_2O_3$. Después de agitar por un adicional de 1 hora se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo en DCM (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron dando tert-butil 1-formilciclopropano-1-carboxilato que se usó sin purificación adicional, 0.141 g.

Paso 4 Ejemplo 2 (0.25 g, 0.83 mmol) se convirtió en la base libre por partición entre DCM, una solución de 1M NaOH y salmuera las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo en DCM (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Una

mezcla del residuo, tert-butil 1-formilciclopropano-1-carboxilato (0.141 g, 0.83 mmol) en ácido acético (0.0713 ml) y 1,2- dicloroetano (4.15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos antes del triacetoxiborohidruro sódico (0.44 g, 2.08 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución $NaHCO_3$ saturada las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo en DCM (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La columna Biotage (25 + M) eluyendo con un gradiente de 20 % de EtOAc/petróleo a 100 % EtOAc dio tert-butil 1-({[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil]amino}metil)ciclopropano-1-carboxilato, 0.215 g, 58 %. MS: [M + H] + 447.2.

Paso 5 1-({[(1R)-1-{4-Cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil]amino}metil)-ciclopropano-1- ácido carboxílico se preparó a partir de tert-butil 1-({[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil]-amino}metil)ciclopropano-1-carboxilato de acuerdo con el Ejemplo 131, Paso 3, 0.17 g.

Paso 6 1-({[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil]amino}metil)-ciclopropano-1-carboxamida se preparó a partir 1-({[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil]amino}metil)ciclopropano-1- ácido

carboxílico según el Ejemplo 81, Paso 3.

Ejemplo 172

3-{(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(piridina-3-carbonil)-fenil]-propilamino} -2,2-dimetil-propionamida

Paso 1 A una solución de diisopropilamina (2.94 ml, 20.8 mmoles) en THF (20 ml) bajo nitrógeno a 0 ° C se añadió nBuLi (2.5 M en hexanos, 8.32 ml, 20.8 mmol, 1 eq.) Y la solución se agitó a 0 ° C durante 30 min. La solución se enfrió a -78 ° C y después se añadió una solución de isobutilisobutirato (3.49 ml, 20.8 mmoles) en THF (6 ml) gota a gota y después la reacción se agitó a -78 ° C durante 1 h. TMS-Cl (3.19 ml, 25 mmol) se añadió a continuación gota a gota y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se quencheó con hielo-agua (20 mL) y EtOAc (20 ml) se añadió. La fase orgánica se lavó con agua (10 ml) y después con salmuera (10 ml) antes de que se secó (MgSO4), se filtró y se concentró para dar (1-isobutoxi-2-metil-propeniloxi)-trimetil-silano (3.5 g) usado crudo en la siguiente reacción.

Paso 2 A una solución de DMF (2.86 ml, 37 mmol, 8 eq.) en DCM (5 ml) a 0 ° C Se añadió $POCl_3$ (0.84 ml, 9.2 mmol, 2 eq.) en DCM (3 ml) bajo nitrógeno y después la reacción se agitó durante 30 min. (1-isobutoxi-2 -metil-propeniloxi)-trimetil-silano (1 g, 4.62 mmol, 1 eq.)

entonces se añadió y la reacción se agitó durante 18 h. La mezcla se diluyó con DCM (15 ml) y después se lavó con bicarbonato de sodio (2 x 15 ml) y salmuera (15 ml) antes de que se secara (MgSO4), se filtrara y se concentrara para dar 2,2-dimetil-3-oxo-ácido propiónico éster isobutílico (800 mg) – usado en crudo en las reacciones posteriores

Paso 3 Ejemplo 2 (379 mg, 1.15 mmol) se repartió entre DCE (8 mL) y agua (5 mL) que se basificó a pH 12 con 5M NaOH. La fase orgánica se aisló mediante separador de fases y, a continuación 2,2-dimetil-3-oxo-éster isobutílico del ácido propiónico (396 mg, 2.3 mmol, 2 eq.), $NaBH(OAc)_3$ (487 mg, 2.3 mmol, 2 eq.) y AcOH (132 µL, 2.3 mmol, 2 eq.) se añadió y la reacción se agitó durante 3 h. Se repartió entre DCM (15 ml) y agua (10 ml) se basificó a pH 10 con la adición de 5M NaOH. A continuación, la fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml) antes de que se secara ($MgSO_4$), se filtrara y se concentrara para dar el crudo 3-{(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(piridin- 3-carbonil)-fenil]-propilamino} -2,2-dimetil-éster isobutil de ácido propiónico (0.5 g, asumir 1.15 mmol para la siguiente reacción). Se utiliza crudo en la próxima reacción. LCMS de mezcla de reacción antes del proceso de elaboración [MH] = 449, 73%.

Paso 4 Una mezcla de crudo 3-{(R) -1-[4-Cloro-2-fluoro-3-(piridina-3-carbonil)-fenil]-propilamino} 2,2-

dimetil-éster isobutilo de ácido propiónico (asumido 1.15 mmol), NaOH (ac., 5M, 230 µl. 1.15 mmol) y THF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Sólo reacción parcial. Se añadió un 1 eq. adicional de NaOH, se agitó durante 8 h, y luego otro 2 eq. de NaOH y se agitó durante la noche. LCMS: [MH] + 393, 73 %. Se concentró para dar el crudo 3-{(R) -1-[4-Cloro-2-fluoro-3-(piridina-3-carbonil)-fenil]-propilamino} -2,2-dimetil – ácido propiónico y se utilizó directamente en la siguiente reacción.

Paso 5 A una solución de 3-{(R) -1-[4-Cloro-2-fluoro-3-(piridina-3-carbonil)-fenil]-propilamino} -2,2-dimetil-ácido propiónico (1.15 mmoles) en DMF (7 ml) se añadió cloruro de amonio (315 mg, 5.8 mmol, 5 eq), DIPEA (1.41 ml, 8.1 mmol, 7 eq.) y, a continuación HATU (661 mg, 1.74 mmol, 1.5 eq.) y la reacción se agitó durante 18 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con más EtOAc (20 ml) y después la fase orgánica combinada se lavó con agua (3 x 20 ml) y salmuera (20 ml) antes de que se secara ($MgSO_4$), se filtrara y se concentrara. Se purificó por HPLC prep, condiciones básicas, y después se concentró. Se disolvió en DCM y 1.1 eq. Se añadió HCl 2 M en Et_2O. Se concentró y se secó en un horno de vacío para dar 3-{(R) -1-[4-Cloro-2-fluoro-3-(piridina-3-carbonil)-fenil]-propilamino} -2,2-

dimetil-propionamida (26 mg, 0.06 mmol).

Ejemplo 174

(2R)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}-propil]amino}-2-metilpropanamida HCl (1:1)

Para 3-{(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(piridina-3-carbonil)-fenil]-propilamino}-2-metil –éster etílico de ácido propiónico (0.22 g, 0.54 mmol) en THF: agua [4:1] 95 ml) añadió hidróxido de litio (0.032 g, 1.35 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, se evaporó a sequedad, MS: [M + H] 379. A la mezcla de reacción cruda se añadió DMF (6 ml), cloruro de amonio (0.145 g, 2.65 mmol), diisopropiletilamina (1.13ml, 6.47 mmol) y HATU (0.309, 0.8 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se separó y se secó (Na2SO4), se filtró y se concentró, se purificó por HPLC preparativa para dar el producto (R, R) (0.02 g).

Ejemplo 179

2-{[1-(3 -benzoil- 4-cloro-2-fluorofenil)-propil]amino}-2-metil-1 -ol

Paso 1 Intermedio 11 (1.95 g; 7.4 mmoles) se disolvió en THF seco (30 ml) bajo N_2 a continuación, se enfrió a 0 ° C. A esto se añadió gota a gota una solución 3M de bromuro de etilmagnesio (2.7 ml;. 1.1 equiv) a

continuación, se dejó calentar a temperatura ambiente. El material de partida estaba todavía presente de modo 1 ml de 3M solución bromuro de etilmagnesio se añadió y se agitó durante 30 minutos adicionales. La reacción se trató con salmuera (30 ml) y después se extrajo con EtOAc (x2). La capa de EtOAc se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía en columna rápida, con elución en gradiente de 0 a 50 % de EtOAc/éter de petróleo. Producto que contiene fracciones se combinaron y se evaporaron para dar 760 mg de [6-cloro-2-fluoro-3-(1-hidroxi-propil)-fenil]-fenil-metanona. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.82-7.54 (5H, m), 7.50 (1H, d), 7.44-7.18 (1H, m), 5.48 (1H, d), 4.80-4.70 (1H, m), 1.72-1.54 (2H, m), 0.92 -0.81 (3H, m).

Paso 2 [6-Cloro-2-fluoro-3-(1-hidroxi-propil)-fenil]-fenil-metanona (760 mg; 2.6 mmoles) se disolvió en DCM (20 ml), se trató con trifenilfosfina (1.095g; 1.6 equiv) y tetrabromuro de carbono (1.275 g; 1.5 equiv) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y después se purificó por cromatografía en columna rápida eluyendo con 0 a 20 % de EtOAc/éter de petróleo. Un producto que contienen fracciones se combinó y se evaporó para dar 650 mg de [3-(1-Bromo-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-fenil-metanona en forma de una goma incolora. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.89-7.69 (4H, m),

7.69-7.54 (3H, m), 5.34 (1H, dd), 2.38-2.12 (2H, m), 0.99 (3H, t).

Paso 3 Una solución de [3-(1-bromo-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-fenil-metanona (50 mg; 0.14 mmol) y 2-metil-2-aminopropanol (30 µl; 2 equiv.) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y después se repartió entre Et_2O y salmuera. El Et_2O más tarde se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía en columna rápida usando una elución en gradiente de 0-10 % de MeOH/DCM. El producto que contienen fracciones se combinaron, se trató con solución saturada de HCl/EtOAc y después se evaporaron. El residuo se trituró con Et_2O, el sólido se recogió por filtración, se lavó con Et_2O y se secó por succión para dar 55 mg de 2-{[1-(3-benzoil- 4-cloro-2-fluorofenil)-propil] amino} -2-metilpropan-1-ol en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 180

3-{[(1R) -1-{3-[(6-Aminopiridin-3-il) carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil} propil] amino} propanamida

Ejemplo 1 (200 mg, 0.58 mmol) se repartió entre DCM (5 ml) y agua (3 ml) se basificó a pH 12 con 5M NaOH. La fase orgánica se aisló mediante separador de fases y se sopla hacia abajo en un vial de microondas. La acrilamida (41 mg, 0.58 mmol, 1 eq.) Y $MnCl_2.4H_2O$ (57 mg, 0.29 mmol, 0.5 eq.) se calentó en etanol (0.9 ml) y agua (0.1 ml) en

el microondas a 100°C durante 30 min. Sólo reacción parcial, de modo aún más acrilamida y $MnCl_2$ (mismas cantidades) se añadieron y la reacción se calentó durante 30 min a 100 ° C. Aún no ha concluido por lo que la reacción se calentó durante 30 minutos a 100 ° C. La mezcla después se repartió entre EtOAc (15 ml) y agua (10 ml) (más gota de 5 M NaOH) y luego la fase acuosa se extrajo con más EtOAc (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y después se secaron (MgSO+), se filtraron y se concentraron. Se purificó por HPLC de fase normal quiral normal, eluyendo EtOH y heptano. Concentrado y después se disolvió en DCM (2 ml) y 1.1 eq. HCl 2 M en Et_2O añadió. Concentrado y se seco en un horno de vacío para dar 3-{[(1R) -1-{3-[(6-aminopiridin-3-il) carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil} propil] amino}-propanamida (56 mg, 0.15 mmol, 25 %) como una sal de HCl y sólido blanco.

Ejemplo 183

3-{[(1R) -1-{3-[(5-Aminopirazin-2-il) carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil} propil] amino} propanamida

Una suspensión del Ejemplo 3 (0.15 g, 0.486 mmol), manganeso (II) tetrahidrato de cloruro de (0.0721 g, 0.364 mmol) y acrilamida (0.0518 g, 0.729 mmol) en etanol (0,632 ml) y agua (0.158 ml) se calentó en el microondas a 100 ° C durante 2.5 horas. La mezcla se filtró y se

concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y agua, las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa proporcionando 3-{[(1R) -1-{3-[(5-aminopirazin-2-il) carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil} propil]-amino} propanamida el cual se convirtió en la sal de HCl, 0.05 g, 25 %.

Ejemplo 184

1-[1-(3 -Benzoil- 4-cloro-2-fluorofenil)-propilamino]-ácido ciclopropanocarboxílico amida.HCl

Paso 1 Una solución de [3-(1-bromopropil)-6-cloro-2-fluorofenil]-fenil-metanona (75 mg; 0.14 mmol), trietilamina (90 µl; 2.5 equiv.) Y 1-amino – ciclopropano-1-éster etílico de ácido carboxílico. HCl (30 mg;. 1.2 eq) en DCM (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y después se repartió entre EtOAc y salmuera. El EtOAc más tarde se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía en columna rápida usando elución en gradiente de 0-50 % de EtOAc/éter de petróleo. Un producto que contiene fracciones se combinaron y se evaporaron para dar 30 mg de 1-[1-(3-benzoil- 4-cloro-2-fluorofenil)-propilamino]-ácido ciclopropanocarboxílico éster etílico como un sólido blanco.

Paso 2 Una solución de 1-[1-(3-benzoil- 4-cloro-

2-fluorofenil)-propilamino]-ciclopropano- éster etílico de ácido carboxílico (30 mg) en MeOH/NaOH 2 M (2 ml/2 ml) se calentó a 45 ° C durante la noche. La reacción se enfrió, se evaporó, se diluyó con solución saturada de NH_4Cl y después se extrajo con EtOAc (x2). Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron y se utilizaron sin purificación adicional.

Paso 3 El ácido crudo (del paso 2) se disolvió en DMF (2 ml) y después se trató con NH_4Cl (13 mg;. 3 equiv), NEt_3 (35 µl;. 3 equiv), HOBt (13 mg; 1.2 equiv.) y EDC (19 mg;. 1.2 equiv) a continuación se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se evaporó y se repartió entre EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$. El EtOAc más tarde se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía en columna rápida usando una elución en gradiente de 0-1000 % de EtOAc/éter de petróleo. Un producto que contienen fracciones se combinaron, se trató con solución saturada de HCl/EtOAc y después se evaporaron. El residuo se trituró con Et_2O, el sólido se recogió por filtración, se lavó con Et_2O y se secó por succión para dar 22 mg de 1-[1-(3-benzoil- 4-cloro-2-fluorofenil)-propilamino]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico. HCl en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 193

[3-(1 -amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-(4-

hidroxi-fenil)-metanona

Paso 1-2 Intermedio 2 se hizo reaccionar con n-butil litio y 4-(benciloxi) benzaldehído siguiendo los métodos descritos en los Pasos 1 y 2 de la síntesis para el Ejemplo 51 para dar el tert-butil N-[(1R) -1-(3-{[4-(benciloxi) fenil] carbonil}-4-cloro-2-fluorofenil) propil]-carbamato. $[M-H]^-$496

Paso 3 tricloruro de boro (1 M en diclorometano, 10 ml) se añadió a una solución de tert-butil N-[(1R) -1-(3-{[4-(benciloxi) fenil] carbonil}-4-cloro-2-fluorofenil) propil] carbamato (1.53 g, 3.07mmol) en diclorometano (50 ml) en un baño de hielo/agua. La mezcla se agitó durante 30 minutos y luego la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua. La fase acuosa se basificó con bicarbonato de sodio saturado y después se extrajo con diclorometano (x2). Los licores orgánicos se concentraron y después se trataron con 2 N ácido hidroclórico en acetato de etilo para eliminar el grupo protector. El residuo se concentró y se volvió a concentrar a partir de acetato de etilo. Se obtuvo un sólido de mezclas en acetato de etilo/éter dietílico las cuales se aislaron por filtración y se secaron en un horno de vacío para proporcionar el compuesto base como un sólido de color blanquecino (481mg).

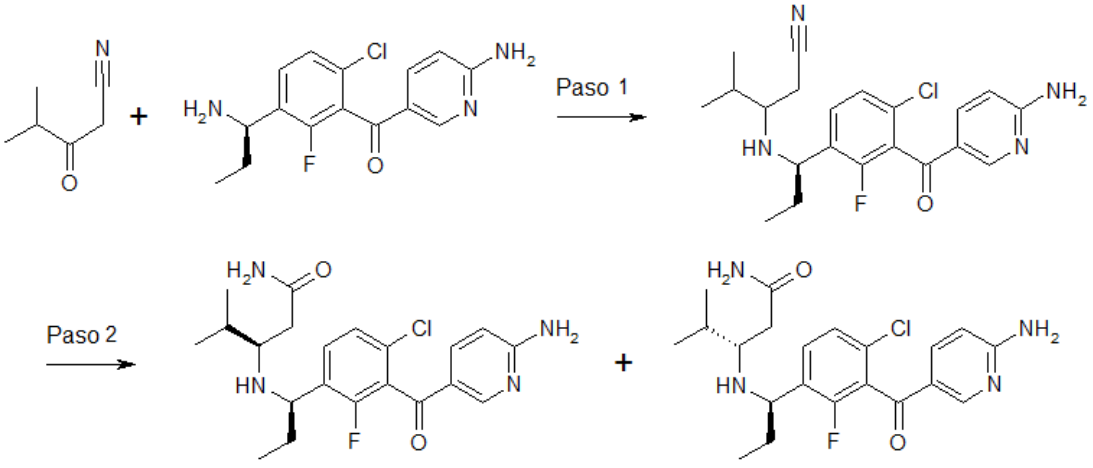
Ejemplo 197

6-({3-[(1R)-1 -Aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil} carbonil) piridazin-3-amina

Pasos 1 y 2 tert-Butil N-[(1R) -1-{4-cloro-3-[(6-cloropiridazin-3-il) carbonil]-2-fluorofenil} propil] carbamato se preparó a partir del Intermedio 2 por el método del Ejemplo 51 usando 6-cloropiridazina-3-carbaldehído.

Paso 3 y 4 6-({3-[(1R)-1 -aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil} carbonil) piridazin-3-amina se preparó de acuerdo con el paso 2 y 3 del Ejemplo 1.

Ejemplo 218



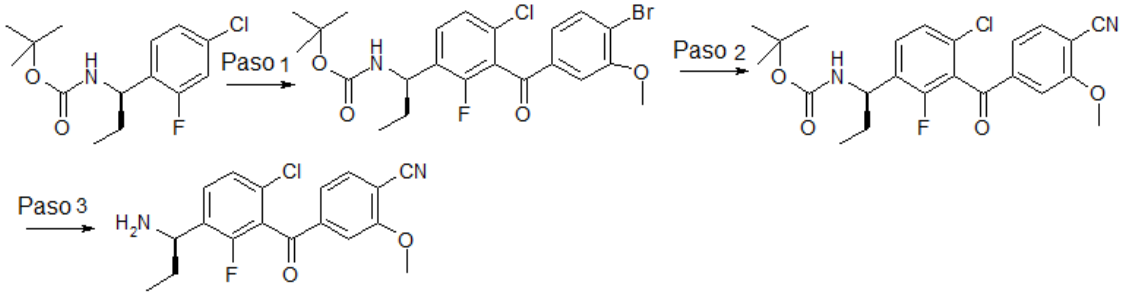
Paso 1 Ejemplo 1 (0.28 g, 0.91 mmol) se convirtió a la base libre por partición entre DCM, una solución de 1M NaOH y salmuera las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo en DCM (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($Na2SO_4$), se filtraron y se concentraron. Una mezcla del residuo, 4-metil-3-oxopentanonitrilo (0.202 g,

1.82 mmol) en ácido acético (5.46 ml) y 1,2- dicloroetano (1.82 ml) se agitó a 40 ° C durante la noche. Formación de imina estaba incompleta, por lo tanto, se añadió 4-metil-3-oxopentanonitrilo adicional (1 eq) y se continuó el calentamiento durante 24 horas, esto se repitió otras 2 veces. Borohidruro de sodio (0.231 g, 1.09 mmol) se añadió cuidadosamente, poco a poco y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se neutralizó mediante la adición de Na_2CO_3 seguido de $NaHCO_3$. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo en DCM (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar 3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}-propil]amino}-4-metilpentanenitrilo que se usó sin purificación adicional. MS: [M + H] + 403.

Paso 2 A una solución agitada rápidamente de crudo 3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}-4-metilpentanenitrilo (0.911 mmol) en tolueno (2.91 ml) y agua (0.145 ml) a 0 ° C se añadió ácido sulfúrico (0.966 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se hizo neutra por la adición de solución saturada de Na_2CO_3 seguido de una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo en EtOAc (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na2SO4), se filtraron y se

concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa quiral para dar (3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}-4-metilpentanamido que se convirtió en la sal HCl, 0.0656 g y (3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]-amino}-4-metilpentanamido que se convirtió también en la sal HCl, 0.0259 g.

Ejemplo 222



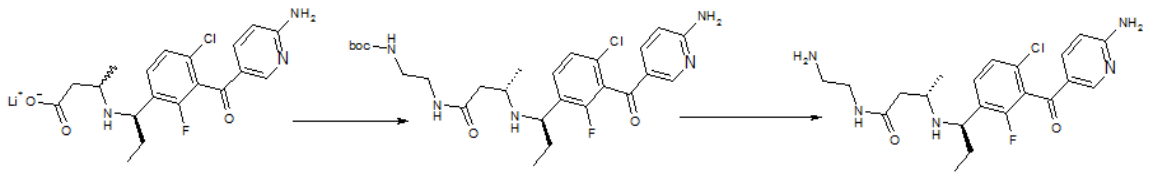
Paso 1 Como Ejemplo 1 paso 1 usando 4-bromo-3-metoxibenzoato

Paso 2 {(R) -1-[3-(4-Bromo-3-metoxi-benzoil)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil} éster tert-butílico del ácido carbámico (0.1 g, 0.2 mmol) en DMF seca (3 ml) se trató con cianuro de Zinc (0.012 g, 0.1 mmol), Pd_2 (dba)$_3$ (0.009 g, 0.01 mmol) y dppf (0.013 g, 0.024 mmol), N_2 burbujeó a través de 2 minutos, poli (metilhidrosiloxano) (0.015 ml) añadido y la reacción se calentó a 100 ° C durante 1 hora. La reacción se enfrió a TA, la mezcla se repartió entre EtOAc) y sat. bicarbonato, la fase orgánica se lavó con más

bicarbonato y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se eliminó al vacío. Se purificó por columna de sílice para dar {(R) -1-[4-Cloro-3-(4-ciano-3-metoxi-benzoil)-2-fluoro-fenil]-propil} éster terc-butil del ácido-carbámico (57 mg).

Paso 3 Como en el Ejemplo 1, paso 3

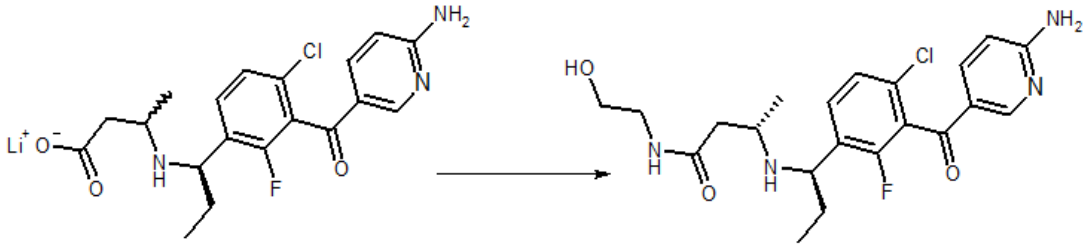
Ejemplo 240



La sal de litio de 3-{(R) -1-[3-(6-amino-piridina-3-carbonil)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propilamino} -ácido butírico [preparado en el Ejemplo 81 Paso 2 (0.5 mmol) se disolvió en DMF (7 ml), se trató con tert-butil N-(2-aminoetil) carbamato (120 mg;. 1.5 equiv) seguido por HATU (210 mg;. 1.5 equiv), se agitó a la temperatura ambiente durante la noche, y después se evaporó. La mezcla cruda se repartió entre EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$, las dos capas se separaron y después la fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. Cromatografía estereoselectiva preparativa se llevó a cabo usando una columna Chiralpak AD-H empaquetada anteriormente (250 mm x 20 mm I.D., d_P = 5 µm), producido por Chiral

Technologies Europa (Illkirch, Francia). La elución de fase móvil se hizo isocráticamente utilizando n-heptano/2-propanol/dietilamina (80/20/0.2 v/v) a una velocidad de flujo de 19 ml/min. El mayor (elución rápida) diastereoisómero (52 mg) se aisló. La amina protegida con BOC (51 mg) se disolvió en EtOAc, se trató con solución saturada de HCl/EtOAc, se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó para dar el compuesto base (44 mg) como un sólido blanco. El mismo procedimiento se siguió también para el otro diastereoisómero aislado (elución lenta). La desprotección BOC rindió 26 mg del Ejemplo 241.

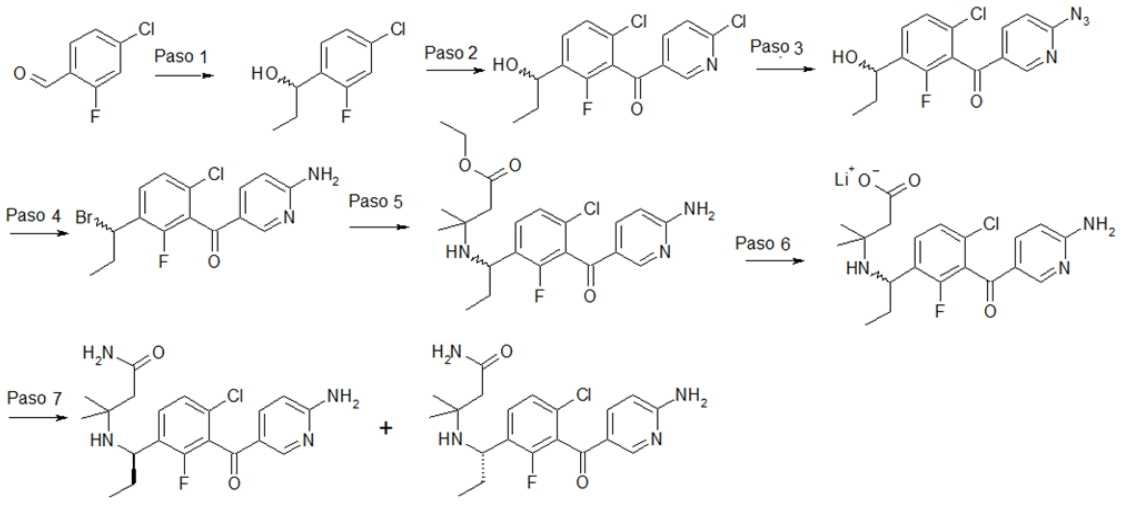
Ejemplo 242



La sal de litio de 3-{(R) -1-[3-(6-amino-piridina-3-carbonil)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propilamino} -ácido butírico [preparado en el Ejemplo 80 paso 2] (0.5 mmol) se disolvió en DMF (7 ml), se trató con etanolamina (45 µl;. 1.5 equiv) seguido de HATU (210 mg;. 1.5 equiv), se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó. La mezcla cruda se repartió entre EtOAc y

solución saturada de $NaHCO_3$, las dos capas se separaron y después la fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. La cromatografía estereoselectiva preparativa se llevó a cabo usando una columna Chiralpak AD-H empaquetada anteriormente (250 mm x 20 mm I.D., d_P = 5 µm), producido por Chiral Technologies Europa (Illkirch, Francia). La elución de fase móvil se hizo isocráticamente usando n-hepano/2-propanol/dietilamina (80/20/0.2 v/v) a un flujo de 19 ml/min. El diastereoisómero principal (elución rápida) se disolvió en EtOAc y se añadió HCl saturado en EtOAc. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con Et_2O y se secó por succión para dar el compuesto base (37 mg). El mismo procedimiento se siguió también para el otro diastereoisómero de más lento funcionamiento. Después de la formación de la sal de HCl, el sólido se separó por filtración para dar el compuesto menor (12 mg).

Ejemplos 250 y 251



Paso 1 1 -. (4-cloro-2-fluorofenil) propan-1-ol se preparó de acuerdo con el Paso 1 del Ejemplo 179 usando 4-cloro-2-fluoro-benzaldehído en lugar del Intermedio 11. 1H NMR (400 MHz, CDCl3): 7.43 (1H, t), 7.17 (1H, dd), 7.07 (1H, dd), 4.94 (1H, t), 1.83-1.75 (2H, m), 0.96 (3H, t).

Paso 2 1 -. {4-cloro-3-[(6-cloropiridin-3-il) carbonil]-2-fluorofenil} propan-1-ol preparado según el Ejemplo 1 Paso 1 $[M + H]^+$ 328

Paso 3 A una solución de 1-{4-cloro-3-[(6-cloropiridin-3-il) carbonil]-2-fluorofenil} propan-1 -ol (2.624g, 8.00mmol) en dimetilformamida (20 ml) se añadió azida de sodio (779mg, 12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas antes de la adición de la solución acuosa de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los licores orgánicos púrpura se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó sobre silice eluyendo con 20-60 % acetato de etilo /petróleo para proporcionar 1.147g del material deseado como un aceite incoloro. $[M + H]^+$ 335

Paso 4 Se añadió trifenilfosfina (2.70 g, 10.3 mmol) a una solución de 1-{3-[(6-azidopiridin-3-il) carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil} propan-1 -ol (1.1 g, 3.4 mmol) en diclorometano (25 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después se añadió

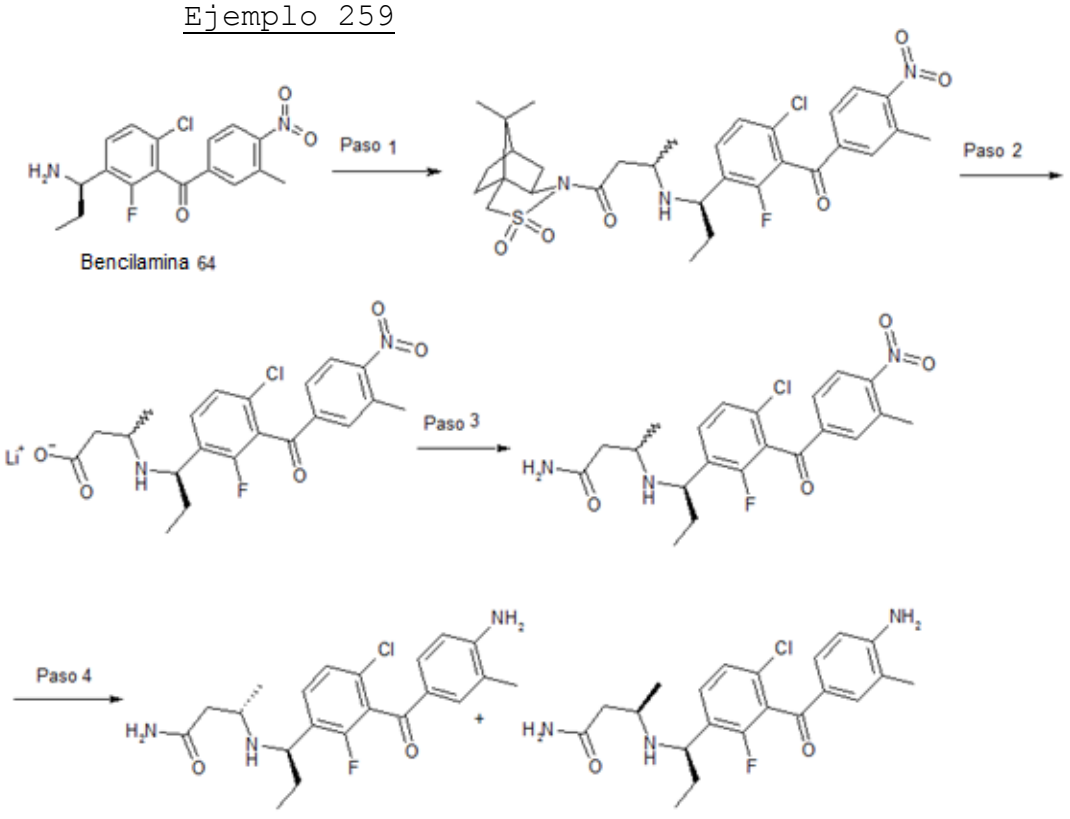
tetrabromuro de carbono (1.37 g, 4.1 mmol). Después de 3 horas se había formado el bromado de Staudinger intermedio. Se añadió ácido hidroclórico diluido y la mezcla se agitó vigorosamente durante la noche. No se había producido la hidrólisis; la mezcla se basificó con bicarbonato de sodio saturado y la capa de diclorometano se separó. Los licores orgánicos se concentraron y después se trataron con tetrahidrofurano/ ácido hidroclórico acuoso 2N. Después de 3 horas, se completó la hidrólisis. La mezcla se basificó con solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los licores orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con 40-60 % acetato de etilo/petróleo suministrando el material deseado como un aceite amarillo (0.776g). $[M + H]^+$ 371

Paso 5 Una mezcla de 5-{[3-(1-bromopropil)-6-cloro-2-fluorofenil] carbonil} piridin-2-amina (300 mg, 0.81 mmol), acetato de 3-amino-3-metilbutanoato de hidrocloruro (700 mg, 3.9 mmol), carbonato de potasio (1.1 g, 8.1 mmol) y acetonitrilo (4 ml) se calentó a 60 ° C durante el fin de semana. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x2). Los licores orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo

se purificó sobre sílice eluyendo con 30-60 % acetato de etilo/petróleo para dar el producto como un aceite (100 mg). $[M + H]^+$ 436

Paso 6 y 7 La hidrólisis y la formación de amida se llevaron a cabo como en el Ejemplo 81 Pasos 2 y 3. La separación de enantiómeros por HPLC preparativa dio los 2 productos.

Ejemplo 259

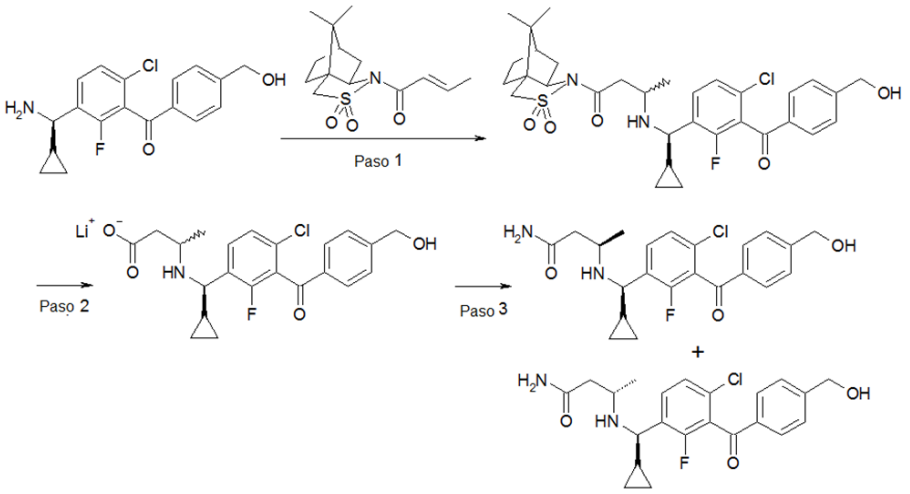


Pasos 1-3 Pasos 1 al 3 se llevaron a cabo siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 81, pero usando el Ejemplo 64.

Paso 4 El residuo crudo del paso 3 (200 mg, 0.46 mmol) se disolvió en ácido acético (10 ml) y polvo de zinc

(300 mg, 4.60 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, y luego un 5 eq adicional. de polvo de zinc (150 mg). Después de 30 minutos, la mezcla se concentró bajo presión reducida y el ácido acético residual se quencheó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (100 ml), después se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml) antes de secarse (Na_2SO4), filtrarse y concentrarse. (Cromatografía estereoselectiva semi-preparativa se llevó a cabo usando una columna Chiralpak AD-H empaquetada anteriormente (250 mm x 20 mm I.D., d_P = 5 µm), producido por Chiral Technologies Europa (Illkirch, Francia). La elución de fase móvil se hizo isocráticamente utilizando n-hepano/2-propanol/dietilamina (80/20/0.2 v/v) a un flujo de 19 ml/min. El diastereoisómero principal se disolvió en EtOAc y después 1.1 eq. 2M HCl en éter añadido. El sólido se separó por filtración para dar el compuesto base (18 mg) [M + H] + 405 para ^{35}Cl. El mismo procedimiento se siguió también para el otro diastereoisómero aislado. Después de la formación de la sal de HCl, el sólido se separó por filtración para dar el compuesto menor (16 mg) [M + H] + 405 para ^{35}Cl.

Ejemplos 263 y 264



Paso 1 Ejemplo 68 ([4-({3-[(R)-amino (ciclopropil) metil]-6-cloro-2-fluorofenil}-carbonil) fenil] metanol hidrocloruro) se repartió entre acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio. Los licores orgánicos se tomaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para proporcionar la base libre como un aceite (117 mg, 0.35 mmol). Al aceite se le añadió tetrahidrofurano (2 ml), (N-crotonil)-(2R)-bornano-10,2-sultama (119 mg, 0.42 mmol) y perclorato de litio (52 mg 0.49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 semanas. Después se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los licores combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con 10-70 % acetato de etilo/petróleo proporcionando el producto deseado como un aceite (158 mg).

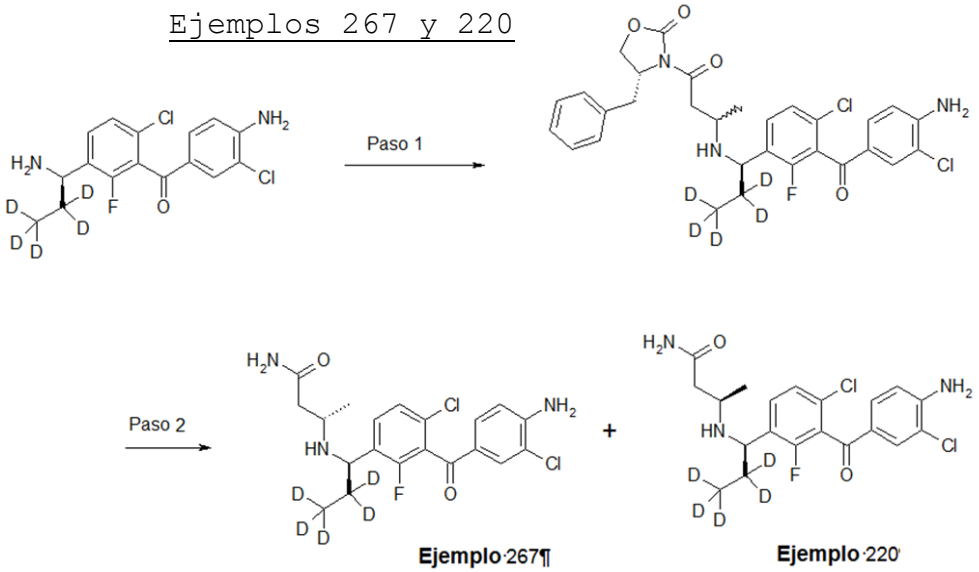
[M + H] 617

Paso 2 El producto del Paso 1 (158 mg, 0.256mmol) se agitó a temperatura ambiente en una mezcla de tetrahidrofurano (5 ml) y 1 M de hidróxido de litio acuoso (0.75 ml). Después de agitación durante la noche, la mezcla se concentró al vacío y se usó en crudo en la siguiente reacción.

Paso 3 El producto crudo del Paso 2 (litio 3-{[(R)-(4-cloro-2-fluoro-3-{[4-(hidroximetil)-fenil]carbonil}fenil)(ciclopropil)metil]amino}butanoato, 0.256mmol asumida) se mezcló con cloruro de amonio (68 mg, 1.3 mmol), trietilamina (0.25 ml, 1.8 mmol) en N, N-dimetilformamida (2 ml). A temperatura ambiente, se añadió HATU (146 mg, 0.38 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el solvente, se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los licores combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentró para dar el producto crudo que se purificó primero en elución de sílice con 0-10 % de amoniaco en metanol/diclorometano y luego por HPLC preparativa quiral usando el método descrito en el Ejemplo 81 Paso 3.. Las sales de hidrocloruro de los diastereoisómeros limpios se prepararon utilizando cloruro de hidrógeno en acetato de etilo/éter dietílico y estos se recogieron por filtración y se secaron en un horno de

vacío. El S-diastereoisómero (Ejemplo 263, 45 mg) y R-diastereoisómero (Ejemplo 264, 5 mg) se obtienen de este modo.

Ejemplos 267 y 220

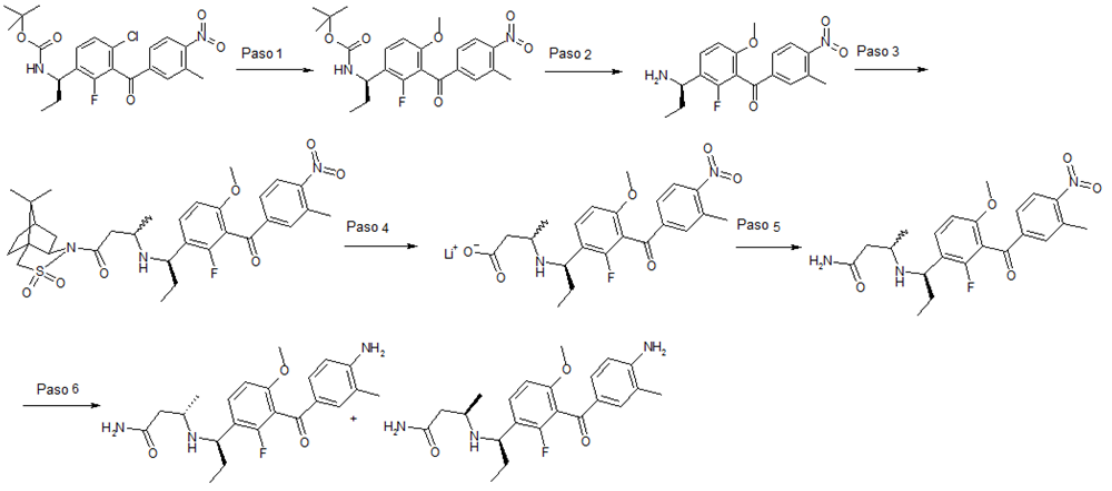


Paso 1 A una solución del Ejemplo 78 (216 mg, 0.62 mmol) en THF (0.5 ml) se añadió perclorato de litio (93 mg, 0.87 mmol, 1.4 eq.) Y la (R)-4-bencil- 3-((E)-but-2-enoil)-oxazolidin-2-ona (184 mg, 0.75 mmol, 1.2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (15 ml) y agua (10 ml) y después la fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar el producto intermedio crudo (308 mg) que se usó directamente en el siguiente paso. [M + H] + 591

Paso 2 A una solución del intermedio del paso 1 (que se supone 0.62 mmol) en NMP (3 mL) a 0 ° C se añadió amoniaco 880 (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó

durante 2 horas a temperatura ambiente por el cual el tiempo de reacción era casi completa. La mezcla se dejó en reposo durante el fin de semana, se repartió entre EtOAc (25 ml) y agua (25 ml) y la fase acuosa se extrajo con más EtOAc (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x 30 ml) y después con salmuera (20 ml) antes de secar ($MgSO_4$), filtrar y concentrar. El producto se purificó por un cartucho SCX, se lavó con MeOH y después se eluyó con ~ 0.2 M de NH_3 en MeOH, antes de concentrarse. La mezcla resultante de diastereoisómeros se separó por HPLC quiral, usando una columna Chiralpak AD-H, eluyendo 80:20:0.2 Heptano: IPA: dietilamina. Cada diastereoisómero se concentró y después se disolvió en DCM y 1.1 eq. HCl en Et_2O se añadió antes de la eliminación del solvente y el secado en un horno de vacío para dar la sal de HCl de los Ejemplos 267 y 220.

Ejemplo 273



Paso 1 A una mezcla agitada de tert-butil N-[(1R) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(3-metil-4-nitrofenil) carbonil] fenil} propil] carbamato (500 mg, 1.11 mmol), hidróxido de potasio (249 mg, 4.44 mmol) de 2-di-tert-butilfosfino-2 ', 4 ', 6'- triisopropilbifenil (38 mg, 0.089 mmol) y tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (20.3 mg, 0.022 mmol) bajo vacío, se añadió 1,4-dioxano (1.3 mL) seguido de agua (0.9 mL). El vial de microondas se llenó con nitrógeno, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno dos veces antes de que el tubo se cerrara herméticamente y se calentó en el microondas a 120 ° C durante 40 min. Se añadieron bromuro de cetiltrimetilamonio (40 mg, 0.11 mmoles) y yodometano (237 mg, 1.67 mmol) y el vial se calentó en el microondas a 100 ° C durante 2 h. Después de este tiempo, se añadió agua (3 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml) antes de que se secara (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La columna Biotage (25 + M) eluyendo con un gradiente de 10 % de EtOAc/petróleo al 60 % de EtOAc/petróleo dio el producto deseado (408 mg, rendimiento del 82 %).

Paso 2 Se lleva a cabo según los procedimientos descritos para el Intermedio 2 paso 3.

Paso 3-6 Los pasos 3-6 llevados a cabo siguiendo los procedimientos del Ejemplo 259, pasos 1-4.

Ejemplo 281

(3S) -3-{[(3-benzoil- 4-cloro-2-fluorofenil) metil]-amino} butanamida

Paso 1 A una solución de 3-benzoil- 4-cloro-2-fluoro-benzaldehído (Intermedio 10, 337 mg, 1.29 mmol) en dicloroetano (5 ml) se añadió secuencialmente (S)-3-amino-éster etílico de ácido butírico hidrocloruro (237 mg, 1.41 mmol), trietilamina (0.196ml, 1,41 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (818mg, 3.86mmol) y ácido acético glacial (2.57mmol 0.159ml). La mezcla se agitó durante 2 días y luego diluida de bicarbonato de sodio se añadió. Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los licores orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 20-100 % acetato de etilo/éter de petróleo proporciona (3S) -3-(3-benzoil- 4-cloro-2-fluoro-bencilamino)-éster etílico de ácido butírico como un aceite incoloro (203 mg). MS: [M + H] 378

Paso 2 Una mezcla de (3S) -3-(3-benzoil- 4-cloro-2-fluoro-bencilamino)-éster etílico de ácido butírico (203 mg, 0.537mmol), solución de hidróxido de litio (1M acuosa, 0.806ml) y metanol (3 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió hidróxido de litio adicional (0.4 ml) después de 4 horas y la reacción se dejó durante la noche. La mezcla se concentró y se usó en crudo en el siguiente acoplamiento

de amida.

Paso 3 El residuo del paso 2 anterior se disolvió en dimetilformamida (4 ml). Para la mitad de esta solución (ca.0.27 mmol) se añadió cloruro de amonio (73 mg, 1.35 mmol), diisopropilamina (0.328ml), O- (7-azabenzotriazol-1-il) -1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU, 153 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua, solución de cloruro de litio y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con 0-20 % de acetato de etilo/éter de petróleo. El residuo se sala por adición de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo a una solución de éter dietílico para el suministro de productos (3S) -3-{[(3-benzoil- 4-cloro-2-fluorofenil) metil] amino} butanamida como un sólido blanco (62 mg).

Ejemplo 282

(3S)-N-(2-aminoetil) -3-{[(3-benzoil- 4-cloro-2-fluorofenil) metil]-amino} butanamida

Pasos 1-3 Como para el Ejemplo 281 usando tert -butil N-(2-aminoetil) carbamato en el Paso 3. [M + H] + 492

Paso 4 Una mezcla de {2-[(S) -3-(3-benzoil- 4-cloro-2-fluoro-bencilamino)-butirilamino]-etil}-éster tert-butilo de ácido carbámico (92 mg) y cloruro de hidrógeno 2N en acetato de etilo (2 ml) se dejó en reposo a temperatura

ambiente durante 60 minutos. La mezcla se concentró y se volvió a concentrar a partir de metanol (x2). El acetato de etilo se añadió al residuo y un sólido producido por el rascado. El material se obtuvo por filtración y se secó en un horno de vacío suministrando el compuesto deseado como un sólido blanco (56.1mg).

Ejemplo 283

N-[(1R) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il) carbonil] fenil} propil] oxan-4-amina

A una solución del compuesto del Ejemplo 2 (158 mg, 0.54 mmol) y oxan-4-ona (59.6 mg, 0.59 mmol) en DCE (3 ml), se añadió ácido acético glacial (0.08 ml, 1.35 mmol) y sodio triacetoxiborohidruro (286 mg, 1.35 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se diluyó con DCM y se lavó con una solución sat. carbonato de hidrógeno sódico. La fracción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por LC-MS preparativa. El residuo se sala por adición de cloruro de hidrógeno en éter dietílico a una solución de acetato de etilo del producto proporcionado N- [(1R) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il) carbonil] fenil} propil] oxan-4-amina en forma de un sólido blanco (48 mg).

Ejemplo 286

N-[(1S)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-

il)carbonil]fenil}propil]-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida

Se añadió {4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il) carbonil] fenil} propan-1-amina (0.1 g, 0.3 mmol) (Ejemplo 26) en DCM-Para (1S) -1 1-terc -butil- 3-etil-dicarboxilato de 1H-pirrol-1, 3 (2H, 5H) (0.065, 0.3 mmol), 1-etil- 3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,07 mg, 0,36 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0.049 g, 0.36 mmol) y trietilamina (0.085ml, 0.6 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con DCM se lavó con ácido cítrico al 5 %, sat. bicarbonato de sodio y después con salmuera. El extracto orgánico se secó (Na2SO4), se filtró y se concentró para dar 3-{(S)-1-[4-Cloro-2-fluoro-3-(piridina-3-carbonil)-fenil]-propilcarbamoil}-2,5-dihidro-pirrol-1- éster tert-butilo ácido carboxílico del (0.125 g). MS: $[M + H]^+$ 488.

3-{(S)-1-[4-Cloro-2-fluoro-3-(piridina-3-carbonil)-fenil]-propilcarbamoil}-2,5-dihidro-pirrol-1- éster tert-butilo ácido carboxílico (0.125 g, 0.26 mmol) se trató con HCl/EtOAc saturada se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, sólido por filtración y después se purificó por HPLC preparativa para dar N-[(1S)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil]-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida (0.062 g), MS: [M + H] 388

Ejemplo 288

[(1R) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il) carbonil] fenil} propil] (1H-imidazol-5-ilmetil) amina

A (6-Cloro-2-fluoro-3-{(R)-1-[(3-tritil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-propil}-fenil)-piridin-3-il-metanona (0.208 g, 0.33 mmol) suspendido en acetona (2 ml) se trató con HCl/EtOAc saturado, se añadió etanol hasta que todo en la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se concentró y después se purificó por HPLC preparativa para dar [(1R) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il) carbonil] fenil} propil] (1H-imidazol-5-ilmetil) amina (0.07 g), MS: [M + H] 373

Ejemplo 289

[(1R) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il) carbonil] fenil} propil] (metil) amina

Paso 1 A una solución agitada del Ejemplo 2 (0.233 ml, 0.664 mmol), iPr2NEt (0.463 ml, 2.66 mmol) y ácido fórmico (0.0301 ml, 0.797 mmol) en DMF (3.98 ml) a 0 ° C se añadió HATU (0.379 g, 0.996 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre agua y CHCl3 y se extrajo en CHCl3 (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na2SO4), se filtraron y se concentraron proporcionando N-[(1R) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il) carbonil] fenil} propil] formamida el cual se usó sin purificación adicional, 0.128 g. MS: [M + H] +

321.

Paso 2 A una solución agitada de N-[(1R) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il) carbonil] fenil} propil] formamida (0.128 g, 0.399 mmol) en THF (2 mL) a temperatura ambiente se le añadió BH3 en THF (solución 1 M, 0.998 ml, 0.998 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 50 ° C durante la noche antes de que se quencheara a 0 ° C por la adición de un exceso de MeOH seguido de piperazina (0.352 g, 4.09 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de que los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se recogió en EtOAc, se lavó con agua (x2), salmuera, se secó (Na2SO4), se filtró y se concentró proporcionando {6-cloro-2-fluoro-3-[(1R) -1-(metilamino) propil]-fenil} (piridin-3-il) metanol, que se usó sin purificación adicional, 0.123 g, 100 %. MS: [M + H] + 309.

Paso 3 Una suspensión agitada de {6-cloro-2-fluoro-3- [(1R)-1-(metilamino)propil]-fenil} (Piridin-3-il) metanol (0.123 g, 0.398 mmol) y manganeso(IV) óxido (0.693 g, 7.97 mmol en tolueno (1.99 ml) y 1,2- dicloroetano (1.99 mL) se calentó a 100 ° C durante 2.5 horas. Después de enfriar, la mezcla se filtró; los sólidos residuales se lavaron con DCM (x2) y se concentraron. La HPLC preparativa dio [(1R) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il) carbonil] fenil} propil] (metil) amina que se convirtió en la sal de HCl, 0.012 g, 9 %.

Ejemplo 294

N-[(1S) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il) carbonil] fenil} propil] piperidina-3-carboxamida

Paso 1 A una solución del Ejemplo 26 (140 mg, 0.43 mmol) 1- [(tert-butoxi)-carbonil]-piperidina-3 – ácido carboxílico (98 mg, 0.43 mmol) y diisopropil-etilamina (0.37 ml, 2.14 mmol) en dimetilformamida (1.5 ml) se añadió O- (7-aza-benzotriazol-1-il) 1,1,3,3-tetrametil – uronio hexafluorofosfato (HATU, 244 mg, 0.64 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua, y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar un material crudo (~ 220 mg), el cual se utilizó en el Paso 2 sin purificación adicional. m/z: 503 (Ión molecular).

Paso 2 A una solución de tert-butil 3-{[(1S)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}-propil]carbamoil}piperidina-1-carboxilato (220 mg, 0.44 mmol) en DCM (3 mL) se añadió 4M HCl en dioxano (0.44 mL, 1.75 mmol, 4 eq) y la reacción se agitó durante 18 h. La mezcla se concentró y después se trituró con éter dietílico (~ 5 mL) y el sólido de color verde pálido se separó por filtración y se secó en un horno de vacío para dar N-[(1S) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il) carbonil] fenil} propil] piperidina-3-carboxamida en forma de un sólido blanco (80.0 mg).

Ejemplo 296

N-[(1R) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il) carbonil] fenil} propil] ciclopropanamina

El compuesto del Ejemplo 2 (0.25 g, 0.83 mmol) se convirtió a la base libre por partición entre DCM, una solución de 1M NaOH y salmuera las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo en DCM (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na2SO4), se filtraron y se concentraron. Una mezcla del residuo, (1-etoxiciclopropoxi)-trimetilsilano (0.167 ml, 0.83 mmol) en ácido acético (4.98 mL) y DCM (1.66 ml) se agitó a 40 ° C durante 5 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio a temperatura ambiente (0.211 g, 0.996 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió una solución concentrada de NaOH acuosa (3.4 g) seguido lentamente por una solución saturada de NaHCO3 para neutralizar el ácido acético. Se añadió EtOAc, las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo en EtOAc (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na2SO4), se filtraron y se concentraron. La HPLC preparativa dio N-[(1R) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il) carbonil] fenil}-propil] ciclopropanamina la cual se convirtió en la sal de HCl.

Ejemplo 302

1-[(1S) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)

carbonil] fenil} propil] guanidina

A una solución de [3-((S)-1 -Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-piridin-3-il-metanona (100 mg, 0.3 mmol) (Ejemplo 26) en dimetilformamida (2 ml) se añadió-1H -pirazol hidrocloruro de carboxamidina (50 mg, 0.33 mmol) y diisopropiletilamina (0.116ml, 0.66 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de la eliminación del solvente al vacío. Se añadió acetato de etilo y agua al residuo; la capa acuosa se retiró y se concentró para proporcionar un producto crudo. Éste se purificó sobre sílice eluyendo con 0-20 % de metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto base como la base libre. Este se convirtió en la sal de hidrocloruro a través del tratamiento con cloruro de hidrógeno/acetato de etilo y la trituración de éter de dietilo.

Ejemplo 307

5-({6-cloro-2-fluoro-3-[(1R) -1-(metilamino) propil]-fenil} carbonil) piridin-2-amina

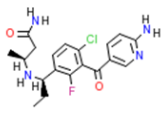
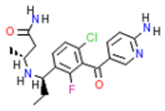
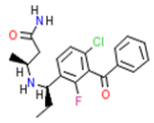
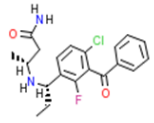
Una mezcla de [3-((R)-1 -Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenil]-(6-amino-piridin-3-il)-metanona (100 mg, 0.29 mmol), paraformaldehído (26 mg, 0.87 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (92 mg, 0.44 mmol) y ácido acético (67 µL, 1.16 mmol) en DCM (0.5 mL) se agitó durante 18 h. El análisis cromatográfico mostró principalmente

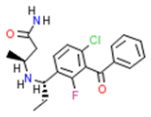
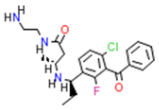
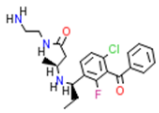
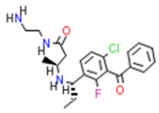
picos bis de adición, pero un pequeño pico para el producto. Además DCM (5 ml) y agua (5 ml) se añadieron y la mezcla se hizo básica con unas pocas gotas de 5M NaOH. La separación y la acuosa extraída con DCM (5 ml) adicional. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (4 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. Se purificó por LCMS preparativa (básico 3) y se concentró para dar (6 - Amino-piridin-3-il)-[6-cloro-2-fluoro-3-((R)-1-metilamino-propil)-fenil]-metanona (3 mg). Disuelto en d6-DMSO (160 uL) y la concentración determinada por NMR-53 mM. Se utiliza como solución para los ensayos. [MH] + 322.

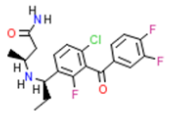
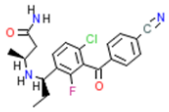
La información de caracterización

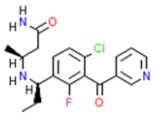
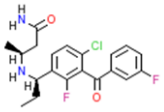
Los compuestos expuestos en la Tabla 2 a continuación se prepararon usando los métodos descritos anteriormente, o métodos similares o análogos a los mismos, como se indica. Los números en la primera columna de la tabla son los números de Ejemplo.

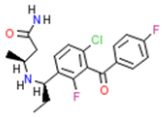
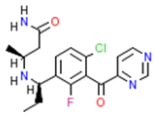
Tabla 2

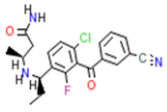
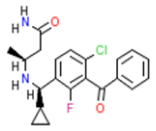
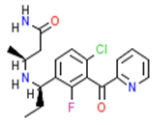
	Estructura	Nombre	Sal	Información NMR	Información MS	Método
81		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]-amino}butanamida	HCl (1:2)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.38 (2H, s), 7.81 (1H, t), 7.63 (1H, d), 7.16 (1H, d), 4.67 (1H, dd), 3.55-3.45 (1H, m), 2.70-2.58 (2H, m), 2.26-2.09 (2H, m), 1.42 (3H, d), 0.93 (3H, t). m/z: 393		Ejemplo 81 o Ejemplo 82 seguido por el tratamiento con HCl para formar una sal de dihidrocloruro
82		(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]-amino}butanamida	HCl (1:2)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.37-8.28 (2H, m), 7.79 (1H, t), 7.64 (1H, d), 7.11 (1H, d), 4.69 (1H, dd), 3.72-3.64 (1H, m), 2.69-2.61 (2H, m), 2.30-2.23 (1H, m), 2.13-2.04 (1H, m), 1.41 (3H, d), 0.95 (3H, t). m/z: 393		Ejemplo 81 o Ejemplo 82
83	(3R)-3-{[(1R)-1-(3-benzoil-4-cloro-2-fluorofenil)propil]-amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 377					Como Ej. 84
84		(3S)-3-{[(1R)-1-(3-benzoil-4-cloro-2-fluorofenil)-propil]-amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.73 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.04 (1H, t), 7.86-7.76 (3H, m), 7.72 (1H, d), 7.68 (1H, s), 7.62 (2H, t), 7.17 (1H, s), 4.55 (1H, s), 3.28 (1H, s), 2.65 (1H, dd), 2.49-2.40 (1H, m), 2.25-2.13 (1H, m), 2.09-1.96 (1H, m), 1.23 (3H, d), 0.78 (3H, t). m/z: 377		Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando Ejemplo 4 seguido por la separación cromatográfica quiral
85		(3R)-3-{[(1S)-1-(3-benzoil-4-cloro-2-fluorofenil)-propil]-amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.53 (1H, d), 9.35-9.26 (1H, m), 8.00 (1H, t), 7.87-7.80 (2H, m), 7.78 (1H, d), 7.75-7.66 (2H, m), 7.62 (2H, t), 7.20 (1H, s), 4.57 (1H, d), 3.44 (1H, d), 2.59-2.52 (1H, m), 2.44-2.34 (1H, m), 2.23-2.13 (1H, m), 2.04-1.93 (1H, m), 1.25 (3H, d), 0.79 (3H, t).	m/z: 377	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando Ejemplo 6

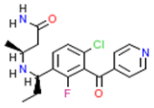
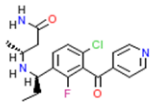
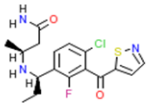
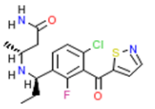
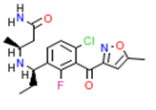
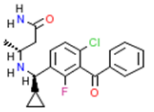
86		(3S)-3-{[(1S)-1-(3-benzoil-4-cloro-2-fluorofenil)-propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.74 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.04 (1H, t), 7.82 (2H, d), 7.78 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.68 (1H, s), 7.62 (2H, t), 7.17 (1H, s), 4.55 (1H, s), 3.28 (1H, s), 2.65 (1H, dd), 2.48-2.38 (1H, m), 2.26-2.13 (1H, m), 2.10-1.96 (1H, m), 1.23 (3H, d), 0.77 (3H, t).	m/z: 377	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando Ejemplo 6
87		(3R)-N-(2-aminoetil)-3-{[(1R)-1-(3-benzoil-4-cloro-2-fluorofenil)propil]-amino}butanamida	HCl (1:2)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.98 (1H, s), 9.61 (1H, s), 8.51 (1H, t), 8.20-8.09 (1H, m), 7.99 (3H, s), 7.84 (2H, d), 7.82-7.75 (1H, m), 7.71 (1H, d), 7.62 (2H, t), 4.55 (1H, d), 3.48 (1H, s), 3.30-3.15 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.70 (1H, dd), 2.49-2.41 (1H, m), 2.25 (1H, t), 2.10-1.98 (1H, m), 1.28 (3H, d), 0.77 (3H, t).	m/z: 420	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 del Ejemplo 4; usando tert-butil N-(2-aminoetil)carbamato en Paso 3 seguido por desprotección como Ejemplo 87
88		(3S)-N-(2-aminoetil)-3-{[(1R)-1-(3-benzoil-4-cloro-2-fluorofenil)propil]-amino}butanamida	HCl (1:2)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.03 (1H, s), 9.65 (1H, s), 8.50 (1H, t), 8.22-8.08 (1H, m), 7.98 (3H, s), 7.82 (2H, d), 7.78 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.63 (2H, t), 4.55 (1H, s), 3.33 (1H, obscurecido por solvente), 3.30-3.19 (2H, m), 2.93-2.73 (3H, m), 2.50 (2H, obscurecido por solvente), 2.24 (1H, d), 2.14-2.00 (1H, m), 1.23 (3H, d), 0.77 (3H, t).	m/z: 420	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 del Ejemplo 4; usando tert-butil N-(2-aminoetil)carbamato en Paso 3 seguido por la desprotección como Ejemplo 87
89		(3S)-N-(2-aminoetil)-3-{[(1S)-1-(3-benzoil-4-cloro-2-fluorofenil)propil]-amino}butanamida	HCl (1:2)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.88 (1H, s), 9.57-9.49 (1H, m), 8.46 (1H, t), 8.12 (1H, t), 7.93 (3H, s), 7.82 (2H, d), 7.78 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.63 (2H, t), 4.60-4.52 (1H, m), 3.31-3.21 (3H, m), 2.86 (2H, s), 2.83-2.73 (1H, m), 2.50 (1H obscurecido por solvente), 2.26-2.17 (1H, m), 2.11-1.99 (1H, m), 1.23 (3H, d), 0.78 (3H, t).	m/z: 420	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 del Ejemplo 6; usando tert-butil N-(2-aminoetil)carbamato en Paso 3 seguido por la desprotección como el Ejemplo 87

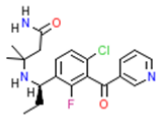
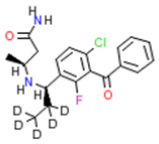
90		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-3-[(3,4-difluorofenil)carbonil]-2-fluorofenil}propil]amino}-butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.49 (1H, br s), 9.19 (1H, br s), 8.04-7.92 (2H, m), 7.79-7.62 (4H, m), 7.19 (1H, s), 4.61-4.50 (1H, m), 3.43-3.34 (1H, m), 2.67-2.55 (1H, m), 2.42 (1H, d), 2.23-2.09 (1H, m), 2.09-1.94 (1H, m), 1.23 (3H, d), 0.78 (3H, t).	m/z: 413	Preparado del Ejemplo 13 usando Ejemplo 81.
91		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-3-[(4-cianofenil)carbonil]-2-fluorofenil}propil]amino}-butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.03 (2H, d), 8.00-7.86 (2H, m), 7.86-7.73 (1H, m), 7.63 (1H, d), 4.71-4.64 (1H, m), 3.57-3.45 (1H, m), 2.72-2.52 (2H, m), 2.25-2.05 (2H, m), 1.40 (3H, d), 0.94 (3H, t).	m/z: 402	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando Ejemplo 9 seguido por la separación cromatográfica quiral
92	(3R)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-3-[(4-cianofenil)carbonil]-2-fluorofenil}propil]amino}-butanamida HCl (1:1) m/z: 402					Como el Ejemplo 91

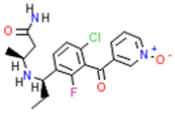
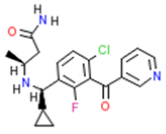
93		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil]-amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.22 (1H, s), 9.04 (1H, d), 8.74 (1H, d), 8.04 (1H, dd), 7.86 (1H, t), 7.66 (1H, d), 4.73-4.62 (1H, m), 3.58-3.47 (1H, m), 2.73-2.56 (2H, m), 2.28-2.08 (2H, m), 1.42 (3H, d), 0.94 (3H, t).	m/z: 378	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 2 seguido por la separación cromatográfica quiral
94	(3R)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil]-amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 378					Como Ej. 93
95		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(3-fluorofenil)-carbonil]-fenil}propil]-amino}-butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.78 (1H, t), 7.70-7.55 (4H, m), 7.55-7.42 (1H, m), 4.74-4.59 (1H, m), 3.55-3.42 (1H, m), 2.72-2.52 (2H, m), 2.27-2.03 (2H, m), 1.39 (3H, d), 1.00-0.80 (3H, m).	m/z: 395	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando Ejemplo 7 seguido por la separación cromatográfica quiral
96	(3R)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(3-fluorofenil)-carbonil]fenil}propil]-amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 395					Como Ej. 95

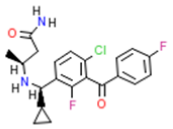
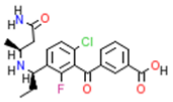
97		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(4-fluorofenil)-carbonil]-fenil}propil]-amino}-butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.94 (2H, dd), 7.76 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.33 (2H, t), 4.68 (1H, dd), 3.54-3.42 (1H, m), 2.71-2.53 (2H, m), 2.26-2.05 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.94 (3H, t).	m/z: 395	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando Ejemplo 8
98	(3R)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(4-fluorofenil)-carbonil]fenil}propil]-amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 395					Como Ej. 97
99		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(pirimidin-4-il)carbonil]fenil}propil]-amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.31 (1H, s), 9.19 (1H, d), 8.19 (1H, dd), 7.78 (1H, t), 7.59 (1H, d), 4.72-4.60 (1H, m), 3.54-3.40 (1H, m), 2.70-2.53 (2H, m), 2.25-2.03 (2H, m), 1.38 (3H, d), 1.00-0.87 (3H, m).	m/z: 379	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 10
100	(3R)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(pirimidin-4-il)carbonil]fenil}propil]-amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 379					Como Ej. 99

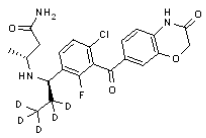
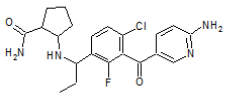
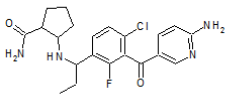
101		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-3-[(3-cianofenil)carbonil]-2-fluorofenil}propil]amino}-butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.26-8.15 (2H, m), 8.10 (1H, d), 7.86-7.74 (2H, m), 7.63 (1H, d), 4.68 (1H, dd), 3.58-3.46 (1H, m), 2.73-2.52 (2H, m), 2.27-2.08 (2H, m), 1.41 (3H, d), 0.95 (3H, t).	m/z: 402 (Fragmento)	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 18
102	(3R)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-3-[(3-cianofenil)carbonil]-2-fluorofenil}propil]amino}-butanamida HCl (1:1) m/z: 402					Como Ej. 101
103		(3S)-3-{[(R)-(3-benzoil-4-cloro-2-fluorofenil)-(ciclopropil)-metil]-amino}-butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.86 (2H, d), 7.82 (1H, t), 7.73 (1H, t), 7.63-7.54 (3H, m), 4.03 (1H, d), 3.61-3.46 (1H, m), 2.65 (2H, d), 1.69-1.54 (1H, m), 1.37 (3H, d), 1.04-0.88 (1H, m), 0.84-0.69 (2H, m), 0.53-0.40 (1H, m).	m/z: 389	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 11.
104		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-2-il)carbonil]fenil}-propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.64 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.16-8.05 (1H, m), 7.78-7.61 (2H, m), 7.55 (1H, d), 4.70-4.59 (1H, m), 3.56-3.40 (1H, m), 2.70-2.53 (2H, m), 2.25-2.00 (2H, m), 1.38 (3H, d), 0.95 (3H, t).	m/z: 378	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 14

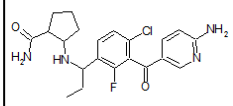
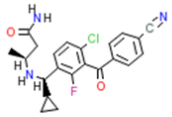
105	(3R)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-2-il)carbonil]fenil}propil]-amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 377					Como Ej. 104
106		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-4-il)carbonil]fenil}-propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.02 (2H, d), 8.13 (2H, d), 7.88 (1H, t), 7.66 (1H, d), 4.73-4.59 (1H, m), 3.57-3.40 (1H, m), 2.73-2.55 (2H, m), 2.29-2.00 (2H, m), 1.41 (3H, d), 0.94 (3H, t).	m/z: 377	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 15
107		(3R)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-4-il)carbonil]fenil}propil]-amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.99 (2H, d), 8.07 (2H, d), 7.86 (1H, t), 7.73-7.61 (1H, m), 4.74-4.62 (1H, m), 3.74-3.63 (1H, m), 2.72-2.56 (2H, m), 2.34-2.18 (1H, m), 2.18-2.01 (1H, m), 1.41 (3H, d), 1.02-0.89 (4H, m).	m/z: 377	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 15
108		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(1,2-tiazol-5-il)carbonil]fenil}propil]-amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.69 (1H, d), 7.81 (1H, t), 7.72 (1H, d), 7.64 (1H, d), 4.69 (1H, dd), 3.55-3.41 (1H, m), 2.66 (1H, dd), 2.60 (1H, dd), 2.28-2.06 (2H, m), 1.40 (3H, d), 0.93 (3H, t).	m/z: 384	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 16.
109		(3R)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(1,2-tiazol-5-il)carbonil]fenil}propil]-amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.69 (1H, d), 7.81 (1H, t), 7.70 (1H, d), 7.65 (1H, d), 4.70 (1H, dd), 3.75-3.62 (1H, m), 2.67 (1H, dd), 2.60 (1H, dd), 2.34-2.19 (1H, m), 2.16-2.03 (1H, m), 1.39 (3H, d), 0.95 (3H, t).	m/z: 384	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 16.
110		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)carbonil]-fenil}-propil]amino}-butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.76 (1H, t), 7.58 (1H, d), 6.73 (1H, s), 4.68 (1H, dd), 3.53-3.39 (1H, m), 2.70-2.58 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.26-2.02 (2H, m), 1.38 (3H, d), 0.92 (3H, t).	m/z: 382	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 21
111	(3R)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)carbonil]-fenil}-propil]amino}-butanamida HCl (1:1) m/z: 382					Como Ej.110
112		(3R)-3-{[(R)-(3-benzoil-4-cloro-2-fluorofenil)(ciclopropil)-metil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.89-7.84 (2H, m), 7.81 (1H, t), 7.74 (1H, tt), 7.63-7.55 (3H, m), 4.10 (1H, d), 3.87-3.76 (1H, m), 2.68 (1H, dd), 2.56 (1H, dd), 1.62-1.49 (1H, m), 1.38 (3H, d), 1.05-0.89 (1H, m), 0.88-0.67 (2H, m), 0.49-0.37 (1H, m).	m/z: 389	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 11.

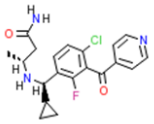
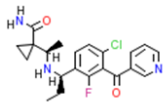
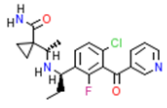
113		3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]-fenil}-propil]-amino}-3-metilbutanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.13 (1H, d), 9.00 (1H, dd), 8.65 (1H, dt), 7.98 (1H, ddd), 7.85 (1H, t), 7.63 (1H, dd), 4.69 (1H, dd), 2.67 (1H, d), 2.63 (1H, d), 2.26-2.09 (2H, m), 1.50 (3H, s), 1.41 (3H, s), 0.93 (3H, t).	m/z: 392	Ejemplo 113
114	(3R)-3-{[(1R)-1-(3-benzoil-4-cloro-2-fluorofenil)-(2,2,3,3,3-D)propil]amino}-butanamida HCl (1:1) m/z: 382					Como Ej.115
115		(3S)-3-{[(1R)-1-(3-benzoil-4-cloro-2-fluorofenil)(2,2,3,3,3-D)propil]amino}-butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.93-7.75 (2H, m), 7.75-7.67 (1H, m), 7.63 (1H, t), 7.56 (2H, t), 7.48-7.38 (1H, m), 4.12 (1H, s), 2.98-2.80 (1H, m), 2.42-2.26 (2H, m), 1.10 (3H, d).	m/z: 382	Preparado del Ejemplo 23 usando el Ejemplo 82. Loas diastereo-isómeros se separaron por cromatografía en columna rápida.

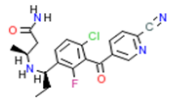
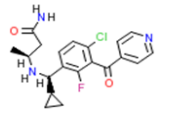
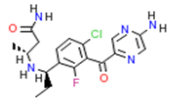
116		(S)-3-{(R)-1-[4-Cloro-2-fluoro-3-(1-oxi-piridina-3-carbonil)-fenil]-propilamino}-butiramida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz,): 9.80 (1H, s), 9.41 (1H, d), 8.56 (2H, d), 8.10 (1H, t), 7.79-7.72 (2H, m), 7.70 (1H, s), 7.68-7.60 (1H, m), 7.18 (1H, s), 4.54 (1H, d), 3.32 (1H, s), 2.67 (1H, dd), 2.49-2.40 (1H, m), 2.26-2.14 (1H, m), 2.09-2.00 (1H, m), 1.24 (3H, d), 0.78 (3H, t).	m/z: 394	Preparado del Ejemplo 25 usando el Ejemplo 82
117	(R)-3-{(R)-1-[4-Cloro-2-fluoro-3-(1-oxi-piridina-3-carbonil)-fenil]-propilamino}-butiramida HCl (1:1) m/z: 394					Como Ej.116
118	(3R)-3-{[(R)-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}(ciclopropil)metil]amino}-butanamida HCl (1:1) m/z: 390					Como Ej.119
119		(3S)-3-{[(R)-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}(ciclopropil) metil]amino}-butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 9.20 (1H, d), 9.00 (1H, dd), 8.77-8.69 (1H, m), 8.01 (1H, dd), 7.87 (1H, t), 7.62 (1H, m), 3.98 (1H, d), 3.60-3.50 (1H, observed sextet), 2.65-2.57 (2H, m), 1.65-1.59 (1H, m), 1.37 (3H, d), 0.97-0.92 (1H, m), 0.78-0.71 (2H, m), 0.46-0.43 (1H, m).	m/z: 390	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 28
120	(3R)-3-{[(R)-{4-cloro-2-fluoro-3-[(4-fluorofenil)carbonil]fenil}(ciclopropil)metil]amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 407					Como Ej. 121

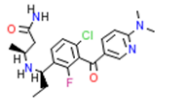
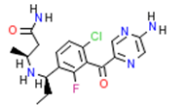
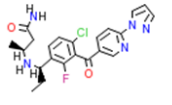
121		(3S)-3-{[(R)-{4-cloro-2-fluoro-3-[(4-fluorofenil)-carbonil]fenil}(ciclopropil)metil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.95-7.90 (2H, m), 7.80 (1H, t), 7.56 (1H, dd), 7.33-7.27 (2H, m), 3.99 (1H, d), 3.55-3.47 (1H, observed sextet), 2.61 (2H, d), 1.66-1.55 (1H, m), 1.35 (3H, d), 0.99-0.89 (1H, m), 0.80-0.69 (2H, m), 0.46-0.38 (1H, m).	m/z: 407	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 27
122		3-({3-[(1R)-1-{[(2S)-1-carbamoilpropan-2-il]amino}propil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)- ácido benzóico	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.43-8.31 (2H, m), 8.15 (1H, d), 7.86-7.68 (2H, m), 7.64 (1H, d), 4.74-4.64 (1H, m), 3.58-3.47 (1H, m), 2.74-2.53 (2H, m), 2.30-2.04 (2H, m), 1.40 (3H, d), 0.94 (3H, t).	m/z: 421	Preparado de acuerdo al Ejemplo 82 usando el Ejemplo 59
123	3-({3-[(1R)-1-{[(2R)-1-carbamoilpropan-2-il]amino}propil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)- ácido benzóico HCl (1:1) m/z: 421					Como Ej. 122

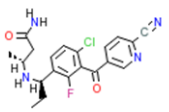
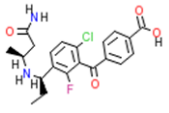
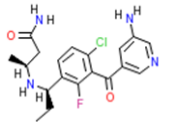
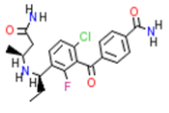
124		(3R)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)carbonil]fenil}(2,2,3,3,3-deutero)propil]amino}-butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.72 (1H, t), 7.59 (1H, d), 7.46 (1H, dd), 7.41 (1H, d), 7.04 (1H, d), 4.68 (2H, s), 4.65 (1H, s), 3.75-3.65 (1H, m), 2.67 (1H, dd), 2.57 (1H, dd), 1.39 (3H, d).	m/z: 453	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 70
125		2-{[1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}ciclopentano-1-carboxamida. Estereoquímica cis en la intersección de un anillo; estereoquímica absoluta no definida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.72-9.55 (1H, m), 9.20-9.03 (1H, m), 8.25 (1H, s), 7.94-7.83 (3H, m), 7.65 (2H, d), 7.42 (1H, s), 6.69-6.63 (1H, m), 4.44-4.36 (1H, m), 3.56-3.47 (2H, m), 2.92-2.84 (1H, m), 2.28-2.20 (1H, m), 2.00-1.86 (4H, m), 1.86-1.76 (2H, m), 1.59-1.51 (1H, m), 0.74 (3H, t).	m/z: 419 (Ión molecular)	Preparado como el Ejemplo 250 usando racémico cis etil 2-aminociclopentano-1-carboxilato hidrocloruro en paso 5
126		2-{[1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}ciclopentano-1-carboxamida. Estereoquímica cis en la intersección del anillo; estereoquímica absoluta no definida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.92-9.72 (1H, m), 9.49-9.31 (1H, m), 8.31 (1H, s), 8.04-7.85 (4H, m), 7.85-7.76 (1H, m), 7.66 (1H, d), 7.52 (1H, s), 6.74 (1H, d), 4.40-4.30 (1H, m), 3.65-3.60 (1H, m), 2.83 (1H, q), 2.22-2.12 (1H, m), 1.98-1.85 (3H, m), 1.85-1.72 (3H, m), 1.59-1.49 (1H, m), 0.79 (3H, t).	m/z: 419 (Ión molecular)	Preparado como el Ejemplo 250 usando racémico cis etil 2-aminociclopentano-1-carboxilato hidrocloruro en paso 5

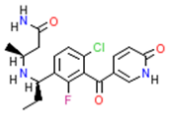
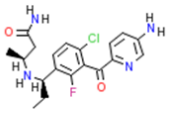
127		2-{[1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}ciclopentano-1-carboxamida. Estereoquímica cis en la intersección del anillo; estereoquímica absoluta no definida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.79-9.60 (1H, m), 9.18 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.00-7.75 (5H, m), 7.67 (1H, d), 7.43 (1H, s), 6.72 (1H, d), 4.45-4.36 (1H, m), 3.54-3.50 (1H, m), 2.93-2.85 (1H, m), 2.32-2.21 (1H, m), 2.00-1.77 (6H, m), 1.60-1.50 (1H, m), 0.74 (3H, t).	m/z: 419 (Ión molecular)	Preparado como el Ejemplo 250 usando racémico cis etil 2-aminociclopentano-1-carboxilato hidrocloruro en paso 5
128	(3R)-3-{[(R)-{4-cloro-3-[(4-cianofenil)-carbonil]-2-fluorofenil}(ciclo-propil)metil]amino}-butanamida HCl (1:1)				m/z: 414	Como Ej. 129
129		(3S)-3-{[(R)-{4-cloro-3-[(4-cianofenil)-carbonil]-2-fluorofenil}(ciclo-propil)metil]amino}-butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 8.03-7.93 (4H, m), 7.80 (1H, t), 7.56 (1H, dd), 3.94 (1H, d), 3.50-3.40 (1H, m), 2.65-2.58 (2H, m), 1.63-1.45 (1H, m), 1.31 (3H, d), 0.98-0.84 (1H, m), 0.78-0.62 (2H, m), 0.47-0.35 (1H, m).	m/z: 414	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 32

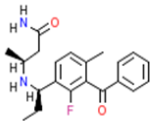
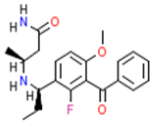
130		(3R)-3-{[(R)-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-4-il)carbonil]fenil}-(ciclopropil)metil]-amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.81 (2H, s), 8.96-8.88 (2H, m), 8.24 (1H, t), 7.81-7.68 (4H, m), 7.22 (1H, s), 4.07-3.95 (1H, m), 3.56 (1H, d), 2.61 (1H, dd), 2.47-2.34 (1H, m), 1.60 (1H, d), 1.28 (3H, d), 0.88-0.72 (2H, m), 0.63-0.52 (1H, m), 0.30-0.20 (1H, m).	m/z: 390	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 33
131		1-[(1R)-1-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]-fenil}-propil]amino}-etil]-ciclopropano-1-carboxamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.15 (1H, d), 9.01 (1H, dd), 8.63 (1H, dt), 7.95 (1H, dd), 7.86 (1H, t), 7.68 (1H, dd), 4.71 (1H, dd), 3.01 (1H, q), 2.33-2.18 (1H, m), 2.12-1.97 (1H, m), 1.48 (3H, d), 1.46-1.40 (1H, m), 1.36-1.27 (1H, m), 1.05-0.89 (5H, m).	m/z: 404	Ejemplo 131
132		1-[(1S)-1-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil]-amino}etil]ciclopropano-1-carboxamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.17 (1H, d), 9.01 (1H, dd), 8.67 (1H, dt), 7.98 (1H, dd), 7.82 (1H, t), 7.66 (1H, dd), 4.68 (1H, dd), 2.96 (1H, q), 2.33-2.19 (1H, m), 2.18-2.04 (1H, m), 1.47 (3H, d), 1.45-1.40 (1H, m), 1.32-1.25 (1H, m), 1.17-1.06 (1H, m), 1.06-0.98 (1H, m), 0.94 (3H, t).	m/z: 404	Ejemplo 132

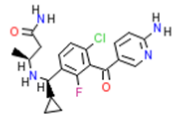
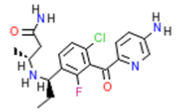
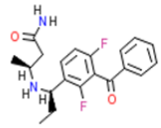
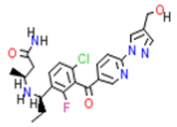
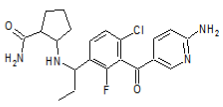
133		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-3-[(6-cianopiridin-3-il)carbonil]-2-fluorofenil}propil]-amino}butanamida	Ninguno	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.08 (1H, d), 8.39 (1H, dd), 8.14-8.05 (1H, m), 7.70 (1H, t), 7.47 (1H, d), 4.07 (1H, dd), 2.91-2.78 (1H, m), 2.26 (2H, d), 1.95-1.79 (1H, m), 1.78-1.62 (1H, m), 1.09 (3H, d), 0.87 (3H, t).	m/z: 403	Preparado de acuerdo al Ejemplo 82 usando el Ejemplo 34
134		(3S)-3-{[(R)-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-4-il)carbonil]fenil}-(ciclopropil)metil]-amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 14.48 (2H, d), 13.72-13.64 (2H, m), 12.94 (1H, t), 12.56-12.43 (4H, m), 11.94 (1H, s), 8.80-8.70 (1H, m), 8.20-8.15 (1H, m), 7.49 (1H, dd), 7.24-7.17 (1H, m), 6.38 (1H, s), 5.97 (3H, d), 5.55 (2H, q), 5.36-5.29 (1H, m), 5.06-4.99 (1H, m).	m/z: 390	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 33
135		(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(5-aminopirazin-2-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]-amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.70 (1H, d), 9.30 (1H, s), 8.72 (1H, d), 7.95 (1H, t), 7.84 (3H, d), 7.70 (1H, s), 7.59 (1H, d), 7.18 (1H, s), 4.51 (1H, d), 3.47-3.40 (1H, m), 2.59 (1H, dd), 2.40 (1H, dd), 2.25-2.13 (1H, m), 1.99-1.91 (1H, m), 1.24 (3H, d), 0.76 (3H, t).	m/z: 394	Preparado de acuerdo al Ejemplo 82 usando el Ejemplo 3

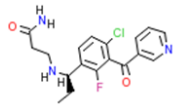
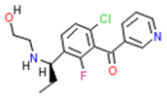
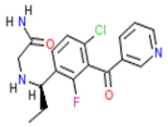
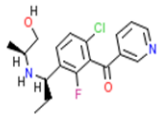
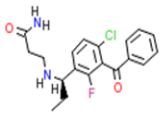
136		(3S)-3-{[(1R)-1-(4-cloro-3-{[6-(dimetilamino)piridin-3-il]carbonil}-2-fluorofenil)propil]-amino}butanamida	Ninguno	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.33 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.59 (1H, t), 7.40 (1H, d), 6.78 (1H, d), 4.08 (1H, dd), 3.22 (6H, s), 2.91-2.76 (1H, m), 2.26 (2H, d), 1.96-1.78 (1H, m), 1.77-1.58 (1H, m), 1.08 (3H, d), 0.86 (3H, t).	m/z: 421 (Fragmento)	Preparado de acuerdo al Ejemplo 82 usando el Ejemplo 35
137	(3R)-3-{[(1R)-1-(4-cloro-3-{[6-(dimetilamino)piridin-3-il]carbonil}-2-fluorofenil)propil]-amino}butanamida				m/z: 421	Como Ej. 136
138		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(5-aminopirazin-2-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]-amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.27 (1H, s), 9.69 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.16-8.05 (1H, m), 8.05-7.64 (4H, m), 7.59 (1H, d), 7.11 (1H, s), 4.45 (1H, s), 3.17 (1H, s), 2.78 (1H, dd), 2.47 (1H, d), 2.23 (1H, s), 2.06-1.94 (1H, m), 1.17 (3H, d), 0.73 (3H, t).	m/z: 394	Ejemplo 138
139		(3S)-3-{[(1R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-{[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]carbonil}fenil)-propil]amino}-butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.86 (1H, d), 8.72 (1H, d), 8.41 (1H, dd), 8.17 (1H, d), 7.87 (1H, d), 7.80 (1H, t), 7.65 (1H, d), 6.63 (1H, dd), 4.71 (1H, dd), 3.53-3.47 (1H, m), 2.72-2.54 (2H, m), 2.26-2.08 (2H, m), 1.41 (3H, d), 0.95 (3H, t).	m/z: 444	Preparado de acuerdo al Ejemplo 82 usando el Ejemplo 37

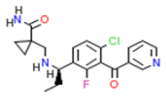
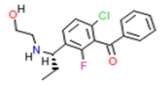
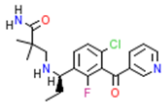
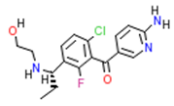
140	(3R)-3-{[(1R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-{[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]carbonil}-fenil)-propil]amino}-butanamida HCl (1:1) m/z: 444					Como Ej. 139
141		(3R)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-3-[(6-cianopiridin-3-il)carbonil]-2-fluorofenil}propil]-amino}butanamida	Ninguno	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.12 (1H, d), 8.40 (1H, dd), 8.27 (1H, d), 7.80 (1H, t), 7.56 (1H, d), 7.36 (1H, s), 6.79 (1H, s), 3.93 (1H, t), 2.79-2.66 (1H, m), 2.20 (1H, dd), 1.97 (1H, dd), 1.72-1.47 (2H, m), 0.93 (3H, d), 0.81 (3H, t), -0.50 (1H, s).	m/z: 403	Preparado de acuerdo al Ejemplo 82 usando el Ejemplo 34
142		(S)-3-{(R)-1-[4-Cloro-2-fluoro-3-(1-oxi-piridina-4-carbonil)-fenil]-propilamino}-butiramida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.73 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.39 (2H, d), 8.04 (1H, t), 7.82 (2H, d), 7.78-7.67 (2H, m), 7.22 (1H, s), 4.55 (1H, s), 3.29 (1H, s), 2.64 (1H, dd), 2.46 (1H, dd), 2.24-2.12 (1H, m), 2.09-1.96 (1H, m), 1.23 (3H, d), 0.77 (3H, t).	m/z: 394	Preparado de acuerdo al Ejemplo 116 usando etil isonicotinato en Paso 1
143	(R)-3-{(R)-1-[4-Cloro-2-fluoro-3-(1-oxi-piridina-4-carbonil)-fenil]-propilamino}-butiramida HCl (1:1) m/z: 394					Como Ej. 142
144		4-({3-[(1R)-1-{[(2S)-1-carbamoilpropan-2-il]amino}propil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)- ácido benzóico	Ninguno	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.12 (2H, d), 7.88 (2H, d), 7.71 (1H, t), 7.52 (1H, d), 7.34 (1H, s), 6.80 (1H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 2.76-2.65 (1H, m), 2.15-2.00 (2H, m), 1.69 (1H, dd), 1.63-1.51 (1H, m), 0.93 (3H, d), 0.80 (3H, t).	m/z: 421	Preparado de acuerdo al Ejemplo 144
145		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(5-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]-amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.23 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.79 (1H, t), 7.69-7.58 (2H, m), 4.69 (1H, dd), 3.53-3.46 (1H, m), 2.71-2.54 (2H, m), 2.25-2.07 (2H, m), 1.40 (3H, d), 0.94 (3H, t).	m/z: 393	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 45
146		4-({3-[(1R)-1-{[(2S)-1-carbamoilpropan-2-il]amino}propil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)-benzamida	Ninguno	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.20 (1H, s), 8.03 (2H, d), 7.84 (2H, d), 7.67 (2H, dd), 7.51 (1H, d), 7.33 (1H, s), 6.78 (1H, s), 3.93 (1H, s), 2.75-2.63 (1H, m), 2.32 (1H, s), 2.16-1.97 (2H, m), 1.76-1.62 (1H, m), 1.62-1.47 (1H, m), 0.92 (3H, d), 0.80 (3H, t).	m/z: 420	Preparado de acuerdo al Ejemplo 146

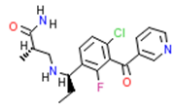
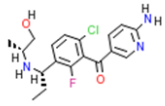
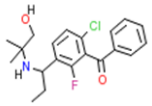
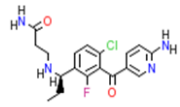
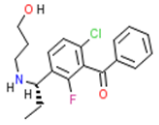
147		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)carbonil]-fenil}propil]amino}-butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.07 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 7.74 (1H, t), 7.59 (1H, d), 6.62 (1H, d), 4.66 (1H, dd), 3.51-3.44 (1H, m), 2.70-2.54 (2H, m), 2.25-2.07 (2H, m), 1.41 (3H, d), 0.93 (3H, t).	m/z: 394	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 38
148	(3R)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)carbonil]-fenil}propil]amino}-butanamida HCl (1:1) m/z: 394					Como Ej. 147
149		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(5-aminopiridin-2-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}-butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.03-7.98 (2H, m), 7.71 (1H, t), 7.55 (1H, d), 7.23 (1H, dd), 4.67 (1H, dd), 3.57-3.45 (1H, m), 2.69-2.55 (2H, m), 2.25-2.03 (2H, m), 1.38 (3H, d), 0.94 (3H, t).	m/z: 393	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 5

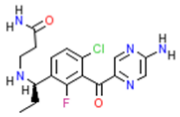
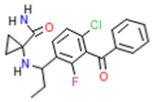
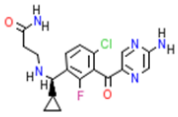
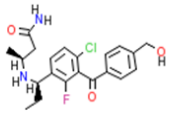
150		(3S)-3-{[(1R)-1-(3-benzoil-2-fluoro-4-metilfenil)propil]-amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.87-7.81 (2H, m), 7.71 (1H, tt), 7.62 (1H, t), 7.59-7.53 (2H, m), 7.37 (1H, d), 4.62 (1H, dd), 3.49-3.39 (1H, m), 2.68-2.54 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.23-2.05 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.92 (3H, t).	m/z: 357	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 39.
151	(3R)-3-{[(1R)-1-(3-benzoil-2-fluoro-4-metilfenil)propil]-amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 357.2					Como Ej. 150
152		(3S)-3-{[(1R)-1-(3-benzoil-2-fluoro-4-metoxifenil)propil]-amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.85-7.79 (2H, m), 7.73-7.65 (2H, m), 7.57-7.50 (2H, m), 7.17 (1H, d), 4.58 (1H, dd), 3.83 (3H, s), 3.49-3.40 (1H, m), 2.68-2.54 (2H, m), 2.24-2.04 (2H, m), 1.38 (3H, d), 0.93 (3H, t).	m/z: 373	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 40.
153	(3R)-3-{[(1R)-1-(3-benzoil-2-fluoro-4-metoxifenil)propil]-amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 373					Como Ej. 152

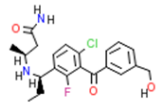
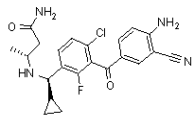
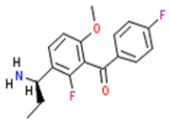
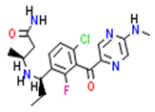
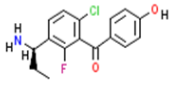
154		(3S)-3-{[(R)-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(ciclo-propil)metil]amino}-butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.36 (1H, d), 8.31 (1H, dd), 7.82 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.08 (1H, d), 4.00 (1H, d), 3.58-3.51 (1H, m), 2.70-2.60 (2H, m), 1.69-1.57 (1H, m), 1.39 (3H, d), 1.03-0.92 (1H, m), 0.82-0.69 (2H, m), 0.51-0.41 (1H, m).	m/z: 405	Ejemplo 154 seguido por la fomación de sal
155	(3R)-3-{[(R)-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(ciclo-propil)metil]amino}-butanamida HCl (1:1) m/z: 405					Como Ej. 154
156		(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(5-aminopiridin-2-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]-amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.06 (1H, d), 8.00 (1H, d), 7.73 (1H, t), 7.57 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 4.67 (1H, dd), 3.75-3.64 (1H, m), 2.75-2.53 (2H, m), 2.32-2.17 (1H, m), 2.17-2.01 (1H, m), 1.46-1.37 (3H, d), 0.96 (3H, t).	m/z: 393	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 5
157		(3S)-3-{[(1R)-1-(3-benzoil-2,4-difluorofenil)propil]-amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.95-7.80 (3H, m), 7.73 (1H, t), 7.59 (2H, t), 7.36 (1H, t), 4.68 (1H, dd), 3.55-3.39 (1H, m), 2.73-2.54 (2H, m), 2.30-2.05 (2H, m), 1.40 (3H, d), 0.94 (3H, t).	m/z: 361	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 43
158	(3R)-3-{[(1R)-1-(3-benzoil-2,4-difluorofenil)propil]-amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 360					Como Ej. 157
159		(3S)-3-{[(1R)-1-[4-cloro-2-fluoro-3-({6-[4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}carbonil)fenil]-propil]amino}-butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.84 (1H, d), 8.65 (1H, s), 8.44-8.35 (1H, m), 8.18-8.10 (1H, m), 7.86 (1H, s), 7.80 (1H, t), 7.64 (1H, d), 4.74-4.65 (1H, m), 4.63 (2H, s), 3.55-3.45 (1H, m), 2.71-2.56 (2H, m), 2.25-2.09 (2H, m), 1.41 (3H, d), 0.95 (3H, t).	94% por MS m/z: 474	Preparado de acuerdo al Ejemplo 82 usando el Ejemplo 46
160	(3R)-3-{[(1R)-1-[4-cloro-2-fluoro-3-({6-[4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}carbonil)fenil]-propil]amino}-butanamida HCl (1:1) m/z: 474					Como Ej. 159
161		2-{[1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}ciclopentano-1-carboxamida. Estereoquímica cis en la	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.83 (1H, s), 9.40 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.15-7.71 (5H, m), 7.66 (1H, d), 7.52 (1H, s), 6.74 (1H, d), 4.41-4.30 (1H, m), 3.65-3.62 (1H, m), 2.83	m/z: 419 (lón molecular)	Preparado como Ejemplo 250 usando racémico cis etil 2-aminociclopenta

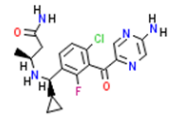
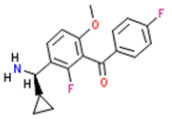
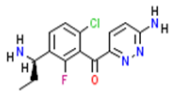
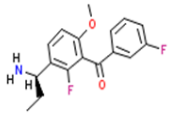
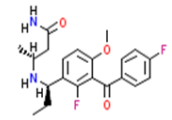
		intersección del anillo; estereoquímica absoluta no definida		(1H, q), 2.22-2.12 (1H, m), 2.03-1.71 (6H, m), 1.59-1.49 (1H, m), 0.79 (3H, t).		no-1-carboxilato hidrocloruro en paso 5
162		3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}-propil]amino}-propanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.92 (1H, d), 8.85 (1H, dd), 8.33-8.23 (1H, m), 7.77-7.61 (2H, m), 7.51 (1H, d), 4.12 (1H, s), 2.87 (2H, s), 2.48 (2H, t), 2.07-1.90 (1H, m), 1.90-1.75 (1H, m), 0.90 (3H, t)	m/z: 364	Preparado de acuerdo al Ejemplo 162
163		2-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}-propil]amino}etan-1-ol	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.34-9.15 (1H, m), 9.06 (1H, s), 8.85-8.63 (1H, m), 8.06 (1H, d), 7.86 (1H, t), 7.68 (1H, d), 4.61 (1H, dd), 3.82 (2H, t), 3.22-3.15 (1H, m), 3.13-3.04 (1H, m), 2.34-2.23 (1H, m), 2.16-2.05 (1H, m), 0.93 (3H, t).	m/z: 337	Preparado de acuerdo al Ejemplo 82 del Ejemplo 2; usando (tert-butildimetilsililoxi)acetaldehído seguido por desprotección como el Ejemplo 163
164		2-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}-propil]amino}acetamida	Trifluoro-acetato (1:2)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.00 (1H, s), 9.84 (1H, s), 9.02 (1H, s), 8.95 (1H, d), 8.31 (1H, d), 8.13 (1H, t), 7.85 (1H, s), 7.73 (2H, d), 7.54 (1H, s), 6.03 (5H, s), 4.48 (1H, s), 3.63 (2H, s), 2.29-2.16 (1H, m), 2.08-1.99 (1H, m), 0.74 (3H, t).	pureza 94% m/z: 349	Ejemplo 164
165		(2S)-2-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}-propil]amino}-propan-1-ol	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.17 (1H, s), 9.02 (1H, dd), 8.71-8.62 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.87 (1H, t), 7.68 (1H, d), 4.71 (1H, dd), 3.79 (1H, dd), 3.29-3.20 (2H, m), 2.31-2.19 (1H, m), 2.19-2.04 (1H, m), 1.34 (3H, d), 0.93 (3H, t).	m/z: 351	Preparado de acuerdo al Ejemplo 82 usando hidroxiacetona y el Ejemplo 2
166	(2R)-2-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}-propil]amino}propan-1-ol HCl (1:1) m/z: 351					Como Ej. 165
167		3-{[(1R)-1-(3-benzoil-4-cloro-2-fluorofenil)propil]-amino}propanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.90-7.81 (2H, m), 7.79-7.68 (2H, m), 7.65-7.53 (3H, m), 4.56 (1H, dd), 3.29-3.17 (2H, m), 2.68 (2H, t), 2.30-2.18 (1H, m), 2.16-2.05 (1H, m), 0.95 (3H, t).	m/z: 363	Preparado de acuerdo al Ejemplo 167 usando el Ejemplo 4

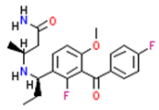
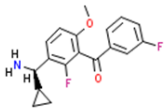
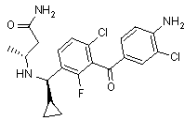
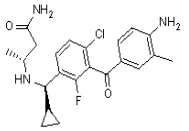
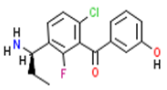
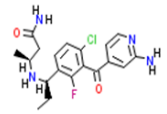
168		1-({[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil]amino}metil)-ciclopropano-1-carboxamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.22 (1H, d), 9.03 (1H, dd), 8.74 (1H, dt), 8.02 (1H, dd), 7.85 (1H, t), 7.66 (1H, dd), 4.53 (1H, dd), 3.26 (1H, d), 3.07 (1H, d), 2.36-2.20 (1H, m), 2.20-2.06 (1H, m), 1.45-1.30 (2H, m), 1.27-1.19 (1H, m), 1.14-1.04 (1H, m), 0.93 (3H, t).	m/z: 390	Ejemplo 168
169	(2R)-2-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}-propil]amino}propanamida HCl (1:1) m/z: 364					Como Ej. 170
170		(2S)-2-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}-propil]amino}-propanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz,DMSO-d6): 10.16 (1H, s), 9.45 (1H, s), 8.96 (2H, d), 8.27 (1H, d), 8.10 (1H, t), 7.96 (1H, s), 7.71 (2H, d), 7.61 (1H, s), 4.35 (1H, s), 3.87 (1H, d), 2.23 (1H, s), 2.15-1.98 (1H, m), 1.44 (3H, d), 0.71 (3H, t).	m/z: 363	Preparado de acuerdo al Ejemplo 82 usando el Ejemplo 2 y piruvato de metilo
171		2-{[(1S)-1-(3-benzoil-4-cloro-2-fluorofenil)propil]-amino}etan-1-ol	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.90-7.80 (2H, m), 7.80-7.68 (2H, m), 7.65-7.53 (3H, m), 4.57 (1H, dd), 3.80 (2H, t), 3.21-3.11 (1H, m), 3.11-2.99 (1H, m), 2.32-2.19 (1H, m), 2.14-2.04 (1H, m), 0.92 (3H, t).	m/z: 336	Preparado de acuerdo al Ejemplo 82 del Ejemplo 6; usando (tert-butildimetilsililoxi)acetaldehído seguido por desprotección como el Ejemplo 163
172		3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}-propil]amino}-2,2-dimetilpropanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.08 (1H, s), 8.95 (1H, d), 8.54 (1H, d), 7.90-7.77 (2H, m), 7.64 (1H, d), 4.53 (1H, dd), 3.17-3.00 (2H, m), 2.37-2.23 (1H, m), 2.22-2.08 (1H, m), 1.37 (3H, s), 1.32 (3H, s), 0.93 (3H, t).	m/z: 392	Ejemplo 172
173		2-{[(1S)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]-amino}etan-1-ol	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.39-8.30 (2H, m), 7.81 (1H, t), 7.64 (1H, d), 7.15 (1H, d), 4.60 (1H, dd), 3.82 (2H, t), 3.20-3.12 (1H, m), 3.12-3.03 (1H, m), 2.32-2.23 (1H, m), 2.14-2.03 (1H, m), 0.92 (3H, t).	m/z: 352	Preparado de acuerdo al Ejemplo 82 del Ejemplo 31; usando (tert-butildimetilsililoxi)acetaldehído seguido por desprotección como el Ejemplo 163
174	(2R)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}-propil]amino}-2-metilpropanamida HCl (1:1) m/z: 378					Como Ej. 175

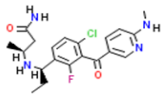
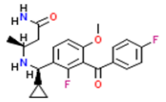
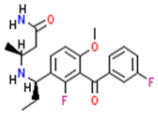
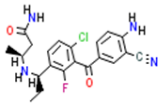
175		(2S)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}-propil]amino}-2-metilpropanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.17 (1H, d), 9.01 (1H, s), 8.76-8.58 (1H, m), 8.06-7.89 (1H, m), 7.83 (1H, t), 7.66 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 3.05 (1H, dd), 2.90-2.74 (1H, m), 2.36-2.21 (1H, m), 2.19-2.02 (1H, m), 1.31 (3H, d), 1.00-0.90 (3H, m).	m/z: 378	Preparado de acuerdo al Ejemplo 82 del Ejemplo 2; usando formil-ácido propiónico éster etilico seguido por Ejemplo 174
176	2-{[(1R)-1-(3-benzoil-4-cloro-2-fluorofenil)propil]-amino}etan-1-ol HCl (1:1) m/z: 336					Como Ej. 171
177	(2S)-2-{[(1S)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]-amino}propan-1-ol HCl (1:1) m/z: 366					Como Ej. 178
178		(2R)-2-{[(1S)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]-amino}propan-1-ol	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.28 (1H, d), 8.22 (1H, dd), 7.77 (1H, t), 7.63 (1H, d), 7.01 (1H, d), 4.69 (1H, dd), 3.79 (1H, dd), 3.22-3.18 (1H, m), 2.33-2.18 (1H, m), 2.08-2.00 (1H, m), 1.35 (3H, d), 0.92 (3H, t).	m/z: 366	Preparado de acuerdo al Ejemplo 82 usando hidroxiacetona y Ejemplo 31
179		2-{[1-(3-benzoil-4-cloro-2-fluorofenil)-propil]amino}-2-metilpropan-1-ol	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.96-8.85 (1H, m), 8.81-8.71 (1H, m), 7.95 (1H, t), 7.85-7.75 (3H, m), 7.75-7.58 (3H, m), 5.63 (1H, t), 4.60-4.50 (1H, m), 3.48 (1H, dd), 3.44-3.37 (1H, m), 2.27-2.16 (1H, m), 2.09-1.97 (1H, m), 1.24 (3H, s), 1.18 (3H, s), 0.70 (3H, t).	m/z: 364	Ejemplo 179
180		3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]-amino}propanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.25 (1H, s), 8.06 (1H, dd), 7.73 (1H, t), 7.59 (1H, d), 6.77 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 3.31-3.25 (1H, m), 3.25-3.13 (1H, m), 2.69 (2H, t), 2.31-2.17 (1H, m), 2.16-2.02 (1H, m), 0.93 (3H, t).	m/z: 379	Ejemplo 180
181	3-{[(1R)-1-(3-benzoil-4-cloro-2-fluorofenil)propil]-amino}propan-1-ol HCl (1:1) m/z: 350					Como Ej. 182
182		3-{[(1S)-1-(3-benzoil-4-cloro-2-fluorofenil)propil]-amino}propan-1-ol	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.90-7.80 (2H, m), 7.80-7.66 (2H, m), 7.65-7.53 (3H, m), 4.55 (1H, dd), 3.74-3.63 (2H, m), 3.23-3.13 (1H, m), 3.12-3.02 (1H, m), 2.29-2.17 (1H, m), 2.14-2.04 (1H, m), 1.97-1.84 (2H, m), 0.94 (3H, t).	m/z: 350	Preparado de acuerdo al Ejemplo 82 del Ejemplo 6; usando 3-(tert-butil-dimetil-silanil-oxi)propion-

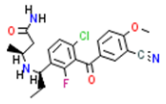
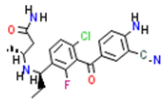
						aldehído)seguido por desprotección como el Ejemplo 163
183		3-{[(1R)-1-{3-[(5-aminopirazin-2-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]-amino}propanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.73 (1H, d), 7.95 (1H, d), 7.66 (1H, t), 7.53 (1H, dd), 4.53 (1H, dd), 3.37-3.16 (2H, m), 2.68 (2H, t), 2.30-2.15 (1H, m), 2.15-2.01 (1H, m), 0.94 (3H, t).	m/z: 380	Ejemplo 183
184		1-{[1-(3-benzoil-4-cloro-2-fluorofenil)-propil]amino}ciclopropano-1-carboxamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.83 (2H, d), 7.77-7.60 (2H, m), 7.60-7.45 (2H, m), 7.40 (1H, d), 4.05 (1H, s), 3.07-2.87 (1H, m), 2.36 (1H, dd), 2.31-2.09 (1H, m), 1.08 (3H, d).	m/z: 375	Ejemplo 184
185		3-{[(R)-{3-[(5-aminopirazin-2-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(ciclo-propil)metil]amino}-propanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.73-9.62 (1H, m), 9.43-9.33 (1H, m), 8.73 (1H, s), 7.98 (1H, t), 7.90-7.74 (3H, m), 7.64-7.53 (2H, m), 7.07 (1H, s), 3.98-3.88 (1H, m), 3.19 (1H, d), 3.08-2.98 (1H, m), 2.64-2.54 (2H, m), 1.53 (1H, d), 0.85-0.71 (2H, m), 0.61-0.51 (1H, m), 0.24-0.14 (1H, m).	m/z: 392	Preparado como Ejemplo 182 usando el Ejemplo 56
186		(3S)-3-{[(1R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-{[4-(hidroximetil)-fenil]carbonil}fenil)propil]amino}-butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.54 (1H, s), 9.21 (1H, s), 7.98 (1H, t), 7.77 (2H, d), 7.72 (1H, d), 7.67 (1H, s), 7.54 (2H, d), 7.23-7.15 (1H, m), 5.47-5.39 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.56 (1H, s), 2.61 (1H, dd), 2.47-2.39 (1H, m), 2.22-2.12 (1H, m), 2.06-1.96 (1H, m), 1.23 (3H, d), 0.78 (3H, t).	m/z: 407	Preparado como el Ejemplo 81 usando el Ejemplo 50
187	(3R)-3-{[(1R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-{[4-(hidroximetil)-fenil]-carbonil}fenil)-propil]-amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 407					Como Ej. 186

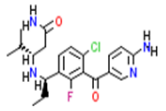
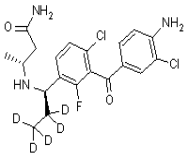
188		(3S)-3-{[(1R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-{[3-(hidroximetil)-fenil]carbonil}fenil)-propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.49 (1H, s), 9.18 (1H, s), 7.96 (1H, t), 7.80 (1H, s), 7.77-7.61 (4H, m), 7.57 (1H, t), 7.19 (1H, s), 5.36 (1H, s), 4.56 (3H, s), 2.59 (1H, dd), 2.48-2.34 (1H, m), 2.22-2.09 (1H, m), 2.01 (1H, s), 1.22 (3H, d), 0.84-0.69 (3H, m).	m/z: 407	Preparado como el Ejemplo 81 usando el Ejemplo 54
189	(3R)-3-{[(1R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-{[3-(hidroximetil)-fenil]-carbonil}fenil)-propil]amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 407					Como Ej. 188
190		(3R)-3-{[(R)-{3-[(4-amino-3-cianofenil)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(ciclopropil)metil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.89-7.81 (1H, m), 7.80-7.70 (2H, m), 7.55 (1H, d), 6.91 (1H, d), 4.02 (1H, d), 3.75 (1H, s), 2.72-2.59 (1H, m), 2.54 (1H, dd), 1.51 (1H, s), 1.36 (3H, d), 1.03-0.88 (1H, m), 0.84-0.65 (2H, m), 0.48-0.36 (1H, m).	m/z: 429	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 del Ejemplo 75
191		(1R)-1-{2-fluoro-3-[(4-fluorofenil)carbonil]-4-metoxifenil}-propan-1-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.94-7.83 (2H, m), 7.63 (1H, t), 7.32-7.21 (2H, m), 7.13 (1H, d), 4.44 (1H, dd), 3.82 (3H, s), 2.15-1.96 (2H, m), 0.98 (3H, t).	m/z: 289 $[M-NH_2]^+$	(i) Como el Ejemplo 1 Paso 1 usando etil 4-fluorobenzoato; (ii) como Intermedio 14; y (iii) como Ejemplo 1 paso 3
192		(3S)-3-{[(1R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-{[5-(metilamino)-pirazin-2-il]carbonil}-fenil)propil]-amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.83 (1H, d), 9.41-9.31 (1H, m), 8.78 (1H, s), 8.48-8.39 (1H, m), 7.95 (1H, t), 7.88 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.13 (1H, s), 4.51 (1H, s), 3.22 (1H, s), 2.92 (3H, d), 2.68 (1H, dd), 2.45 (1H, d), 2.24-2.13 (1H, m), 2.03-1.91 (1H, m), 1.20 (3H, d), 0.75 (3H, t).	m/z: 408	Preparado como Ejemplo 81 usando Ejemplo 57
193		4-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}-carbonil)fenol	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.85 (1H, s), 8.61 (3H, s), 7.82 (1H, t), 7.66 (2H, d), 7.62 (1H, d), 6.93 (2H, d), 4.40 (1H, dd), 2.09-1.95 (1H, m), 1.95-1.80 (1H, m), 0.83 (3H, t).	m/z: 308	Ejemplo 193

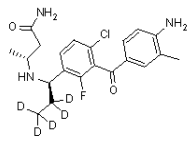
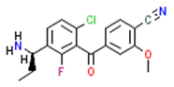
194		(3S)-3-{[(R)-{3-[(5-aminopirazin-2-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(ciclo-propil)metil]amino}-butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.58 (1H, s), 9.54-9.45 (1H, m), 8.73 (1H, d), 8.05-7.95 (1H, m), 7.89-7.75 (3H, m), 7.73-7.64 (1H, m), 7.59 (1H, d), 7.14 (1H, s), 3.98-3.88 (1H, m), 3.38-3.29 (1H, m), 2.76-2.66 (1H, m), 2.48-2.40 (2H, m), 1.56 (1H, d), 1.19 (3H, d), 0.78 (2H, t), 0.62-0.52 (1H, m), 0.30-0.21 (1H, m).	m/z: 406 (Ión molecular)	Preparado como Ejemplo 138 usando Intermedio 6 en lugar del Intermedio 2
195	(3R)-3-{[(R)-{3-[(5-aminopirazin-2-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(ciclo-propil)metil]amino}-butanamida HCl (1:1) m/z: 406					Según el Ejemplo 194
196		(R)-ciclopropil({2-fluoro-3-[(4-fluorofenil)carbonil]-4-metoxifenil})metanamina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.94-7.84 (2H, m), 7.71 (1H, t), 7.32-7.21 (2H, m), 7.12 (1H, d), 3.82 (3H, s), 1.56-1.46 (1H, m), 0.92-0.83 (1H, m), 0.79-0.70 (1H, m), 0.70-0.59 (1H, m), 0.48-0.39 (1H, m).	m/z: 301 $[M-NH_2]^+$	Como Ejemplo 191 usando intermedio 6 en lugar de intermedio 2
197		6-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)piridazin-3-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.34 (1H, d), 7.69 (1H, t), 7.55 (2H, d), 4.58-4.48 (1H, m), 2.17-1.95 (2H, m), 0.98 (4H, t).	m/z: 309	Preparado como el Ejemplo 51 paso 1 y 2 usando 6-cloropiridazina-3-carbaldehído, seguido por paso 2 y 3 como en Ejemplo 1
198		(1R)-1-{2-fluoro-3-[(3-fluorofenil)carbonil]-4-metoxifenil}propan-1-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.70-7.50 (4H, m), 7.49-7.39 (1H, m), 7.14 (1H, d), 4.45 (1H, dd), 3.82 (3H, s), 2.16-1.96 (2H, m), 0.98 (3H, t).	m/z: 289 $[M-NH_2]^+$	Como para Ejemplo 40 usando metil 3-fluorobenzoato en química de anión
199		(3R)-3-{[(1R)-1-{2-fluoro-3-[(4-fluorofenil)carbonil]-4-metoxifenil}propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.93-7.83 (2H, m), 7.57 (1H, t), 7.25 (2H, t), 7.02 (1H, d), 4.01 (1H, t), 3.78 (3H, s), 3.06-2.96 (1H, m), 2.37 (1H, dd), 2.25 (1H, dd), 1.92-1.82 (1H, m), 1.76-1.65 (1H, m), 1.09 (3H, d), 0.86 (3H, t).	88% puro m/z: 391	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 191

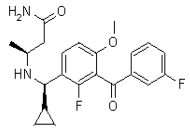
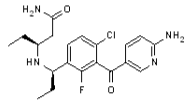
200		(3S)-3-{[(1R)-1-{2-fluoro-3-[(4-fluorofenil)carbonil]-4-metoxifenil}propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.94-7.85 (2H, m), 7.68 (1H, t), 7.32-7.23 (2H, m), 7.16 (1H, d), 4.59-4.52 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.46-3.39 (1H, m), 2.68-2.47 (2H, m), 2.17-2.05 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.93 (3H, t).	m/z: 391	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 191
201		(R)-ciclopropil({2-fluoro-3-[(3-fluorofenil)carbonil]-4-metoxifenil})metanamina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.73 (1H, t), 7.66-7.49 (3H, m), 7.49-7.39 (1H, m), 7.13 (1H, d), 3.82 (3H, s), 3.81-3.75 (1H, m), 1.58-1.46 (1H, m), 0.94-0.82 (1H, m), 0.80-0.70 (1H, m), 0.70-0.59 (1H, m), 0.50-0.39 (1H, m).	m/z: 301 $[M-NH_2]^+$	Como Ejemplo 196 usando metil 3-fluorobenzoato en paso 1
202		(3R)-3-{[(R)-{3-[(4-amino-3-clorofenil)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(ciclopropil)metil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.76 (1H, t), 7.65 (1H, s), 7.56 (1H, d), 7.50 (1H, dd), 6.85 (1H, d), 4.09 (1H, d), 3.87-3.75 (1H, m), 2.69 (1H, dd), 2.56 (1H, dd), 1.56 (1H, d), 1.39 (3H, d), 1.05-0.90 (1H, m), 0.87-0.68 (2H, m), 0.49-0.37 (1H, m).	m/z: 438	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 del Ejemplo 76
203		(3R)-3-{[(R)-{3-[(4-amino-3-metilfenil)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(ciclopropil)metil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.72 (1H, t), 7.54 (1H, d), 7.49 (1H, s), 7.42 (1H, d), 6.68 (1H, d), 4.07 (1H, d), 3.85-3.74 (1H, m), 2.68 (1H, dd), 2.55 (1H, dd), 2.15 (3H, s), 1.62-1.49 (1H, m), 1.38 (3H, d), 1.04-0.89 (1H, m), 0.86-0.68 (2H, m), 0.49-0.38 (1H, m).	m/z: 418	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 del Ejemplo 77
204		3-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}-carbonil)fenol	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.05 (1H, s), 8.57 (3H, s), 7.84 (1H, t), 7.66 (1H, d), 7.40 (1H, t), 7.24-7.11 (3H, m), 4.42 (1H, dd), 2.08-1.94 (1H, m), 1.94-1.81 (1H, m), 0.83 (3H, t).	m/z: 308	Preparado como Ejemplo 193 usando 3-benziloxi benzaldehído en Paso 1
205		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(2-aminopiridin-4-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.02 (1H, s), 9.64 (1H, s), 8.24-8.12 (3H, m), 7.82-7.67 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.06 (1H, d), 4.54 (1H, s), 4.24-4.03 (1H, m), 2.76 (1H, dd), 2.47 (1H, d), 2.30-2.16 (1H, m), 2.10-1.98 (1H, m), 1.24 (3H, s), 0.77 (3H, t).	m/z: 393	Preparado como el Ejemplo 81 del 4-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)piridin-2-amina

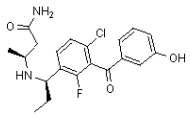
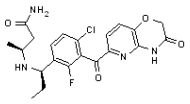
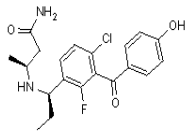
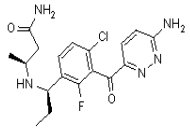
206	(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(2-aminopiridin-4-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 392					Como Ej. 205
207		(3S)-3-{[(1R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-{[6-(metilamino)piridin-3-il]carbonil}fenil)propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.24 (1H, d), 7.94-7.84 (1H, m), 7.58 (1H, t), 7.39 (1H, d), 6.60 (1H, d), 4.08 (1H, dd), 2.97 (3H, s), 2.90-2.79 (1H, m), 2.26 (2H, d), 1.93-1.81 (1H, m), 1.75-1.63 (1H, m), 1.08 (3H, d), 0.87 (3H, t).	m/z: 407	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 36
208	(3R)-3-{[(1R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-{[6-(metilamino)piridin-3-il]carbonil}fenil)propil]amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 407					Como Ej. 207
209	(3R)-3-{[(R)-ciclopropil({2-fluoro-3-[(4-fluorofenil)carbonil]-4-metoxifenil})metil]amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 403					Como Ej. 130
210		(3S)-3-{[(R)-ciclopropil({2-fluoro-3-[(4-fluorofenil)carbonil]-4-metoxifenil})metil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.96-7.86 (2H, m), 7.74 (1H, t), 7.33-7.22 (2H, m), 7.15 (1H, d), 3.93 (1H, d), 3.83 (3H, s), 3.51 (1H, q), 2.63 (2H, d), 1.65-1.57 (1H, m), 1.36 (3H, d), 0.99-0.90 (1H, m), 0.78-0.68 (2H, m), 0.48-0.40 (1H, m).	m/z: 403	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 196
211	(3R)-3-{[(1R)-1-{2-fluoro-3-[(3-fluorofenil)carbonil]-4-metoxifenil}propil]amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 391					Como Ej. 211
212		(3S)-3-{[(1R)-1-{2-fluoro-3-[(3-fluorofenil)carbonil]-4-metoxifenil}propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.70 (1H, t), 7.65-7.50 (3H, m), 7.49-7.41 (1H, m), 7.17 (1H, d), 4.57 (1H, dd), 3.83 (3H, s), 3.49-3.41 (1H, m), 2.65-2.54 (2H, m), 2.19-2.05 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.93 (3H, t).	m/z: 391	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 198
213		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(4-amino-3-cianofenil)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.85 (1H, dd), 7.77 (1H, s), 7.69 (1H, t), 7.55 (1H, d), 6.91 (1H, d), 4.60 (1H, s), 2.66-2.49 (2H, m), 2.21-2.00 (2H, m), 1.36 (3H, d), 0.99-0.84 (3H, m). 1H hidden under solvente peak	m/z: 417	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 del Ejemplo 72
214		(1R)-1-{4-cloro-3-[(6-cloropiridazin-3-il)carbonil]-2-fluorofenil}propan-1-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.45 (1H, d), 8.17-8.08 (1H, m), 7.70 (1H, t), 7.57 (1H, d), 4.53 (1H, dd), 2.16-1.96 (2H, m), 0.99 (3H, t).	m/z: 327	Preparado como Ejemplo 51 usando 6-cloropiridazina-3-carbaldehído

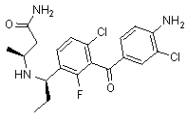
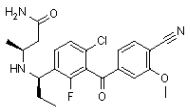
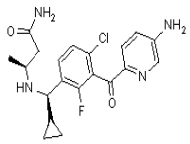
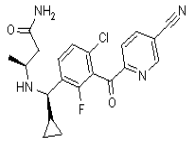
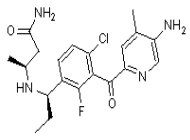
215		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-3-[(3-ciano-4-metoxifenil)carbonil]-2-fluorofenil}propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.17 (1H, dd), 8.12 (1H, d), 7.75 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.40 (1H, d), 4.65 (1H, dd), 4.10 (3H, s), 3.55-3.41 (1H, m), 2.71-2.50 (2H, m), 2.24-2.05 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.94 (3H, t).	m/z: 432	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 del Ejemplo 73
216		(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(4-amino-3-cianofenil)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.83 (1H, dd), 7.80-7.65 (2H, m), 7.63-7.53 (1H, m), 6.91 (1H, d), 4.65 (1H, dd), 3.76-3.62 (1H, m), 2.74-2.61 (1H, m), 2.61-2.50 (1H, m), 2.31-2.16 (1H, m), 2.16-1.99 (1H, m), 1.45-1.34 (3H, m), 0.95 (3H, t).	m/z: 417	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 del Ejemplo 72
217	(3R)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-3-[(3-ciano-4-metoxifenil)carbonil]-2-fluorofenil}propil]amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 432					Como Ej. 215

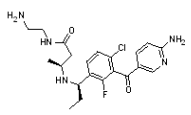
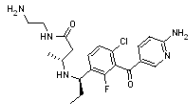
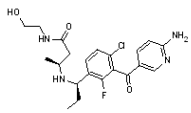
218		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}-4-metilpentanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.39-8.34 (2H, m), 7.82 (1H, t), 7.62 (1H, dd), 7.13 (1H, dd), 4.71 (1H, dd), 3.48-3.40 (1H, m), 2.69 (1H, dd), 2.50 (1H, dd), 2.42-2.07 (3H, m), 1.06 (3H, d), 1.03 (3H, d), 0.93 (3H, t).	m/z: 421.2	Ejemplo 218
219	(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}-4-metilpentanamida HCl (1:1) m/z: 421.0					Como Ej. 218
220		(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(4-amino-3-clorofenil)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(2,2,3,3,3-deutero)propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.75-7.67 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.57 (1H, d), 7.50 (1H, d), 6.85 (1H, d), 4.65 (1H, s), 3.73-3.62 (1H, m), 2.74-2.61 (1H, m), 2.57 (1H, dd), 1.38 (3H, d).	m/z: 431	Del ejemplo 78 usando el método del Ejemplo 267

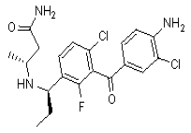
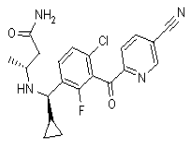
221		(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(4-amino-3-metilfenil)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(2,2,3,3,3-deutero)propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.67 (1H, t), 7.55 (1H, d), 7.49 (1H, s), 7.42 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.65 (1H, s), 3.73-3.62 (1H, m), 2.68 (1H, dd), 2.58 (1H, dd), 2.16 (3H, s), 1.38 (3H, d).	m/z: 411	Preparado de acuerdo al Ejemplo 220
222		4-({3-[(1R)-1-aminopropil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)-2-metoxibenzonitrilo	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.82 (1H, d), 7.76-7.65 (2H, m), 7.59 (1H, d), 7.35 (1H, d), 4.51 (1H, t), 4.05 (3H, s), 2.15-2.01 (2H, m), 0.99 (3H, t).	m/z: 347 (Fragmento)	Ejemplo 222
223	(3R)-3-{[(R)-ciclopropil({2-fluoro-3-[(3-fluorofenil)carbonil]-4-metoxifenil})metil]amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 403					Como Ej. 144

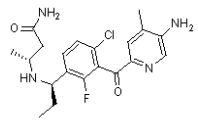
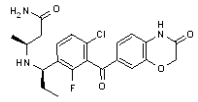
224		(3S)-3-{[(R)-ciclopropil({2-fluoro-3-[(3-fluorofenil)carbonil]-4-metoxifenil})metil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.76 (1H, t), 7.66-7.50 (3H, m), 7.49-7.39 (1H, m), 7.16 (1H, d), 3.94 (1H, d), 3.83 (3H, s), 3.56-3.46 (1H, m), 2.63 (2H, d), 1.61 (1H, d), 1.36 (3H, d), 1.00-0.89 (1H, m), 0.79-0.67 (2H, m), 0.49-0.39 (1H, m).	m/z: 403	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 201
225		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}pentanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.32 (1H, d), 8.23 (1H, dd), 7.77 (1H, t), 7.60 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 4.69 (1H, dd), 3.36-3.28 (1H, m), 2.76 (1H, dd), 2.54 (1H, dd), 2.29-2.07 (2H, m), 2.07-1.92 (1H, m), 1.75-1.61 (1H, m), 1.01 (3H, t), 0.93 (3H, t).	m/z: 407.0	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 1 y (N-pent-2-enoil)-(2R)-bornano-10,2-sultama
226	(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}pentanamida HCl (1:1) m/z: 407.0					Ejemplo 225

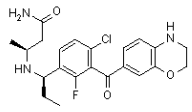
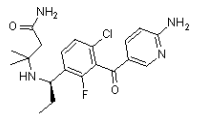
227		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(3-hidroxifenil)carbonil]fenil}propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.04 (1H, s), 9.65 (1H, s), 9.27 (1H, d), 8.00 (1H, t), 7.76-7.65 (2H, m), 7.40 (1H, t), 7.25-7.11 (4H, m), 4.56 (1H, s), 3.29 (1H, s), 2.64 (1H, dd), 2.50-2.40 (2H, m), 2.24-2.13 (1H, m), 2.07-1.95 (1H, m), 1.23 (3H, d), 0.77 (3H, t).	m/z: 393	Preparado como el Ejemplo 81 usando el Ejemplo 204 en Paso 1
228	(3R)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(3-hidroxifenil)carbonil]fenil}propil]amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 393				Preparado como el Ejemplo 81 usando el Ejemplo 204 en Paso 1	
229		(3S)-3-{[(1R)-1-[4-cloro-2-fluoro-3-({3-oxo-2H,3H,4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il}carbonil)fenil]propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.94 (1H, d), 7.70-7.64 (1H, m), 7.51 (2H, d), 4.68-4.57 (1H, m), 3.52-3.48 (1H, m), 2.73-2.54 (2H, m), 2.21-2.07 (2H, m), 1.75-1.55 (1H, m), 1.52-1.42 (1H, m), 1.32 (3H, s), 0.93 (3H, d).	m/z: 449	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 58
230		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(4-hidroxifenil)carbonil]fenil}propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.83 (1H, s), 9.52-9.45 (1H, m), 9.19-9.12 (1H, m), 7.92 (1H, t), 7.72-7.61 (4H, m), 7.18 (1H, s), 6.93 (2H, d), 4.59-4.51 (1H, m), 3.27 (1H, s), 2.60 (1H, dd), 2.47-2.39 (1H, m), 2.20-2.11 (1H, m), 2.04-1.95 (1H, m), 1.23 (3H, d), 0.77 (3H, t).	m/z: 393	Preparado como Ejemplo 81 usando Ejemplo 193 en Paso 1
231	(3R)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(4-hidroxifenil)carbonil]fenil}propil]amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 393					Como Ej. 230
232		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridazin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.38 (2H, s), 7.81 (1H, t), 7.63 (1H, d), 7.16 (1H, d), 4.67 (1H, dd), 3.55-3.45 (1H, m), 2.70-2.58 (2H, m), 2.26-2.09 (2H, m), 1.42 (3H, d), 0.93 (3H, t).	m/z: 393	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 197
233	(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridazin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 393					Como Ej. 232

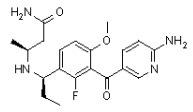
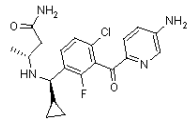
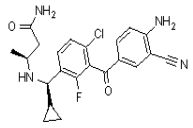
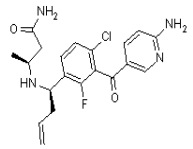
234		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(4-amino-3-clorofenil)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.70 (1H, t), 7.65 (1H, s), 7.56 (1H, d), 7.49 (1H, d), 6.84 (1H, d), 4.64 (1H, d), 3.55-3.38 (1H, m), 2.69-2.51 (2H, m), 2.25-1.99 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.93 (3H, t).	m/z: 427	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 del Ejemplo 74
235		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-3-[(4-ciano-3-metoxifenil)carbonil]-2-fluorofenil}propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.81 (1H, d), 7.72-7.55 (2H, m), 7.43 (1H, d), 7.37 (1H, dd), 4.08 (1H, dd), 4.02 (3H, s), 2.91-2.77 (1H, m), 2.34-2.10 (2H, m), 1.97-1.77 (1H, m), 1.77-1.60 (1H, m), 1.08 (3H, d), 0.86 (3H, t).	m/z: 432	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando elEjemplo 222
236	(3R)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-3-[(4-ciano-3-metoxifenil)carbonil]-2-fluorofenil}propil]amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 432					Como Ej. 235
237		(3S)-3-{[(R)-{3-[(5-aminopiridin-2-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(ciclopropil)metil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.99 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.69 (1H, t), 7.46 (1H, d), 7.09 (1H, dd), 3.94 (1H, s), 3.58-3.44 (1H, m), 2.58 (2H, s), 1.51 (1H, s), 1.31 (3H, d), 0.91 (1H, d), 0.70 (2H, s), 0.43 (1H, s).	m/z: 405	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 del Ejemplo 61
238		(3S)-3-{[(R)-{4-cloro-3-[(5-cianopiridin-2-il)carbonil]-2-fluorofenil}(ciclopropil)metil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.99 (1H, d), 8.50 (1H, dd), 8.39 (1H, d), 7.80 (1H, t), 7.55 (1H, d), 4.03 (1H, d), 3.58-3.45 (1H, m), 2.70-2.57 (2H, m), 1.58 (1H, s), 1.35 (3H, d), 1.02-0.89 (1H, m), 0.82-0.68 (2H, m), 0.51-0.40 (1H, m).	m/z: 415	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 del Ejemplo 62
239		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(5-amino-4-metilpiridin-2-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.93 (1H, s), 7.91-7.85 (1H, m), 7.64 (1H, t), 7.50 (1H, d), 4.64 (1H, dd), 3.59-3.47 (1H, m), 2.68-2.52 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.22-1.98 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.94 (3H, t).	m/z: 407	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 del Ejemplo 71

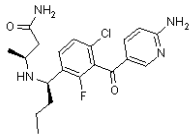
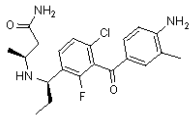
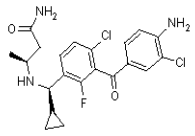
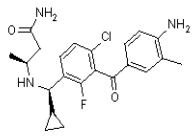
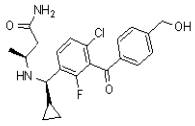
240		(3S)-N-(2-aminoetil)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}-butanamida	HCl (1:2)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.41-8.28 (2H, m), 7.89 (1H, t), 7.62 (1H, d), 7.10 (1H, d), 4.70 (1H, dd), 3.62-3.40 (4H, m), 3.13-3.02 (2H, m), 2.81-2.62 (2H, m), 2.31-2.09 (2H, m), 1.42 (3H, d), 0.94 (3H, t)	m/z: 436	Ejemplo 240
241		(3R)-N-(2-aminoetil)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}-butanamida	HCl (1:2)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.41-8.28 (2H, m), 7.84 (1H, t), 7.63 (1H, d), 7.11 (1H, d), 4.71 (1H, dd), 3.83-3.67 (1H, m), 3.55-3.48 (2H, m), 3.10 (2H, t), 2.82-2.60 (2H, m), 2.39-2.25 (1H, m), 2.19-2.03 (1H, m), 1.43 (3H, d), 0.95 (3H, t).	m/z: 436	Como para el Ejemplo 240
242		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}-N-(2-hidroxietil)butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.36-8.23 (2H, m), 7.78 (1H, t), 7.66-7.58 (1H, m), 7.03 (1H, d), 4.72-4.63 (1H, m), 3.61 (2H, t), 3.52-3.49 (1H, m), 3.48-3.41 (1H, m), 3.17-3.12 (1H, m), 2.67-2.56 (2H, m), 2.24-2.09 (2H, m), 1.40 (3H, d), 0.94 (3H, t).	m/z: 437	Ejemplo 242

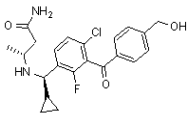
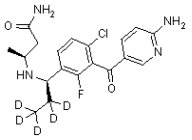
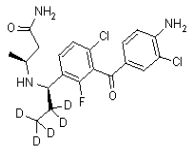
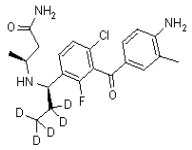
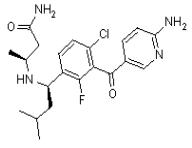
243	(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}-N-(2-hidroxietil)butanamida HCl (1:1) m/z: 436					Como Ej. 242
244		(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(4-amino-3-clorofenil)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.71 (1H, t), 7.66 (1H, s), 7.57 (1H, d), 7.49 (1H, d), 6.85 (1H, d), 4.67 (1H, dd), 3.69 (1H, dd), 2.68 (1H, dd), 2.58 (1H, dd), 2.33-2.18 (1H, m), 2.16-2.00 (1H, m), 1.38 (3H, d), 0.94 (3H, t).	m/z: 427	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 del Ejemplo 74
245		(3R)-3-{[(R)-{4-cloro-3-[(5-cianopiridin-2-il)carbonil]-2-fluorofenil}(ciclopropil)metil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.99 (1H, d), 8.50 (1H, dd), 8.39 (1H, d), 7.81 (1H, t), 7.56 (1H, d), 4.09 (1H, d), 3.85-3.73 (1H, m), 2.69 (1H, dd), 2.56 (1H, dd), 1.55 (1H, s), 1.39 (3H, d), 1.05-0.92 (1H, m), 0.92-0.68 (2H, m), 0.49-0.37 (1H, m).	m/z: 415	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 del Ejemplo 62

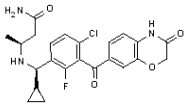
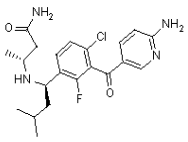
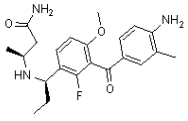
246		(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(5-amino-4-metilpiridin-2-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.93 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.65 (1H, t), 7.51 (1H, d), 4.96-4.73 (16H, m), 4.64 (1H, dd), 3.70 (1H, dd), 3.42-3.21 (13H, m), 2.69 (1H, dd), 2.56 (1H, dd), 2.32-2.16 (4H, m), 2.16-2.00 (1H, m), 1.39 (3H, d), 0.96 (3H, t).	m/z: 407	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 del Ejemplo 71
247		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)carbonil]fenil}propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 11.23 (1H, s), 9.72 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.01 (1H, t), 7.69 (2H, d), 7.39 (1H, dd), 7.32 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.05 (1H, d), 4.69 (2H, s), 4.54 (1H, s), 3.28 (1H, s), 2.71-2.59 (1H, m), 2.48-2.39 (1H, m), 2.25-2.13 (1H, m), 2.07-1.95 (1H, m), 1.22 (3H, d), 0.77 (3H, t).	m/z: 448	Preparado como el Ejemplo 81 usando el Ejemplo 60 en Paso 1
248	(3R)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-l)carbonil]fenil}propil]amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 448					Como Ej. 247

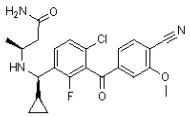
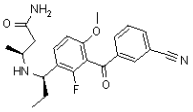
249		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-3-[(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)carbonil]-2-fluorofenil}propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.60-9.51 (1H, m), 9.24-9.15 (1H, m), 7.90 (1H, t), 7.68 (1H, s), 7.64 (1H, d), 7.35-7.26 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.08 (1H, d), 7.03 (1H, s), 6.61 (1H, d), 4.53 (1H, s), 4.17-4.07 (2H, m), 3.41-3.39 (2H, m), 3.27 (1H, s), 2.68-2.57 (1H, m), 2.47-2.39 (1H, m), 2.22-2.12 (1H, m), 2.04-1.93 (1H, m), 1.22 (3H, d), 0.76 (3H, t).	m/z: 434	Preparado como el Ejemplo 81 usando el Ejemplo 65 en Paso 1
250		3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}-3-metilbutanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.45 (2H, s), 8.25 (1H, s), 8.01-7.71 (5H, m), 7.64 (1H, d), 7.56 (1H, s), 6.73 (1H, d), 4.68-4.58 (1H, m), 2.57 (2H, s), 2.17-2.01 (2H, m), 1.36 (3H, s), 1.27 (3H, s), 0.76 (3H, t).	m/z: 407	Ejemplo 250
251	3-{[(1S)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}-3-metilbutanamida HCl (1:1) m/z: 407					Ejemplo 251

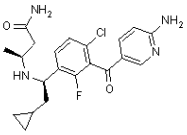
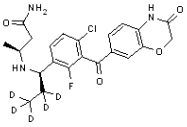
252		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-2-fluoro-4-metoxifenil}propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.30 (2H, d), 7.74 (1H, t), 7.19 (1H, d), 7.10 (1H, d), 4.58 (1H, dd), 3.87 (3H, s), 3.49-3.40 (1H, m), 2.70-2.54 (2H, m), 2.21-2.08 (2H, m), 1.40 (3H, d), 0.92 (3H, t).	m/z: 389	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 63
253	(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-2-fluoro-4-metoxifenil}propil]amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 389					Como Ej. 252
254		(3R)-3-{[(R)-{3-[(5-aminopiridin-2-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(ciclopropil)metil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.00 (1H, d), 7.92 (1H, d), 7.70 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.10 (1H, dd), 4.05 (1H, d), 3.84-3.70 (1H, m), 2.75-2.59 (1H, m), 2.53 (1H, dd), 1.54 (1H, s), 1.38 (3H, d), 1.03-0.87 (1H, m), 0.87-0.66 (2H, m), 0.50-0.38 (1H, m).	m/z: 405	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 del Ejemplo 61
255		(3S)-3-{[(R)-{3-[(4-amino-3-cianofenil)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(ciclopropil)metil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.87 (1H, dd), 7.84-7.71 (2H, m), 7.56 (1H, d), 6.91 (1H, d), 3.99 (1H, d), 3.61-3.47 (1H, m), 2.72-2.56 (2H, m), 1.70-1.54 (1H, m), 1.38 (3H, d), 1.03-0.88 (1H, m), 0.83-0.67 (2H, m), 0.52-0.39 (1H, m).	m/z: 429	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 del Ejemplo 75
256		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}but-3-en-1-il]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.33 (2H, d), 7.80 (1H, t), 7.61 (1H, d), 7.13 (1H, d), 5.75-5.64 (1H, m), 5.24-5.13 (2H, m), 4.86 (1H, dd), 3.57-3.49 (1H, m), 3.00-2.82 (2H, m), 2.72-2.60 (2H, m), 1.42 (3H, d).	m/z: 405	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 67
257	(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}but-3-en-1-il]amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 405					Como Ej. 256

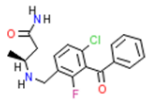
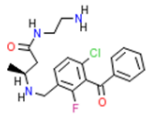
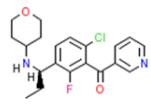
258		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}butil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.36 (2H, d), 7.81 (1H, t), 7.62 (1H, d), 7.13 (1H, d), 4.73 (1H, dd), 3.54-3.43 (1H, m), 2.69-2.58 (2H, m), 2.18-2.05 (2H, m), 1.41 (3H, d), 1.35 (1H, dd), 1.29-1.16 (1H, m), 0.99 (3H, t).	m/z: 407	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 66
259		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(4-amino-3-metilfenil)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.69 (1H, t), 7.56 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.45 (1H, d), 6.75 (1H, d), 4.68 (1H, dd), 3.54-3.41 (1H, m), 2.71-2.53 (2H, m), 2.18 (3H, s), 1.38 (3H, d), 0.93 (3H, t).	m/z: 406	Ejemplo 259
260	(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(4-amino-3-metilfenil)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 406					Como Ej. 259
261		(3S)-3-{[(R)-{3-[(4-amino-3-clorofenil)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(ciclopropil)metil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.78 (1H, t), 7.67 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.50 (1H, d), 6.84 (1H, d), 4.03 (1H, d), 3.60-3.46 (1H, m), 2.65 (2H, d), 1.61 (1H, s), 1.37 (3H, d), 1.03-0.90 (1H, m), 0.83-0.69 (2H, m), 0.51-0.40 (1H, m).	m/z: 438	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 del Ejemplo 76
262		(3S)-3-{[(R)-{3-[(4-amino-3-metilfenil)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}-(ciclopropil)-metil]-amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.76 (1H, t), 7.58-7.48 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.45 (1H, d), 6.74 (1H, d), 4.03 (1H, d), 3.59-3.46 (1H, m), 2.66 (2H, d), 2.17 (3H, s), 1.68-1.54 (1H, m), 1.37 (3H, d), 1.03-0.89 (1H, m), 0.83-0.68 (2H, m), 0.51-0.39 (1H, m).	m/z: 418	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 del Ejemplo 77
263		(3S)-3-{[(R)-(4-cloro-2-fluoro-3-{[4-(hidroxil-metil)fenil]-carbonil}fenil)(ciclo-propil)-metil]amino}-butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.54 (1H, s), 9.46 (1H, s), 8.06 (1H, t), 7.78 (2H, d), 7.69 (2H, m), 7.55 (2H, d), 7.18 (1H, s), 5.50-5.38 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.03-3.94 (1H, m), 3.35 (1H, m), 2.68 (1H, dd), 2.47-2.40 (1H, m), 1.60 (1H, d), 1.22 (3H, d), 0.86-0.73 (2H, m), 0.64-0.54 (1H, m), 0.33-0.23 (1H, m).	m/z: 419	Ejemplo 263

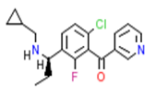
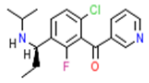
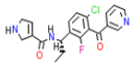
264		(3R)-3-{[(R)-(4-cloro-2-fluoro-3-{[4-(hidroximetil)fenil]carbonil}fenil)(ciclopropil)metil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.61-9.51 (1H, m), 9.46-9.36 (1H, m), 8.04 (1H, t), 7.78 (2H, d), 7.75-7.65 (2H, m), 7.54 (2H, d), 7.23 (1H, s), 5.47-5.39 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.09-4.02 (1H, m), 3.63-3.54 (1H, m), 2.60-2.54 (1H, m), 2.41 (1H, dd), 1.53 (1H, s), 1.26 (3H, d), 0.88-0.80 (1H, m), 0.80-0.71 (1H, m), 0.64-0.55 (1H, m), 0.31-0.22 (1H, m).	m/z: 419	Ejemplo 263
265		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(2,2,3,3,3-deutero)propil]amino}-butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.36 (2H, d), 7.80 (1H, t), 7.62 (1H, d), 7.13 (1H, d), 4.66 (1H, s), 3.54-3.45 (1H, m), 2.72-2.56 (2H, m), 1.42 (3H, d).	m/z: 398	Como Ejemplo 1 pero usando D5-etil magnesio bromuro en paso 2 después como Ejemplo 81
266	(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(2,2,3,3,3-deutero)propil]amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 398					Como Ej. 265
267		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(4-amino-3-clorofenil)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(2,2,3,3,3-deutero)propil]amino}-butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.72 (1H, t), 7.66 (1H, s), 7.57 (1H, d), 7.49 (1H, d), 6.84 (1H, d), 4.66 (1H, s), 3.55-3.40 (1H, m), 2.71-2.54 (2H, m), 1.39 (3H, d).	m/z: 431	Ejemplo 267
268		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(4-amino-3-metilfenil)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(2,2,3,3,3-deutero)propil]amino}-butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.69 (1H, t), 7.55 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.42 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.66 (1H, s), 3.55-3.40 (1H, m), 2.71-2.55 (2H, m), 2.15 (3H, s), 1.39 (3H, d).	m/z: 411	Preparado de acuerdo al Ejemplo 267 del Ejemplo 79
269		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}-3-metilbutil]amino}-butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.44-8.33 (2H, m), 7.86 (1H, t), 7.68-7.58 (1H, m), 7.17 (1H, d), 4.76-4.66 (1H, m), 3.53-3.44 (1H, m), 2.72-2.58 (2H, m), 2.25-2.11 (1H, m), 1.98-1.87 (1H, m), 1.42 (4H, d), 0.97 (6H, dd).	6% de impureza m/z: 421	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 del 5-({3-[(1R)-1-amino-3-metilbutil]-6-cloro-2-fluorofenil}-carbonil)piridin-2-amina el cual se preparó de acurdo al intermedio 2 paso 3 y el Ejemplo 1 pasos 1-3 del disponible

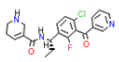
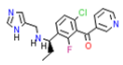
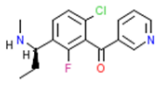
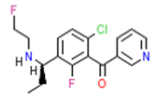
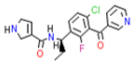
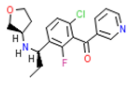
						comercialmente (1R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-metilbutan-1-amina
270		(3S)-3-{[(R)-{4-cloro-2-fluoro-3-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)carbonil]fenil}(ciclopropil)metil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 11.23 (1H, s), 9.51-9.41 (1H, m), 9.41-9.32 (1H, m), 8.02 (1H, t), 7.73-7.64 (2H, m), 7.39 (1H, dd), 7.32 (1H, d), 7.16 (1H, s), 7.06 (1H, d), 4.69 (2H, s), 4.04-3.95 (1H, m), 3.47-3.40 (1H, m), 2.66 (1H, dd), 2.45 (1H, dd), 1.63-1.53 (1H, m), 1.22 (3H, d), 0.86-0.72 (2H, m), 0.63-0.54 (1H, m), 0.32-0.22 (1H, m).	m/z: 460	Preparado como el Ejemplo 247 usando el Intermedio 6 en lugar del Intermedio 2
271	(3R)-3-{[(R)-{4-cloro-2-fluoro-3-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)carbonil]fenil}(ciclopropil)metil]-amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 460					Como Ej. 270
272		(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}-3-metilbutil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.39-8.29 (2H, m), 7.85 (1H, t), 7.64 (1H, d), 7.11 (1H, d), 4.80-4.71 (1H, m), 3.71-3.60 (1H, m), 2.66 (2H, d), 2.17-1.93 (2H, m), 1.41 (4H, d), 0.98 (6H, t). m/z: 421	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 del 5-({3-[(1R)-1-amino-3-metilbutil]-6-cloro-2-fluorofenil}carbonil)piridin-2-amina el cual se preparó de acuerdo al intermedio 2 paso 3 y el Ejemplo 1 pasos 1-3 del disponible comercialmente (1R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-metilbutan-1-amina	
273		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(4-amino-3-metilfenil)carbonil]-2-fluoro-4-metoxifenil}propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.67 (1H, t), 7.61 (1H, s), 7.54 (1H, dd), 7.15 (1H, d), 6.95 (1H, d), 4.58 (1H, dd), 3.83 (3H, s), 3.51-3.39 (1H, m), 2.67-2.57 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.22-2.05 (2H, m), 1.38 (3H, d), 0.92 (3H, t).	m/z: 402	Ejemplo 273
274	(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(4-amino-3-metilfenil)carbonil]-2-fluoro-4-metoxifenil}propil]amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 402					Como Ej. 273

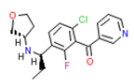
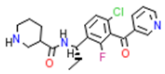
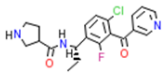
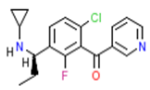
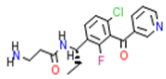
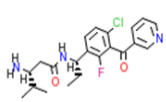
275		(3S)-3-{[(R)-{4-cloro-3-[(4-ciano-3-metoxifenil)carbonil]-2-fluorofenil}(ciclopropil)metil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.84 (2H, t), 7.69 (1H, d), 7.60 (1H, dd), 7.42 (1H, dd), 4.05 (3H, s), 4.02 (1H, d), 3.58-3.48 (1H, m), 2.71-2.58 (2H, m), 1.69-1.55 (1H, m), 1.37 (3H, d), 1.04-0.89 (1H, m), 0.83-0.68 (2H, m), 0.52-0.39 (1H, m).	m/z: 444.2	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 usando el Ejemplo 69
276		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(3-cianofenil)carbonil]-2-fluoro-4-metoxifenil}propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.20-8.08 (2H, m), 8.04 (1H, d), 7.81-7.68 (2H, m), 7.19 (1H, d), 4.58 (1H, dd), 3.84 (3H, s), 3.54-3.41 (1H, m), 2.71-2.53 (2H, m), 2.25-2.05 (2H, m), 1.40 (3H, d), 0.93 (3H, t).	m/z: 398	Preparado de acuerdo al Ejemplo 81 del Ejemplo 80
277	(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(3-cianofenil)carbonil]-2-fluoro-4-metoxifenil}propil]amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 398					Como Ej. 276

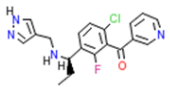
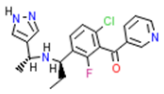
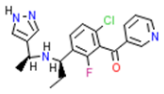
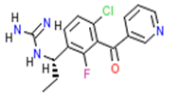
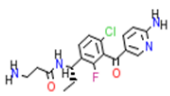
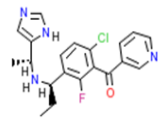
278		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}-2-ciclopropiletil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.41-8.31 (2H, m), 7.85 (1H, t), 7.62 (1H, d), 7.15 (1H, d), 4.82-4.76 (1H, m), 3.59-3.47 (1H, m), 2.74-2.55 (2H, m), 2.12-2.04 (2H, m), 1.42 (3H, d), 0.67-0.56 (1H, m), 0.56-0.40 (2H, m), 0.29-0.19 (1H, m), 0.07--0.03 (1H, m).	m/z: 419	Como Ejemplo 1 usando Intermedio 4 después como Ejemplo 1
279	(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}-2-ciclopropiletil]amino}butanamida HCl (1:1) m/z: 419					Como Ej. 278
280		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)carbonil]fenil}(2,2,3,3,3-pentadeuteril)propil]amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.74 (1H, t), 7.63-7.54 (1H, m), 7.50-7.38 (2H, m), 7.04 (1H, d), 4.67 (3H, d), 3.54-3.41 (1H, m), 2.72-2.51 (2H, m), 1.40 (3H, dd).	m/z: 453	Preparado de acuerdo al Ejemplo 1 usando Ejemplo 70

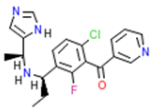
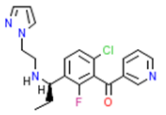
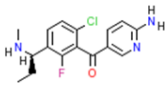
281		(3S)-3-{[(3-benzoil-4-cloro-2-fluorofenil)metil]-amino}butanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.40 (1H, d), 9.28 (1H, s), 7.90 (1H, t), 7.84 (2H, d), 7.79 (1H, t), 7.70 (1H, s), 7.67-7.57 (3H, m), 7.17 (1H, s), 4.28 (2H, s), 3.59 (1H, s), 2.66 (1H, dd), 2.47 (1H, d), 1.31 (3H, d).	m/z: 349 (Ión molecular)	Ejemplo 281
282		(3S)-N-(2-aminoetil)-3-{[(3-benzoil-4-cloro-2-fluorofenil)metil]-amino}butanamida	HCl (1:2)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 50degC): 9.56 (2H, s), 8.51 (1H, s), 8.19-7.92 (4H, m), 7.85 (2H, d), 7.78 (1H, t), 7.67-7.55 (3H, m), 4.28 (2H, s), 3.65 (1H, s), 3.37-3.30 (2H, m), 2.90 (2H, s), 2.85-2.75 (1H, m), 2.63-2.53 (1H, m), 1.35 (3H, d).	m/z: 392 (Ión molecular)	Ejemplo 282
283		N-[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil]oxan-4-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.08 (1H, s), 8.97 (1H, d), 8.55 (1H, d), 7.93-7.80 (2H, m), 7.68 (1H, d), 4.69 (1H, dd), 4.02 (2H, dd), 3.52-3.36 (3H, m), 2.33-2.19 (1H, m), 2.19-1.99 (3H, m), 1.83-1.64 (2H, m), 0.92 (3H, t).	m/z: 376 (Ión molecular)	Ejemplo 283

284		[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil](ciclopropilmetil)amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.19 (1H, s), 9.03 (1H, d), 8.70 (1H, d), 8.01 (1H, dd), 7.84 (1H, t), 7.67 (1H, d), 4.58 (1H, dd), 3.03 (1H, dd), 2.86 (1H, dd), 2.34-2.21 (1H, m), 2.15-2.04 (1H, m), 1.21-1.05 (1H, m), 0.92 (3H, t), 0.74 (2H, d), 0.49-0.34 (2H, m).	m/z: 346 (Ión molecular)	Preparado de acuerdo al Ejemplo 283 usando Ejemplo 2 and ciclopropano-carbaldehído
285		[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil](propan-2-il)amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.96 (1H, d), 8.90 (1H, dd), 8.43-8.33 (1H, m), 7.82 (1H, t), 7.73 (1H, dd), 7.66 (1H, d), 4.62 (1H, dd), 3.40-3.34 (1H, m), 2.28-2.14 (1H, m), 2.14-2.04 (1H, m), 1.43-1.20 (7H, m), 0.93 (3H, t).	m/z: 334 (Ión molecular)	Preparado de acuerdo al Ejemplo 283 usando el Ejemplo 2 y acetona
286		N-[(1S)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil]-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.91-8.81 (2H, m), 8.33-8.23 (1H, m), 7.66 (1H, dd), 7.60 (1H, t), 7.44 (1H, d), 6.74 (1H, s), 5.10 (1H, t), 4.28 (4H, d), 2.04-1.85 (2H, m), 1.01 (3H, t).(DMSO-d6)	m/z: 388 (Ión molecular)	Ejemplo 286

287		N-[(1S)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil]-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carboxamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.11 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.64 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.63 (1H, t), 7.46 (1H, d), 6.91 (1H, s), 5.14-5.04 (1H, m), 3.89 (2H, s), 3.37 (2H, s), 2.67-2.56 (2H, m), 2.00-1.84 (2H, m), 1.01 (3H, t).	m/z: 402 (Ión molecular)	Ejemplo 286 usando 1-(tert-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-3- ácido carboxílico
288		[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil](1H-imidazol-5-ilmetil)amina	HCl (1:2)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.26 (1H, s), 9.04 (2H, d), 8.78 (1H, d), 8.08-7.93 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.69 (1H, d), 4.71 (1H, dd), 4.55 (1H, d), 4.43 (1H, d), 2.43-2.33 (1H, m), 2.25-2.14 (1H, m), 1.01-0.89 (3H, m).	m/z: 373 (Ión molecular)	Ejemplo 283 usando 1-tritil-1H-imidazol-4-carboxaldehído desprotección como el Ejemplo 8
289		[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil](metil)amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.04 (1H, d), 8.95 (1H, dd), 8.48 (1H, dt), 7.83 (1H, ddd), 7.77 (1H, t), 7.66 (1H, dd), 4.50 (1H, dd), 2.72 (3H, s), 2.31-2.18 (1H, m), 2.14-2.00 (1H, m), 0.95 (3H, t).	m/z: 307 (Ión molecular)	Ejemplo 289
290		[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil](2-fluoroetil)amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.07 (1H, d), 8.96 (1H, dd), 8.52 (1H, dt), 7.90-7.76 (2H, m), 7.68 (1H, dd), 4.84-4.78 (1H, m), 4.73-4.68 (1H, m), 4.63 (1H, dd), 3.55-3.35 (2H, m), 2.35-2.21 (1H, m), 2.17-2.04 (1H, m), 0.94 (3H, t).	m/z: 339 (Ión molecular)	Como para el Ejemplo 289 usando ácido fluoroacético en paso 1.
291		N-[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil]-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.18 (1H, s), 9.04 (1H, s), 8.91-8.78 (1H, m), 8.72 (1H, d), 8.19-7.97 (1H, m), 7.66 (1H, t), 7.48 (1H, d), 6.77 (1H, s), 5.15-5.06 (1H, m), 4.30 (4H, d), 2.04-1.86 (2H, m), 1.01 (3H, t).	m/z: 388 (Ión molecular)	Ejemplo 286 usando el Ejemplo 2
292		(3R)-N-[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil]oxolan-3-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.93-8.78 (2H, m), 8.32-8.21 (1H, m), 7.77-7.58 (2H, m), 7.47 (1H, d), 3.98-3.80 (2H, m), 3.80-3.66 (2H, m), 3.62 (1H, dd), 3.28-3.15 (1H, m), 2.09-1.97 (1H, m), 1.97-1.82 (1H, m), 1.82-1.58 (2H, m), 0.86 (3H, t).	m/z: 363 (Ión molecular)	Como Ejemplo 283 usando 3-oxotetrahidro-furano después la separación de diastereoisómeros por HPLC preparativa

293		(3S)-N-[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil]oxolan-3-amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.93-8.79 (2H, m), 8.32-8.22 (1H, m), 7.75-7.60 (2H, m), 7.47 (1H, d), 4.00 (1H, dd), 3.97-3.84 (1H, m), 3.80-3.60 (2H, m), 3.43 (1H, dd), 3.26-3.14 (1H, m), 2.09-1.96 (1H, m), 1.96-1.78 (2H, m), 1.78-1.62 (1H, m), 0.87 (3H, t).	m/z: 363 (Ión molecular)	Como Ejemplo 283 usando 3-oxotetra-hidrofurano después de la separación de diastereoisómeros por HPLC preparativa
294		N-[(1S)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil]piperidina-3-carboxamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.08 (1H, d), 8.99 (1H, d), 8.76 (1H, d), 8.59 (1H, t), 8.00-7.89 (1H, m), 7.67-7.54 (1H, m), 7.46 (1H, d), 5.08-4.97 (1H, m), 3.30-3.16 (4H, m), 3.16-3.03 (1H, m), 2.94-2.83 (1H, m), 2.16-2.04 (1H, m), 2.02-1.70 (6H, m), 1.00 (3H, t).	m/z: 403 (Ión molecular)	Ejemplo 294
295		N-[(1S)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil]pirrolidina-3-carboxamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.10 (1H, s), 9.00 (1H, d), 8.80 (1H, d), 8.62 (1H, dd), 8.02-7.92 (1H, m), 7.67-7.55 (1H, m), 7.47 (1H, d), 5.08-4.91 (1H, m), 3.59-3.49 (1H, m), 3.49-3.34 (3H, m), 2.45-2.29 (1H, m), 2.25-2.13 (1H, m), 2.09-1.97 (1H, m), 1.97-1.80 (2H, m), 1.00 (3H, t).	m/z: 389 (Ión molecular)	Preparado de acuerdo al Ejemplo 294 usando Ejemplo 26 y 1-[(tert-butoxi)carbonil]-pirrolidina-3-ácido carboxílico
296		N-[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil]ciclopropanamina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.19 (1H, d), 9.03 (1H, dd), 8.70 (1H, dt), 8.02 (1H, dd), 7.84 (1H, t), 7.67 (1H, dd), 4.68 (1H, dd), 2.81-2.69 (1H, m), 2.36-2.21 (1H, m), 2.21-2.06 (1H, m), 1.04-0.75 (7H, m).	m/z: 333 (Ión molecular)	Ejemplo 296
297		3-amino-N-[(1S)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil]propanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.13 (1H, s), 9.02 (1H, dd), 8.70-8.61 (1H, m), 8.01 (1H, dd), 7.61 (1H, t), 7.47 (1H, d), 5.06 (1H, t), 3.19 (2H, t), 2.79-2.62 (2H, m), 1.94-1.79 (2H, m), 0.99 (3H, t).	m/z: 363 (Ión molecular)	Preparado de acuerdo al Ejemplo 294 usando Ejemplo 26 y 3-{[(tert-butoxi)carbonil]-amino} ácido propanóico
298		(3R)-3-amino-N-[(1S)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil]-4-metilpentanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.99 (1H, s), 8.94 (1H, d), 8.53-8.44 (1H, m), 7.85 (1H, dd), 7.60 (1H, t), 7.46 (1H, d), 5.05 (1H, t), 3.41-3.35 (1H, m), 2.76 (1H, dd), 2.51 (1H, dd), 2.00-1.79 (3H, m), 1.12-0.86 (9H, m).	m/z: 405 (Ión molecular)	Preparado de acuerdo al Ejemplo 294 usando el Ejemplo 26 y (3R)-3-{[(tert-butoxi)carbonil]-amino}-4-metil ácido pentanóico

299		[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil](1H-pirazol-4-ilmetil)amina	HCl (1:2)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.29 (1H, s), 9.08 (1H, d), 8.83 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.91-7.81 (3H, m), 7.69 (1H, d), 4.57 (1H, dd), 4.29 (1H, d), 4.22 (1H, d), 2.36-2.26 (1H, m), 2.15-2.01 (1H, m), 0.92 (3H, t).	m/z: 373 (Ión molecular)	Como Ejemplo 283 usando 1H-pirazol-4-carboxaldehído
300		[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil][(1R)-1-(1H-pirazol-4-il)etil]amina	HCl (1:2)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.89 (1H, d), 8.85 (1H, dd), 8.31-8.23 (1H, m), 7.75-7.63 (2H, m), 7.52-7.41 (3H, m), 3.79 (1H, dd), 3.61 (1H, q), 1.87-1.76 (1H, m), 1.70-1.59 (1H, m), 1.36 (3H, d), 0.79 (3H, t).	m/z: 387 (Ión molecular)	Como Ejemplo 283 usando 4-acetil pirazol después la separación de los diastereoisómeros por HPLC preparativa
301		[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil][(1S)-1-(1H-pirazol-4-il)etil]amina	HCl (1:2)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.92-8.80 (2H, m), 8.28-8.18 (1H, m), 7.74-7.61 (2H, m), 7.49 (2H, d), 7.41 (1H, d), 4.02 (1H, dd), 3.81 (1H, q), 2.00-1.87 (1H, m), 1.76-1.63 (1H, m), 1.37 (3H, d), 0.90-0.75 (3H, m).	m/z: 387 (Ión molecular)	Como Ejemplo 283 usando 4-acetil pirazol después de la separación de los diastereoisómeros por HPLC preparativa
302		1-[(1S)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil]guanidina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.94 (2H, dd), 8.51 (1H, d), 8.29-8.19 (1H, m), 7.75-7.55 (3H, m), 7.35 (3H, s), 4.91-4.79 (1H, m), 1.88-1.71 (2H, m), 0.93 (3H, t).		Ejemplo 302
303		3-amino-N-[(1S)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]-propanamida	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.24 (2H, d), 7.55 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.06 (1H, s), 5.05 (1H, t), 3.19 (2H, t), 2.79-2.62 (2H, m), 1.93-1.78 (2H, m), 0.98 (3H, t).	m/z: 379 (Ión molecular)	Como el Ejemplo 286 usando el Ejemplo 31y BOC-beta-ALA-OH
304		[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil][(1R)-1-(1H-imidazol-5-il)etil]amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.23 (1H, s), 9.08-8.98 (2H, m), 8.78-8.69 (1H, m), 8.04-7.85 (2H, m), 7.81 (1H, d), 7.68 (1H, d), 4.74 (1H, q), 4.54 (1H, dd), 2.37-2.24 (1H, m), 2.21-2.07 (1H, m), 1.85 (3H, d), 0.90 (3H, t).	m/z: 387 (Ión molecular)	Como el Ejemplo 283 usando 4-acetil imidazol después la separación de los diastereoisómeros por HPLC preparativa

305		[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil][(1S)-1-(1H-imidazol-5-il)etil]amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.22 (1H, s), 9.07-8.98 (2H, m), 8.78-8.69 (1H, m), 8.04-7.84 (3H, m), 7.66 (1H, d), 4.79 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 2.44-2.29 (1H, m), 2.27-2.09 (1H, m), 1.84 (3H, d), 0.92 (3H, t).	m/z: 387 (Ión molecular)	Como el Ejemplo 283 usando 4-acetil imidazol después de la separación de los diastereoisómeros por HPLC preparativa
306		[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(piridin-3-il)carbonil]fenil}propil][2-(1H-pirazol-1-il)etil]amina	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.99 (1H, d), 8.92 (1H, dd), 8.40 (1H, dt), 7.81-7.72 (2H, m), 7.70 (1H, d), 7.64 (1H, dd), 7.56 (1H, d), 6.35 (1H, t), 5.51 (1H, s), 4.60 (1H, dd), 4.52 (2H, t), 3.65-3.55 (1H, m), 3.55-3.47 (1H, m), 2.33-2.20 (1H, m), 2.20-2.02 (1H, m), 0.95 (3H, t).	m/z: 387 (Ión molecular)	Como para el Ejemplo 289 usando 1H-pirazol-1- ácido ilacético en paso 1.
307		5-({6-cloro-2-fluoro-3-[(1R)-1-(metilamino)propil]-fenil}carbonil)piridin-2-amina	Ninguno	1H NMR (400 MHz, DMSOcap): 8.13 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.61 (1H, t), 7.46 (1H, d), 7.32 (2H, s), 6.54 (1H, d), 3.68 (1H, t), 2.12 (3H, s), 1.79-1.62 (1H, m), 1.62-1.45 (1H, m), 0.78 (3H, t).	m/z: 322 (Aducto)	Ejemplo 307

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

EJEMPLO A

Ensayo de la Proteasa NS3

Las funciones de la proteasa NS3 del VHC se han estudiado ampliamente y se consideran como objetivos potenciales para la terapia antiviral: véase por ejemplo las muchas referencias mencionadas en la sección introductoria de esta solicitud. Por lo tanto, la actividad de los compuestos de la invención como agentes anti-VHC se evaluó usando una proteasa NS3 del VHC de longitud completa.

La actividad de la proteasa de la NS3/4a de

longitud completa se midió usando un ensayo basado en FRET utilizando un sustrato de péptido derivado del sitio de escisión NS4A/B (Anaspec) y marcado en un extremo con un quencher (QXL520) y en el otro con un fluoróforo (5-FAMsp). La NS3/4a (producido internamente por métodos de la literatura) se incubó con los compuestos de prueba y sustrato de péptido en 50 mM de Tris pH 8, 20 mM DTT, 1 % de CHAPS, 10 % de glicerol y 5 % de DMSO. La reacción se siguió mediante monitorización del cambio en la fluorescencia en un lector de placa de dispositivos moleculares Gemini durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las velocidades iniciales se calcularon a partir de las curvas de progreso utilizando SoftMax Pro (Dispositivos moleculares). Los valores de IC_{50} se calcularon a partir de curvas repetidas utilizando el *software* GraphPad Prism.

Los compuestos de los Ejemplos 1, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 15, 16, 18, 20, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 36, 37, 39, 40, 42, 43, 47, 49, 50, 52, 54, 56, 60 62, 65 a 69, 81-85, 87-93, 95-99, 101, 103, 104, 106, 108-110, 112-116, 119, 125, 126, 128, 132-134, 136, 138, 139, 141, 142, 145-147, 149-154, 157-159, 162, 167, 168, 171, 173, 176-183, 185-190, 192, 193, 200, 202-205, 207, 210, 212-213, 216, 220-222, 224-225, 227, 228, 230, 232, 234, 235, 237-239, 241-244, 247, 249-252, 255-256, 258, 259, 261, 263-

265, 267, 268, 270, 273-282, 286, 287, 294, 297, 298, 303 y 307 tienen todos los valores de IC_{50} de menos de 1 µM contra la actividad de la proteasa NS3/4a de longitud completa en el ensayo anterior mientras que los compuestos de los Ejemplos 2, 3, 5, 10, 14, 21, 22, 28, 34, 38, 41, 55, 57, 61, 86, 94, 102, 107, 111, 120, 122, 123, 124, 127, 130, 135, 140, 144, 155, 156, 160, 165, 170, 172, 175, 191, 196, 198, 201, 206, 208, 209, 211, 215, 218, 223, 226, 229, 231, 245, 246, 248, 253, 254, 257, 266, 269, 271 284, 285, 288, 289, 291, 302, 304 y 305 todos tienen valores de IC_{50} de 1 a 5 µM contra la actividad de la proteasa NS3/4a de longitud completa en el ensayo anterior. Los compuestos de los Ejemplos 12, 19, 25, 45, 46, 51, 100, 105, 118, 131 137, 143, 148, 161, 163, 166, 169, 174, 190, 195, 197, 214, 219, 222, 233, 236, 240, 272, 283, 290, 296, 300, 301 y 306 tienen valores de IC_{50} de menos de 30 µM o exhibe al menos 40 % a una concentración de 100 µM en contra de la actividad de la proteasa NS3/ 4a de longitud completa en el ensayo anterior.

Las actividades individuales de los compuestos de los Ejemplos se exponen en la columna titulada " Ensayo A" en la Tabla 3 a continuación.

Los resultados demuestran que los compuestos de la invención son buenos inhibidores de la actividad de la proteasa NS3/4a de longitud completa de VHC y, por tanto,

deben presentar una buena actividad antiviral.

Ejemplo B

Ensayo Replicón

Las actividades de los compuestos de la invención contra el VHC en un entorno celular se analizaron utilizando un ensayo de replicón como se describe a continuación.

Por lo tanto, las células Huh-7 células persistentemente infectadas con un constructo de ARN-VHC (*Bartenschlager, R. Hepatitis C replicons: potential role for drug development. Nature Rev. Drug Discov. 1, 911-916 (2002*)) que comprende: 5 ' y 3 ' regiones no traducidas (NTR); los genes no estructurales NS3 a NS5b; así como el gen de resistencia al fármaco G418, neomicina, (para la selección de células que llevan el ARN del replicón de VHC) fusionado con el gen reportero de luciferasa de luciérnaga (firefly) (pFKI3889luc-ubi-neo/NS3-3 '/ET) se utilizaron para determinar la célula basada en la actividad antiviral de los compuestos que utilizan la actividad de luciferasa como una lectura indirecta de carga de ARN del VHC. En este ensayo de 4 x 10^{-3} las células huh- 7 persistentemente infectadas con el constructo de replicón subgenómico VHC anterior se ha puestos en placa/pocillo en una placa de cultivo de tejido de 96 pocillos. Las células se dejan adherir durante la noche en medio DMEM suplementado con 10

% de FBS 1 % NEAA, y 250 µg/ml de gentamicina. El día siguiente el medio se reemplazó con 200 µl/pocillo de medio fresco como se describe anteriormente que carecen de gentamicina. Después se añadieron diluciones semilogarítmicas de compuestos en un medio para triplicar pocillos (no de borde) de las células cultivadas para dar una concentración final de DMSO 0.1 %. Las placas se incubaron a continuación a 37 ° C en una atmósfera de 5 % de CO2 y aire durante 72 hrs. Después de las 72 hrs de incubación, los valores de CC50 de los compuestos se determinaron mediante la adición de 20 µl de Alamar Blue ™ (Biosource International, Camarillo, CA, EE.UU.) a cada pocillo e incubando durante 6 hrs a 37 ° C en una atmósfera de 5 % de CO_2. La placa se leyó a 535 nm (excitación) y 590 nm (emisión) en un lector SpectraMax Gemini (Dispositivos moleculares) para determinar el número de células viables mediante la medición de la conversión de rezasurin (Alamar blue) a una resorufina en respuesta a la actividad mitocondrial. Con el fin de determinar el efecto antiviral de estos compuestos valores de EC_{50} se determinaron midiendo la actividad de luciferasa de las células. La solución de Alamar Blue se eliminó de los pocillos y se reemplazó con 100 µl/pocillo de medio junto con 100 µl/pocillo de un reactivo Bright-Glo y se incubó a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de la transferencia de 100

µl/pocillo a una placa de 96 pocillos de fondo blanco para leer en un luminómetro tal como se describe en el protocolo *Bright- Glo Luciferase Assay System* (promega). Las actividades de los compuestos de la invención en el ensayo anterior, tal como se define por el CC_{50} (50 % de dosis citotoxicidad) y los valores de EC_{50} (EC_{50} lectura de luciferasa), se exponen en la columna titulada " Ensayo B " en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3

Las actividades de los compuestos de los Ejemplos en el Ensayo de la Proteasa NS3 de HCV (Ejemplo A anterior) y el ensayo de replicón (Ejemplo B anterior)

Compuesto	Ensayo A IC_{50} (μM) o % de promedio de inhibición	Ensayo B EC_{50} CC_{50} /μM		Compuesto	Ensayo A IC_{50} (μM) o % de promedio de inhibición	Ensayo B EC_{50} CC_{50} /μM
Example 1	0.089			Example 2	1.4	
Example 3	1.3			Example 4	0.089	>10 >10
Example 5	55%@3uM			Example 6	80%@0.3uM	
Example 7	0.38			Example 8	0.19	
Example 9	0.076	>3 >3		Example 10	3.5	
Example 11	0.13	>3 >3		Example 12	47%@30uM	
Example 13	0.83			Example 14	2.5	
Example 15	0.84			Example 16	0.47	
Example 17	65%@100uM			Example 18	0.62	
Example 19	20			Example 20	0.82	
Example 21	1.0			Example 22	1.8	
Example 23	0.11			Example 24	0.075	
Example 25	59%@30uM			Example 26	0.63	
Example 27	0.22			Example 28	1.5	
Example 29	0.50			Example 30	0.21	
Example 31	0.18			Example 32	0.058	
Example 33	0.71			Example 34	55%@3uM	

Compuesto	Ensayo A IC_{50} (μM) o % de promedio de inhibición	Ensayo B EC_{50} CC_{50} /μM		Compuesto	Ensayo A IC_{50} (μM) o % de promedio de inhibición	Ensayo B EC_{50} CC_{50} /μM
Example 35	30%@10uM			Example 36	0.71	
Example 37	0.49			Example 38	3.6	
Example 39	0.73			Example 40	0.84	
Example 41	1.6	0.0090		Example 42	0.53	
Example 43	0.74			Example 44	30% @ 100μM	
Example 45	50% @ 10μM			Example 46	64% @ 10μM	
Example 47	0.18			-		
Example 49	0.15			Example 50	0.21	
Example 51	44%@3uM			Example 52	0.77	
-				Example 54	0.14	
Example 55	4.4			Example 56	0.60	
Example 57	4.6			Example 58	31%@10uM	
Example 59	-			Example 60	0.55	
Example 61	1.2			Example 62	0.32	
Example 63	-			Example 64	44%@0.1μM	
Example 65	0.16			Example 66	0.20	
Example 67	0.37			Example 68	0.21	
Example 69	0.052	0.033 >1		Example 70	-	
Example 71	-			Example 72	-	0.032
Example 73	-			Example 74	-	0.032

Compuesto	Ensayo A IC_{50} (µM) o % de promedio de inhibición	Ensayo B EC_{50} CC_{50} /µM		Compuesto	Ensayo A IC_{50} (µM) o % de promedio de inhibición	Ensayo B EC_{50} CC_{50} /µM
Example 75	-			Example 76	-	
Example 77	-			Example 78	-	
Example 79	-			Example 80	-	
Example 81	0.22	0.018 >3		Example 82	0.83	
Example 83	0.50			Example 84	0.057	0.006 >3
Example 85	0.061			Example 86	1.0	
Example 87	54%@0.01uM			Example 88	52%@0.01uM	0.045 >3
Example 89	54%@0.03uM			Example 90	0.13	0.38 >3
Example 91	0.066	0.0012 >10		Example 92	0.34	
Example 93	0.14	0.51 >3		Example 94	1.0	
Example 95	0.085	0.041 >3		Example 96	58%@0.3uM	
Example 97	0.047	0.019 >3		Example 98	0.60	
Example 99	0.25			Example 100	14	

Compuesto	Ensayo A IC_{50} (µM) o % de promedio de inhibición	Ensayo B EC_{50} CC_{50} /µM		Compuesto	Ensayo A IC_{50} (µM) o % de promedio de inhibición	Ensayo B EC_{50} CC_{50} /µM
Example 101	0.11	0.16 >3		Example 102	1.2	
Example 103	0.077	0.0058 >3		Example 104	0.24	0.39 >3
Example 105	57%@30uM			Example 106	0.11	0.057 >3
Example 107	1.1			Example 108	0.070	0.27 >3
Example 109	0.47			Example 110	0.17	0.51 >3
Example 111	3.1			Example 112	0.62	
Example 113	0.093	0.18 >3		Example 114	0.75	
Example 115	59%@0.1uM	0.0041 >3		Example 116	0.81	>3 >3
Example 117	16%@10uM			Example 118	41%@3uM	
Example 119	0.12	0.071 >3		Example 120	1.2	
Example 121	38%@0.03uM	0.0099 >3		Example 122	1.4	
Example 123	3.2			Example 124	1.0	
Example 125	0.29	0.079		Example 126	0.12	0.091

Compuesto	Ensayo A IC_{50} (µM) o % de promedio de inhibición	Ensayo B EC_{50} CC_{50} /µM		Compuesto	Ensayo A IC_{50} (µM) o % de promedio de inhibición	Ensayo B EC_{50} CC_{50} /µM
		>3				>3
Ejemplo 127	1.6	>10		Ejemplo 128	0.28	
Ejemplo 129	36%@0.03uM			Ejemplo 130	1.5	
Ejemplo 131	7.9			Ejemplo 132	0.14	0.025 >3
Ejemplo 133	0.12	>3 >3		Ejemplo 134	0.085	0.052 >3
Ejemplo 135	3.4			Ejemplo 136	0.83	
Ejemplo 137	60%@30uM			Ejemplo 138	0.31	
Ejemplo 139	0.33	0.42 >3		Ejemplo 140	3.9	
Ejemplo 141	0.47			Ejemplo 142	0.30	>3 >3
Ejemplo 143	59%@30uM			Ejemplo 144	1.2	>3 >3
Ejemplo 145	0.84	1.0 >10		Ejemplo 146	56%@0.3uM	
Ejemplo 147	0.39	2.1 >10		Ejemplo 148	43%@10uM	
Ejemplo 149	0.20	0.039 >10		Ejemplo 150	0.068	0.31 >10
Ejemplo 151	0.49			Ejemplo 152	0.051	0.066

Compuesto	Ensayo A IC_{50} (µM) o % de promedio de inhibición	Ensayo B EC_{50} CC_{50} /µM		Compuesto	Ensayo A IC_{50} (µM) o % de promedio de inhibición	Ensayo B EC_{50} CC_{50} /µM
						>10
Ejemplo 153	0.49			Ejemplo 154	0.20	0.037 >10
Ejemplo 155	1.0			Ejemplo 156	2.0	
Ejemplo 157	0.045	0.61 >10		Ejemplo 158	0.35	
Ejemplo 159	0.24	0.10 >10		Ejemplo 160	4.2	
Ejemplo 161	60%@10µM	>10		Ejemplo 162	0.59	>3 >3
Ejemplo 163	62%@10uM			Ejemplo 164	37%@10uM	
Ejemplo 165	1.4			Ejemplo 166	6.3	
Ejemplo 167	0.098	0.63 >3		Ejemplo 168	0.55	>3 >3
Ejemplo 169	53%@100uM			Ejemplo 170	55%@3uM	
Ejemplo 171	0.056	>3 >3		Ejemplo 172	1.6	
Ejemplo 173	0.13			Ejemplo 174	47%@30uM	
Ejemplo 175	1.1			Ejemplo 176	0.29	>3 >3
Ejemplo 177	0.18	>3 >3		Ejemplo 178	0.088	0.25 >3

Compuesto	Ensayo A IC_{50} (µM) o % de promedio de inhibición	Ensayo B EC_{50} CC_{50} /µM		Compuesto	Ensayo A IC_{50} (µM) o % de promedio de inhibición	Ensayo B EC_{50} CC_{50} /µM
Ejemplo 179	0.063	0.3 >3		Ejemplo 180	0.14	0.27 >3
Ejemplo 181	0.26			Ejemplo 182	0.038	
Ejemplo 183	0.50	2.2 >10		Ejemplo 184	22%@10uM	
Ejemplo 185	0.60			Ejemplo 186	0.11	
Ejemplo 187	0.66			Ejemplo 188	0.14	
Ejemplo 189	0.54			Ejemplo 190	0.37	
Ejemplo 191	1.1			Ejemplo 192	0.63	
Ejemplo 193	0.31			Ejemplo 194	28%@0.3uM	
Ejemplo 195	6.2			Ejemplo 196	2.3	
Ejemplo 197	45%@10uM			Ejemplo 198	2.4	
Ejemplo 199	32%@100uM			Ejemplo 200	0.078	
Ejemplo 201	3.0			Ejemplo 202	0.31	
Ejemplo 203	0.27			Ejemplo 204	0.17	
Ejemplo 205	0.19			Ejemplo 206	1.2	
Ejemplo 207	0.37			Ejemplo 208	3.1	
Ejemplo 209	2.7			Ejemplo 210	0.098	
Ejemplo 211	47%@1uM			Ejemplo 212	0.094	
Ejemplo 213	0.35			Ejemplo 214	51%@10uM	
Ejemplo 215	1.2			Ejemplo 216	0.48	

Compuesto	Ensayo A IC_{50} (µM) o % de promedio de inhibición	Ensayo B EC_{50} CC_{50} /µM		Compuesto	Ensayo A IC_{50} (µM) o % de promedio de inhibición	Ensayo B EC_{50} CC_{50} /µM
Ejemplo 217	38%@30uM			Ejemplo 218	42%@1uM	
Ejemplo 219	7.5			Ejemplo 220	0.26	
Ejemplo 221	0.36			Ejemplo 222	45%@0.03uM	
Ejemplo 223	3.1			Ejemplo 224	0.081	0.19 >3
Ejemplo 225	0.35	0.028 >3		Ejemplo 226	1.1	
Ejemplo 227	0.15	0.011 >3		Ejemplo 228	0.73	
Ejemplo 229	1.1	1.9 >3		Ejemplo 230	0.55	0.037 >3
Ejemplo 231	2.1			Ejemplo 232	0.99	
Ejemplo 233	40%@10µM			Ejemplo 234	0.14	0.0028 >1
Ejemplo 235	0.13	0.0088 >1		Ejemplo 236	56%@1µM	
Ejemplo 237	0.31	0.047 >1		Ejemplo 238	0.11	0.03 >1
Ejemplo 239	0.50	0.038 >1		Ejemplo 240	48%@0.03µM	
Ejemplo 241	0.036			Ejemplo 242	0.49	0.098 >1

Compuesto	Ensayo A IC_{50} (µM) o % de promedio de inhibición	Ensayo B EC_{50} CC_{50} /µM		Compuesto	Ensayo A IC_{50} (µM) o % de promedio de inhibición	Ensayo B EC_{50} CC_{50} /µM
Ejemplo 243	0.43			Ejemplo 244	0.38	
Ejemplo 245	3.4			Ejemplo 246	3.9	
Ejemplo 247	0.29	0.021 >1		Ejemplo 248	2.0	
Ejemplo 249	0.27	0.033 >1		Ejemplo 250	0.095	0.029 >1
Ejemplo 251	0.30	>1 >1		Ejemplo 252	0.18	0.13 >1
Ejemplo 253	1.4			Ejemplo 254	1.8	
Ejemplo 255	0.24	0.027 >1		Ejemplo 256	0.47	0.046 >1
Ejemplo 257	2.0			Ejemplo 258	0.28	0.02 >1
Ejemplo 259	0.11	0.021 >1		Ejemplo 260	39%@0.3µM	
Ejemplo 261	0.16	0.0091 >1		Ejemplo 262	32%@0.1µM	0.0085 >1
Ejemplo 263	0.11	0.004 79		Ejemplo 264	0.61	
Ejemplo 265	0.13	0.025 >3		Ejemplo 266	1.1	
Ejemplo 267	0.085	0.005		Ejemplo 268	0.19	0.016

Compuesto	Ensayo A IC_{50} (µM) o % de promedio de inhibición	Ensayo B EC_{50} CC_{50} /µM		Compuesto	Ensayo A IC_{50} (µM) o % de promedio de inhibición	Ensayo B EC_{50} CC_{50} /µM
		>3				
Ejemplo 269	1.1	0.07 >3		Ejemplo 270	0.18	0.006 >3
Ejemplo 271	1.1			Ejemplo 272	43%@3µM	
Ejemplo 273	0.14	0.027 >3		Ejemplo 274	0.56	
Ejemplo 275	0.13	0.0067 >3		Ejemplo 276	0.11	0.027 >3
Ejemplo 277	0.73			Ejemplo 278	0.50	0.027 >3
Ejemplo 279	0.39			Ejemplo 280	0.30	0.025 >3
Ejemplo 281	0.45			Ejemplo 282	65%@0.01 µM	3.2
Ejemplo 284	2.7			Ejemplo 285	2.0	
Ejemplo 286	0.13			Ejemplo 287	0.14	
Ejemplo 288	1.4			Ejemplo 289	2.4	
Ejemplo 290	14			Ejemplo 291	51%@3 µM	
Ejemplo 292	4%@10 µM			Ejemplo 293	11%@10 µM	
Ejemplo 294	0.41			Ejemplo 295	38%@3 µM	
Ejemplo 296	13			Ejemplo 297	0.15	
Ejemplo 298	0.064			Ejemplo 299	32%@10 µM	

Compuesto	Ensayo A IC_{50} (µM) o % de promedio de inhibición	Ensayo B EC_{50} CC_{50} /µM		Compuesto	Ensayo A IC_{50} (µM) o % de promedio de inhibición	Ensayo B EC_{50} CC_{50} /µM
Ejemplo 300	48%@30 µM			Ejemplo 301	65%@10 µM	
Ejemplo 302	1.3			Ejemplo 303	0.065	
Ejemplo 304	4.7			Ejemplo 305	1.1	
Ejemplo 306	59%@100 µM			Ejemplo 307	0.34	

EJEMPLO C

Las actividades biológicas de las combinaciones de los compuestos de la invención con otros agentes activos

El ensayo de replicón se describe en el Ejemplo B anterior se utilizó para determinar la reducción de la carga de ARN del VHC derivados del uso de las combinaciones de los compuestos de la invención con otros agentes activos. Los métodos usados difieren de los establecidos en el Ejemplo B sólo con respecto a las concentraciones de los compuestos probados, en donde los compuestos probados se combinaron en un conjunto de matriz de 8 x 8 usando concentraciones de 0, 0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, y 8,0 x la EC_{50} predeterminado de cada respectivo compuesto probado. Los EC_{50} del compuesto del Ejemplo 81, danoprevir y VX -222 se establecen como 20 nM, 30 nM, 1.0 nM y 3.0 nM, respectivamente, en línea con las observaciones anteriores.

Los valores de luminiscencia inferior, como una lectura de los niveles de ARN de replicón de HCV más bajos se observaron en una manera dependiente de la dosis para todos los inhibidores de VHC en combinación con APHIs probado aquí (Figura 1a-b). Los gráficos de sinergia generados a partir de esta información utilizando el modelo *Independence Bliss Model* también demostraron aditividad o sinergia de todas las combinaciones de los compuestos probados.

La existencia de un compuesto resistente a las cuasiespecies de replicón de HCV se analizó mediante ensayos de formación de colonias, donde la aparición de variantes resistentes de replicón de HCV resistente a los compuestos pueden permitir la producción de suficiente replicón de neomicina codificada para la supervivencia celular en un medio que contiene 1 mg/ml de geneticina (Life Technologies). 4.000 células portadoras de replicón se pusieron en placa/pocillo en placas de 12 pocillos, y se dejaron adherir durante la noche. El compuesto del Ejemplo 84 (EC_{50} = 6.0 nM) y, o bien telaprevir o VX-222 se combinaron en 4 x 3 conjuntos utilizando concentraciones de 0, 2.5, 5.0 y 10.0 x la EC_{50} predeterminada del compuesto del Ejemplo 84 y 0, 2.5 y 5.0 0 x la EC_{50} predeterminada del telaprevir o VX -222 al 0.1 % DMSO concentración final. El medio utilizado también contenía 1 mg/ml de geneticina. Las

placas se incubaron a continuación a 37 ° C en una atmósfera de 5 % de CO2 y aire durante 24 días el medio/solución del compuesto con 1 mg/ml de gentamicina fue sustituido dos veces cada 7 días, antes de la tinción de las colonias supervivientes con coomasie blue. La aparición de colonias resistentes a los compuestos fue prevenido por el compuesto del Ejemplo 84, pero fue eliminado de manera más eficiente con combinaciones del compuesto del Ejemplo 84 y telaprevir o VX-222.

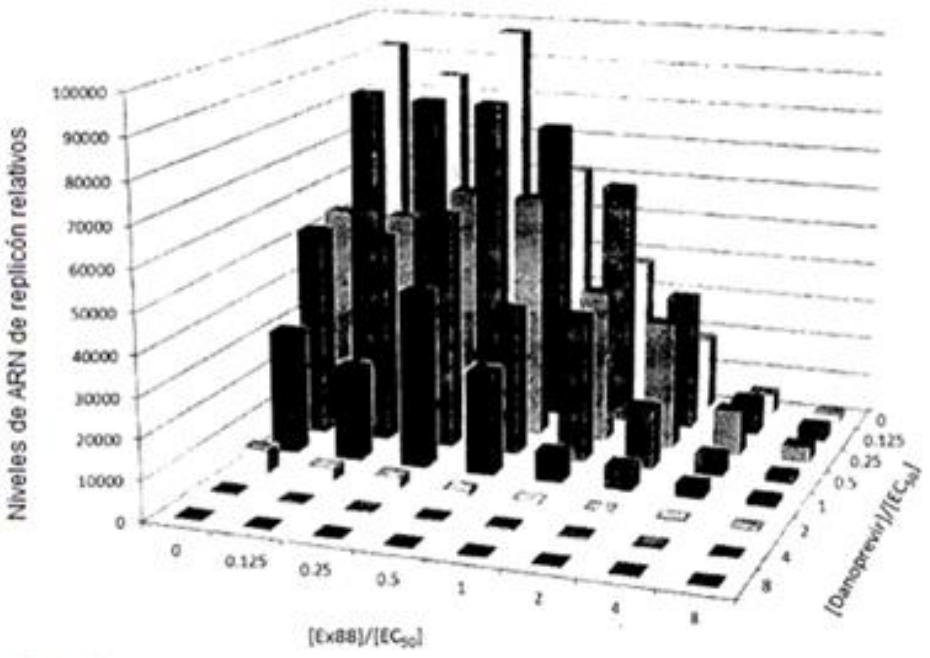


Figura 1a

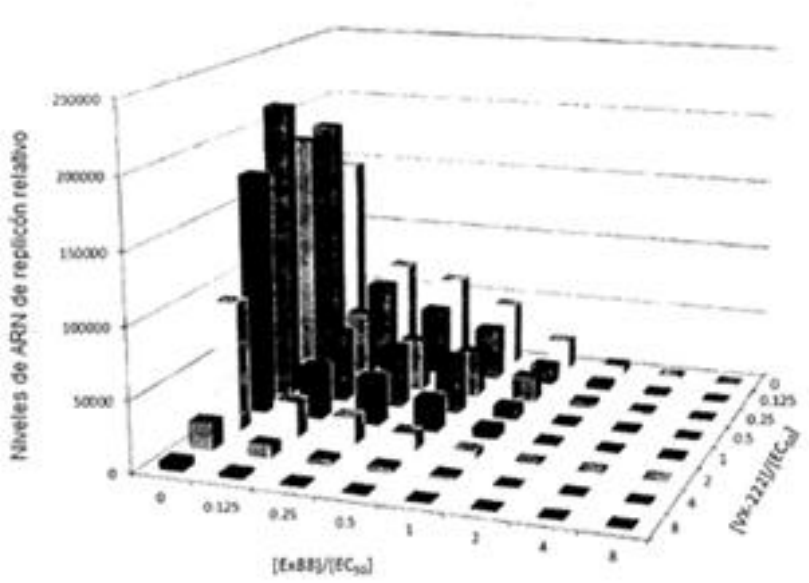


Figura 1b

EJEMPLO D

Ensayo de helicasa de VHC

Las funciones de VCH NS3 NTPasa/helicasa se han estudiado ampliamente y se consideran como posibles objetivos para la terapia antiviral: véase por ejemplo las muchas referencias que figuran en la sección introductoria de esta solicitud. Por lo tanto, la actividad de los compuestos de la invención como agentes anti-VHC se evaluó usando un ensayo de helicasa del VHC.

El ensayo de helicasa utilizado se basa en el método de Boguszewka-Chachulska, *(FEBS Letters 567 (2004)*

253-258). El ensayo utiliza un sustrato de ADN, con la etiqueta en el 5' extremo con Cy3 (Cy3-TAGTACCGCCACCCTCAGAACCTTTTTTTTTTTTT) hibridado a un oligo de ADN marcado en el 3' extremo con el Black Hole Quencher (GGTTCTGAGGGTGGCGGTACTA-BHQ -2). Cuando se separan las hebras etiquetadas, los aumentos de fluorescencia y la hebra libre de quencher se impide de la rehibridación por su unión a una hebra complementaria de captura (TAGTACCGCCACCCTCAGAACC). Cada pocillo contiene enzima 50 nM NS3 del VHC, 0.25 nM de fluorescencia enfriadora de los oligos del ADN hibridados con quench de fluorescencia, hebra de captura de 3.125uM, 2 mM ATP en un tampón que contiene 30 mM de Tris, pH 7.5, 10 mM de MnCl2, 0.1 % de Tween 20, 5 % de glicerol, 0.05 % de azida de sodio. La fluorescencia se controla continuamente a 580 nm después de la excitación a 550 nm.

Ensayos de formación de complejos funcionales entre los sustratos dúplex de ARN y proteasa-helicasa de longitud completa también se pueden realizar por el método descrito por Ding et al. (*Ding, SC, et al. (2011) J. Virol. 85 (9), desde 4.343 hasta 4.353*).

EJEMPLO E

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

(i) La formulación de la tableta

Una composición de tableta que contiene un compuesto de la fórmula (0) se prepara mezclando 50 mg del compuesto con 197 mg de lactosa (BP) como diluyente, y 3 mg de estearato de magnesio como lubricante y la compresión para formar una tableta de una manera conocida.

(ii) Formulación de la cápsula

Una formulación de cápsula se prepara mezclando 100 mg de un compuesto de la fórmula (0) con 100 mg de lactosa y opcionalmente 1% del peso de estereato de magnesio y rellenando la mezcla resultante en cápsulas de gelatina dura opacas estándar.

(iii) Formulación inyectable I

Una composición parenteral para la administración por inyección se puede preparar disolviendo un compuesto de la fórmula (0) (por ejemplo, en una forma de sal) en agua que contiene 10 % de glicol de propileno para dar una concentración de un compuesto activo de 1.5 % en peso. La solución se esteriliza después por filtración, se envasa en una ampolla y se sella.

(iv) Formulación inyectable II

Una composición parenteral para inyección se

prepara disolviendo en agua un compuesto de la fórmula (0) (por ejemplo, en forma de sal) (2 mg/ml) y manitol (50 mg/ml), estéril filtrando la solución y llenado en sellables de 1 ml viales o ampollas.

(v) Formulación inyectable III

Una formulación para la administración i.v. por medio de una inyección o infusión se puede preparar disolviendo el compuesto de la fórmula (0) (por ejemplo, en una forma de sal) en agua a 20 mg/ml. El vial se sella y se esteriliza en autoclave.

(vi) Formulación inyectable IV

Una formulación para la administración i.v. por medio de una inyección o infusión se puede preparar disolviendo el compuesto de la fórmula (0) (por ejemplo, en una forma de sal) en agua que contiene un tampón (por ejemplo, 0.2 M de acetato de pH 4.6) a 20mg/ml. El vial se sella y se esteriliza en autoclave.

(vii) La formulación de inyección subcutánea

Una composición para la administración subcutánea se prepara mediante la mezcla de un compuesto de la fórmula (0) con aceite de maíz de grado farmacéutico para dar una concentración de 5 mg/ml. La composición se esteriliza y se

envasa en un recipiente adecuado.

(viii) Formulación liofilizada

Las alícuotas de compuesto formulado de la fórmula (0) se colocan en viales de 50 ml y liofilizada. Durante la liofilización, las composiciones se congelan usando un protocolo de congelación de un solo paso a (-45 ° C). La temperatura se eleva a -10 ° C para la hibridación, entonces se baja a la congelación a -45 ° C, seguido de secado primario a +25 ° C durante aproximadamente 3400 minutos, seguido de un secado secundario con el aumento de pasos si la temperatura a 50 ° C. La presión durante el secado primario y secundario se fija en 10664000 milipascales.

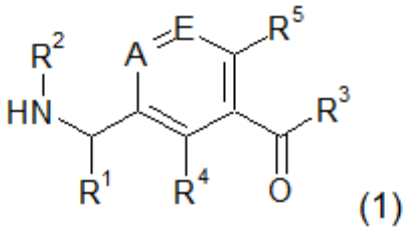
Equivalentes

Los ejemplos anteriores se presentan con el propósito de ilustrar la invención y no deben interpretarse como la imposición de cualquier limitación en el alcance de la invención. Será fácilmente evidente que numerosas modificaciones y alteraciones pueden ser hechas a las modalidades específicas de la invención descrita anteriormente e ilustrada en los ejemplos sin apartarse de los principios subyacentes de la invención. Todas estas

modificaciones y alteraciones están destinadas a ser aceptadas por esta solicitud.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (1)



(1)

o una sal, N-óxido, tautómero o estereoisómero del mismo, en donde:

A es CH o nitrógeno;

E es CH o nitrógeno;

R^1 se selecciona de;

- Un grupo hidrocarbono acíclico C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^6, en donde un átomo de carbono del grupo hidrocarbono acíclico C_{1-8} puede estar opcionalmente reemplazado por un heteroátomo o grupo seleccionado de O, S, NR^c, S (O) y SO_2, o dos átomos de carbono adyacentes del grupo hidrocarbono acíclico C_{1-8} opcionalmente pueden ser sustituidos por un grupo seleccionado de $CONR^c$, NR^cCO, NR^cSO_2 y SO_2NR^c siempre que en cada caso al menos un átomo de carbono del

grupo hidrocarbono acíclico C_{1-8} permanece; y

- un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales 0, 1, 2, 3 ó 4 son heteroátomos miembros del anillo seleccionados entre O, N y S, el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7a};

R^2 se selecciona de hidrógeno y un grupo X-R^8;

X es un grupo C_{1-8} alcanodiilo, en donde un átomo de carbono del grupo alcanediilo C_{1-8} puede estar opcionalmente unido a -CH_2-CH_2-fracción para formar un grupo ciclopropano- 1,1-diilo o dos átomos de carbono adyacentes del grupo alcanediilo C_{1-8} opcionalmente puede estar opcionalmente unido a una fracción -$(CH_2)_n$, donde n es de 1 a 5, para formar un grupo C_{3-7}-cicloalcano -1,2-diilo;

R^3 es un anillo monocíclico o bicíclico carbocíclico o heterocíclico de 3-a 10- miembros, que contiene 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos miembros del anillo seleccionados de N, O y S, y está siendo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13};

R^4 se selecciona de hidrógeno y un sustituyente R^{4a};

R^{4a} se selecciona de halógeno; ciano; C_{1-4}

alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; hidroxi-C_{1-4} alquilo; y C_{1-2} alcoxi-C_{1-4} alquilo;

R^5 se selecciona de hidrógeno y un sustituyente R^{5a};

R^{5a} se selecciona de C_{1-2} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; C_{1-3} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; halógeno; ciclopropilo; y ciano;

R^6 se selecciona de hidroxi; flúor; carbamoil; mono-o di-C_{1-4}alquilocarbamoil; nitro; amino; mono-o di-C_{1-4} alquilamino; un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales 0, 1 ó 2 son heteroátomos miembros del anillo seleccionados de O, N y S, el grupo carbocíclico o heterocíclico está siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7b};

R^{7a} y R^{7b} son cada uno seleccionado independientemente de (=O); (=S); amino; halógeno; ciano; hidroxi; C_{1-4} alquilo; hidroxi-C_{1-4} alquilo; amino-C_{1-4} alquilo; mono-y di-C_{1-4} alquilamino -C_{1-4} alquilo;

R^8 se selecciona de un grupo hidroxi y C

(=O) $NR^{10}R^{11}$; siempre y cuando R^8 es hidroxi, hay al menos dos átomos de carbono en línea entre el grupo hidroxi y el átomo de nitrógeno al cual X está unido;

R^{10} se selecciona de hidrógeno y C_{1-4} alquilo;

R^{11} se selecciona de hidrógeno; amino-C_{2-4} alquilo e hidroxi-C_{2-4} alquilo;

R^{13} se selecciona de halógeno; ciano; (=O); (=S); nitro; CH = NOH; y un grupo R^a-R^b;

R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO^2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2;

R^b es hidrógeno; un grupo cíclico R^d; o un grupo hidrocarbono acíclico C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono-o di-C_{1-4} alquilamino, y un grupo cíclico R^d; en donde uno o dos, pero no todos de los átomos de carbono del grupo hidrocarbono acíclico C_{1-8} puede estar opcionalmente reemplazado por O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c o NR^cSO_2;

el grupo cíclico R^d es un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico que tiene un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales 0, 1, 2 ó 3 son heteroátomos miembros del anillo seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos, el grupo carbocíclico o heterocíclico siendo opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{14};

R^{14} se selecciona de oxo; halógeno; ciano; y R^a- R^e;

R^e es hidrógeno o un grupo hidrocarbono acíclico C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fenil; hidroxi; oxo; halógeno; ciano; carboxi; amino; mono-o di-C_{1-4} alquilamino; en donde uno o dos, pero no todos de los átomos del grupo hidrocarbono acíclico C_{1-8} puede estar reemplazado opcionalmente por O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c o NR^cSO_2;

X^1 es O o NR^c;

X^2 es = O o = NR^c; y

R^c es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

pero excluyendo los compuestos 1-(3-benzoilfenil)-etilamina y 1-(3 -furan- 2-oilcarbonilfenil)-etilamina.

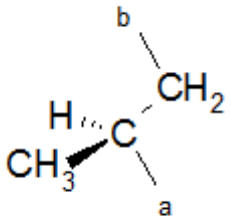
2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque A es CH y E es CH.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizada porque R^2 es X-R^8.

4. Un compuesto de conformidad con la

reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque R^2 es hidrógeno.

5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque X es un grupo de AA:



AA

donde "b" es el punto de unión a R^8 y "a" es el punto de unión del átomo de nitrógeno bencílico.

6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3 y 5, caracterizadas porque R^8 es $C(=O)NH_2$.

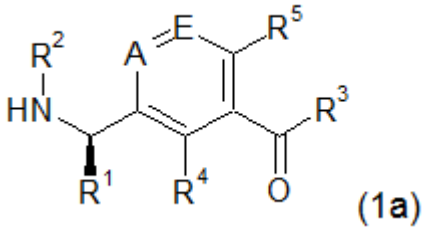
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizadas porque R^1 es etil o ciclopropil.

8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque R^3 se selecciona de fenil y piridil cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13}.

9. Un compuesto de conformidad con

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque R^{13} es amino.

10. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que tienen la forma isomérica (1a):



(1a)

o una sal, N-óxido o un tautómero del mismo, en donde:

A es CH;

E es CH;

R^1 es etil o ciclopropil;

R^2 es X-R^8; en donde X es -*$CH(CH_3)CH_2$- y el asterisco denota un centro quiral el cual está en la *S*-configuración;

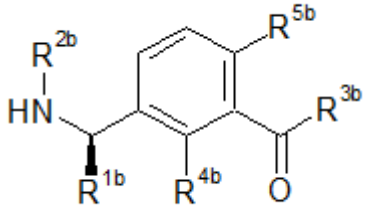
R^8 es $C(=O)NR^{10}R^{11}$ donde R^{10} y R^{11} son ambos hidrógeno;

R^4 es flúor;

R^5 es cloro; y

R^3 es piridil sustituido con un sustituyente el cual es un grupo NH_2

11. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (7):



(7)

o una sal, N-óxido, tautómero o esteroisómero del mismo, en donde:

R^{1b} se selecciona de C_{1-4} alquilo, alilo y ciclopropilo;

R^{2b} se selecciona de hidrógeno y un grupo de X^b-R^{8b}:

X^b es un grupo C_{1-5} alcanediilo en donde un átomo de carbono de un grupo C_{1-4} alcanediilo puede opcionalmente ser unido a una fracción $-CH_2-CH_2-$ ciclopropano-1,1diilo para formar un grupo o dos átomos de carbono adyacentes del grupo C_{1-4} alcanediilo que puede estar opcionalmente unido a una fracción $-CH_2-CH_2-CH_2-$ para formar un grupo ciclopentano-1,2-diilo;

R^{3b} es un anillo carbocíclico o heterocíclico seleccionado de fenil, piridil, 1-oxipiridil, piridonil, pirazinil, pirimidil, pirazolil, isotiazolil, tiazolil, isoxazolil, pirido-oxazinonil y dihidrobenzoxazinil, cada uno siendo opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes R^{13b};

R^{4b} es halógeno;

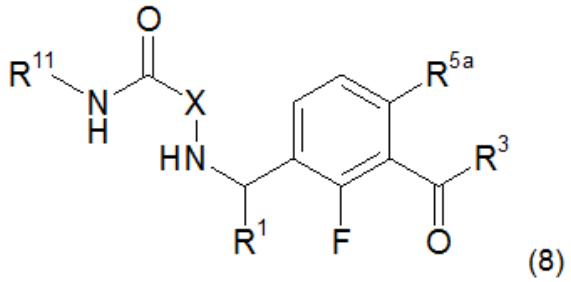
R^{5b} se selecciona de halógeno; hidroxi; C_{1-2} alquilo; C_{1-2} alcoxi; difluorometoxi; trifluorometoxi;

R^{8b} se selecciona de hidroxi y $C(=O)NHR^{11b}$; siempre y cuando que cuando R^{8b} es hidroxi, hay al menos dos átomos de carbón en la línea entre el grupo hidroxi y el átomo de nitrógeno al cual X^b está unido

R^{11b} se selecciona de hidrógeno y amino-C_{2-4} alquilo; y

R^{13b} se selecciona de halógeno, ciano, hidroxi, C_{1-4} alquilo, oxo, C_{1-4}alcoxi, hidroxi-C_{1-4} alquilo, C_{1-4}aciloxi-C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilsulfanil, amino, mono-C_{1-4} alquilamino, di-C_{1-4} alquilamino, pirazolil, C_{1-4} alcoxicarbonilpirazolil, hidroxi-C_{1-4} alquil-pirazolil, carboxi y, carbamoil.

12. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (8):



(8)

o una sal, N-óxido, tautómero o

esteroisómero del mismo,

en donde:

R^{11} se selecciona de hidrógeno, amino-C_{2-4}alquilo e hidroxi-C_{2-4}alquilo;

X se selecciona de $-(CH_2)_{p-}$, $(CH_2)_q$-CH(Alq)-$(CH_2)_r$-, -CH(Alq)-W-, $-(CH_2)_r$-$C(CH_3)_2$-$(CH_2)_r$-y $-(CH_2)_t$-W-$(CH_2)_u$-, donde W es un ciclopropano-1,1-grupo diilo o ciclopentano-1,2-grupo diilo; cada Alq es seleccionado independientemente de metil, etil e isopropil; p es 1, 2 ó 3; q es 0 ó 1; t es 0 ó 1 y u es 0 ó 1; siempre y cuando que el número total de átomos de carbono dentro de X, excluyendo dos de los átomos de carbono de cualquier ciclopropano-1,1-grupo diilo o ciclopentano-1,2-grupo diilo presente, que no exceda de 8;

R^1 se selecciona de etil, propil, ciclopropil, ciclopropilmetil y prop-2-en-1-il;

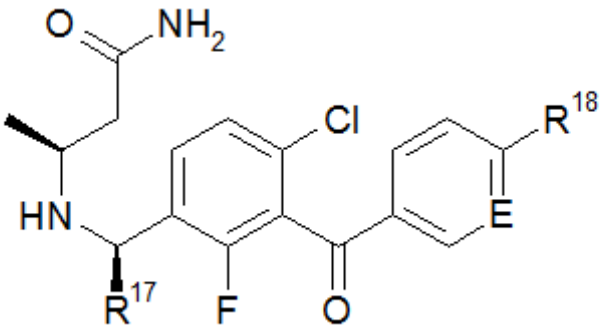
R^5a se selecciona de flúor, cloro, metil y metoxi;

R^3 se selecciona de fenil, piridil, pirazinil, pirimidinil, isoxazolil, isotiazolil, pirazolil, 3,4-dihidro-pirido-oxazina y 3,4-dihidrobenzoxazina, cada uno siendo no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R^{13}; y

R^{13} se selecciona de halógeno, ciano, hidroxi, C_{1-4} alquilo, hidroxi-C_{1-4} alquilo, amino,

mono-C_{1-4} alquilamino, oxo, óxido, pirazolil, hidroxi-C_{1-4} alquilo-pirazolil, carboxi y carbamoil.

13. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (9):



(9)

o una sal, N-óxido, tautómero o estereoisómero del mismo,

en donde R^{17} se seleccionad e etil y ciclopropil; R^{18} se selecciona de amino e hidroximetil; E es N o C-R^{19}; y R^{19} se selecciona de hidrógeno, metil y cloro.

14. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 el cual se selecciona de:

(3S)-3-{[(1R)-1-(3-benzoil-4-cloro-2-fluorofenil)propil]amino}butanamida;

(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}propil]-amino}butanamida;

(3S)-3-{[(R)-{3-[(6-aminopiridin-3-il)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}(ciclopropil)-

metil]amino}butanamida;

(3*S*)-3-{[(*R*)-{3-[(4-amino-3-clorofenil)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}-(ciclopropil)metil]-amino}butanamida; y

(3*S*)-3-{[(*R*)-{3-[(4-amino-3-metilfenil)carbonil]-4-cloro-2-fluorofenil}-(ciclopropil)metil]-amino}butanamida; y

y sales de los mismos.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un excipiente aceptable farmacéuticamente.

16. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso en medicina; por ejemplo para uso en la profilaxis o tratamiento de las infecciones del virus de la hepatitis C (VHC).

17. Una combinación de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un agente adicional del virus de la hepatitis C.

18.Una combinación de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 con al menos un (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, o más preferiblemente 2 a 3) diferente agente terapéutico seleccionado de (a) interferones; (b) ribavirin y

análogos del mismo; (c) otros inhibidores de la proteasa NS3 del VHC; (d) inhibidores de alfa-glucosidasa 1; (e) hepatoprotectores; (f) polimerasa NS5B del VHC de los inhibidores de nucleósido o nucleótido; (g)polimerasa NS5B del VHC de los inhibidores no nucleósido; (h) inhibidores de NS5A de VHC; (i) agonistas TLR-7; (j) inhibidores de la ciclofilina; (k) inhibidores IRES de VHC; (l) potenciadores farmacocinéticos; (m) inmunoglobulinas; (n) inmunomoduladores; (o) agentes antiinflamatorios; (p) antibióticos; (q) inhibidores de la helicasa NS3 del VHC; (r) antagonistas NS4a del VHC; (s) inhibidores que unen NS4b del VHC; (t) inhibidores de p7 del VHC; (u) inhibidores del núcleo del VHC; y (v) inhibidores de entrada del VHC; (w) inhibidores de diacilglicerol aciltransferasa de tipo 1 (DGAT-1).

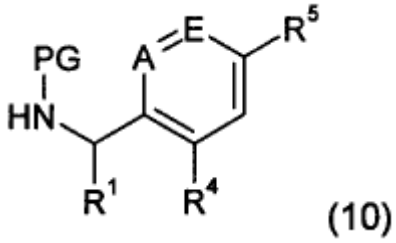
19. Una combinación de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 con un fármaco anticancerígeno efectivo en el tratamiento del carcinoma hepatocelular.

20. Una invención como se define en cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329, 2.1 a 2.3, 3.1 a 3.26 y 4.1 en el presente documento.

21. Un método para la preparación de un compuesto de la fórmula (1) como se define en

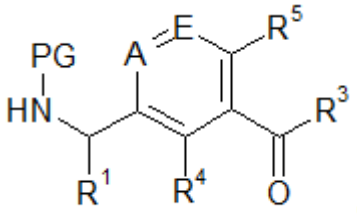
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y 20, el cual el método comprende:

a) cuando se requiere preparar un compuesto de la fórmula (1) en donde R^2 es hidrógeno, la reacción de un compuesto de la fórmula (10):



(10)

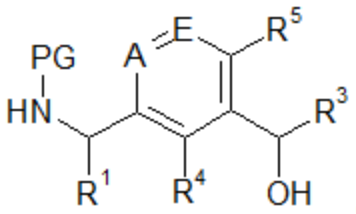
donde PG es un grupo protector tal como un grupo tert-butiloxicarbonil (Boc), con un reactivo básico tal como un litio alcalino (por ejemplo, butil litio), seguido por una reacción con un compuesto de la fórmula R^3-C(=O)-LG, donde LG es un grupo saliente tal como un grupo metoxi o etoxi o cloruro (es decir, cloruro de ácido), para dar un compuesto de la fórmula: (11):



(11)

y por lo tanto quitando el grupo protector PG; o

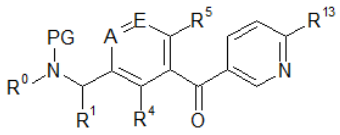
(b) cuando se requiere preparar un compuesto de la fórmula (1) en donde R^2 es hidrógeno, la oxidación de un compuesto de la fórmula (30):



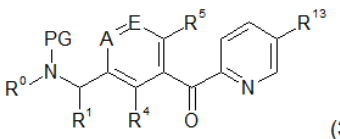
(30)

con un agente oxidante adecuado tal como dióxido de manganeso o periodinano Dess-Martin, y a partir de ahí quitando el grupo protector PG; o

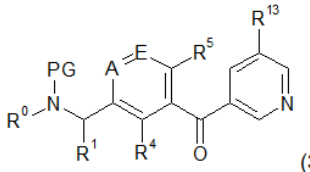
(c) cuando se requiere preparar un compuesto de la fórmula (1) en donde R^3 es una aminopiridina o aminopirazina, la reacción de un compuesto de la fórmula (1) en donde R^3 es una aminopiridina o aminopirazina, la reacción de un compuesto de la fórmula (31), (32), (33), (34) o (35):



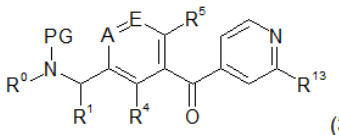
(31)



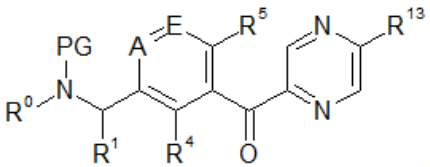
(32)



(33)



(34)



(35)

en donde R^0 es hidrógeno y R^{13} es bromuro o cloro, con amoníaco para dar el compuesto correspondiente en donde R^{13} es amino; o

(d) cuando se requiere preparar un compuesto de la fórmula (1) en donde R^2 es $X\text{-}R^8$, la reacción de un compuesto de la fórmula (1) en donde R^2 es hidrógeno con un agente de la fórmula $LG^1\text{-}X\text{-}R^8$, donde LG^1 es un grupo saliente, normalmente en la presencia de una base; o

(e) cuando se requiere preparar un compuesto de la fórmula (1) en donde R^2 es $X\text{-}R^8$, la reacción de un compuesto de la fórmula (1) en donde R^2 es hidrógeno con un aldehído o cetona $X''\text{-}C(=O)\text{-}X'\text{-}R^8$ donde X" y X' son residuos del grupo X; en la presencia de un agente reductor; o

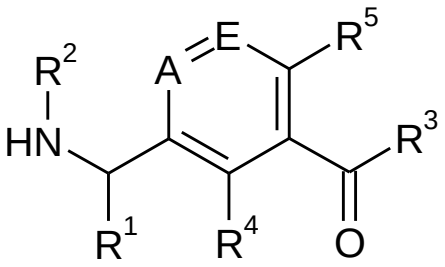
(f) cuando se requiere preparar un compuesto de la fórmula (1) en donde R^8 es $C(=O)NR^{10}R^{11}$, la reacción de un compuesto de la fórmula (1) en donde R^2 es hidrógeno con un compuesto $X'''\text{-}C(=O)NR^{10}R^{11}$ o $X'''\text{-}C(=O)M^a$ en donde M^a es un grupo amino enmascarado o un grupo amino precursor y X''' contiene un doble enlace conjugado con el grupo carbonil de $C(=O)NR^{10}R^{11}$; o

(g) cuando se requiere prepara un compuesto

de la fórmula (1) en donde R^2 es $X-R^8$ y R^8 es $C(=O)NR^{10}R^{11}$, la reacción de un compuesto precursor que contienen un grupo $X-R^{8}prec$ en donde R8prec es un grupo precursor de $C(=O)NR^{10}R^{11}$ (tal como un grupo de ácido carboxílico, o un grupo ciano o un grupo éster) con un reactivo adecuado para convertir R^{8prec} en un grupo $C(=O)NR^{10}R^{11}$; y a partir de ahí quitando cualquier grupo protector PG que siga presente; y

(h) opcionalmente convirtiendo un compuesto de la fórmula (1) a otro compuesto de la fórmula (1).

RESUMEN



(1)

La invención proporciona compuestos que son útiles en el tratamiento de infecciones por virus de la hepatitis C (HCV). Los compuestos tienen la fórmula (1): o una sal, N-óxido, tautómero o estereoisómero de estos, caracterizado porque A es CH o N; E es CH o N; R^1 se selecciona entre: un grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido caracterizado porque un átomo de carbono del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico puede ser opcionalmente reemplazado por O, S, NRC, S(O) o SO_2, o dos átomos adyacentes de carbono del grupo hidrocarburo acíclico d-β pueden ser opcionalmente reemplazados por $CONR^c$, NR^cCO, NR^cSO_2 o SO_2NR^c siempre y cuando en cada caso por lo menos un átomo de carbono del grupo hidrocarburo C_{1-8} acíclico permanezca; y un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 7 miembros del anillo, de los cuales 0, 1, 2, 3 o 4 son miembros del anillo del heteroátomo de O, N y S; R^2 es

hidrógeno o X-R^8; X es un grupo alcanediil C_{1-8} caracterizado porque un átomo de carbono del grupo alcanediil C_{1-8} puede enlazarse opcionalmente a una porción $-CH_2-CH_2-$ para formar un grupo ciclopropano-1,1-diil o dos átomos de carbono adyacentes del grupo alcanediil C_{1-8} pueden enlazarse a la porción $-(CH_2)_n$, donde n es 1 a 5, para formar un grupo C_{3-7}-cicloalcano-1,2-diil; R^3 es un anillo heterocíclico o carbocíclico bicíclico o monocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 10 miembros que contiene 0-3 miembros de anillo del heteroátomo seleccionados entre N, O y S; R^4 es hidrógeno o R^{43} caracterizado porque R^{43} es halógeno; ciano; C_{1-4} alquilo; fluoro-1.4 alquilo; C_{1-4} alcoxi; fluoro-C_{1-4} alcoxi; hidroxi-C_{1-4} alquilo; o C_{1-2} alcoxi-C_{1-4} alquilo; R^5 es hidrógeno o R^{53} caracterizado porque R^{53} se selecciona entre C_{1-2} alquilo opcionalmente sustituido con flúor; C_{1-3} alcoxi opcionalmente sustituido con flúor; halógeno; ciclopropil; y ciano; R^8 es hidroxi o $C(=O)NR^{10}R^{11}$; siempre que cuando R^8 sea hidroxi, existan por lo menos dos átomos de carbono en línea entre el grupo hidroxi y el átomo de nitrógeno al cual se adhiere X; R^{10} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo; y R^{11} es hidrógeno; amino-C_{2-4} alquilo o hidroxi-C_{2-4} alquilo; pero excluyendo los compuestos 1-(3-benzoilfenil)-etilamina y 1-(3-furan-2-oilcarbonilfenil)-etilamina.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
10 May 2013 (10.05.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/064543 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 213/50 (2006.01) *C07D 213/89* (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01) *C07D 231/12* (2006.01)
C07D 213/65 (2006.01) *C07D 239/26* (2006.01)
C07D 213/73 (2006.01) *C07D 239/38* (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01) *C07D 241/20* (2006.01)
C07D 213/79 (2006.01) *C07D 261/08* (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01) *C07D 277/28* (2006.01)
C07D 213/84 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2012/071573

(22) International Filing Date:
31 October 2012 (31.10.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

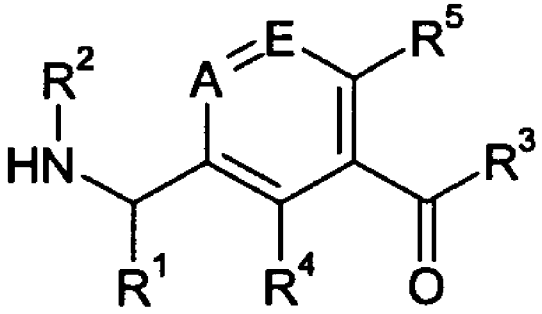
1118874.5	1 November 2011 (01.11.2011)	GB
1118875.2	1 November 2011 (01.11.2011)	GB
61/554,237	1 November 2011 (01.11.2011)	US
61/554,421	1 November 2011 (01.11.2011)	US
61/625,925	18 April 2012 (18.04.2012)	US

(71) Applicant: **ASTEX THERAPEUTICS LIMITED** [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB).

(72) Inventors: **WOODHEAD, Andrew James**; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB). **HAMLETT, Christopher Charles Frederick Hamlett**; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB). **BESONG, Gilbert Ebai**; Maler-Ernst-Strasse 27, 67098 Bad Duerkheim (DE). **CHESSARI, Gianni**; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB). **CARR, Maria Grazia**; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB). **MILLEMAGGI, Alessia**; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB). **NORTON, David**; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB). **SAALAU-BETHELL, Susanne Maria**; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB). **WILLEMS, Hendrika Maria Gerarda**; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB). **THOMPSON, Neil Thomas**; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA

[Continued on next page]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOUNDS



(1)

(57) Abstract: The invention provides compounds that are useful in the treatment of hepatitis C virus (HCV) infections. The compounds have the formula (1): or a salt, N-oxide, tautomer or stereoisomer thereof, wherein A is CH or N; E is CH or N; R^1 is selected from: an optionally substituted acyclic C_{1-8} hydrocarbon group wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by O, S, NRC, S(O) or SO_2, or two adjacent carbon atoms of the acyclic d-β hydrocarbon group may optionally be replaced by $CONR^c$, NR^cCO, NR^cSO_2 or SO_2NR^c provided that in each case at least one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group remains; and an optionally substituted monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1, 2, 3 or 4 are heteroatom ring members selected from O, N and S; R^2 is hydrogen or X-R^8; X is a C_{1-8} alkanediyl group wherein one carbon atom of the C_{1-8} alkanediyl group may optionally be bonded to a $-CH_2-CH_2-$ moiety to form a cyclopropane-1,1-diyl group or two adjacent carbon atoms of the C_{1-8} alkanediyl group may optionally be bonded to a $-(CH_2)_n$ moiety, where n is 1 to 5, to form a C_{3-7}-cycloalkane-1,2-diyl group; R^3 is an optionally substituted 3- to 10-membered monocyclic or bicyclic carbocyclic or heterocyclic ring containing 0-3 heteroatom ring members selected from N, O and S; R^4 is hydrogen or R^{43} wherein R^{43} is halogen; cyano; C_{1-4} alkyl; fluoro-1.4 alkyl; C_{1-4} alkoxy; fluoro-C_{1-4} alkoxy; hydroxy-C_{1-4} alkyl; or C_{1-2} alkoxy-C_{1-4} alkyl; R^5 is hydrogen or R^{53} wherein R^{53} is selected from C_{1-2} alkyl optionally substituted with fluorine; C_{1-3} alkoxy optionally substituted with fluorine; halogen; cyclopropyl; and cyano; R^8 is hydroxy or $C(=O)NR^{10}R^{11}$; provided that when R8 is hydroxy, there are at least two carbon atoms in line between the hydroxy group and the nitrogen atom to which X is attached; R^{10} is hydrogen or C_{1-4} alkyl; and R^{11} is hydrogen; amino-C_{2-4} alkyl or hydroxy-C_{2-4} alkyl; but excluding the compounds 1-(3-benzoylphenyl)-ethylamine and 1-(3-furan-2-oylcarbonyl-phenyl)-ethylamine.

WO 2013/064543 A1

(GB). **HISCOCK, Steven Douglas**; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB).

(74) **Agent**: **SCHLICH, LLP**; 9 St Catherine's Road, Littlehampton, BN 17 5HS (GB).

(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, BN, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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.

(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

PHARMACEUTICAL COMPOUNDS

This invention relates to novel substituted benzylamine compounds, their use in medicine, and in particular the treatment of hepatitis C virus (HCV) infections. Also provided are pharmaceutical compositions containing the compounds and processes for making them.

Related applications

This application is related to and claims the priority dates of UK patent applications numbers GB1118874.5 and GB1118875.2, both filed on November 1, 2011, US provisional patent applications numbers 61/554,237 and 61/554,421, both filed on November 1, 2011, and US provisional application number 61/625,925 filed on April 18, 2012, the entire contents of each of which are incorporated herein by reference.

Background of the Invention

Hepatitis C is a chronic liver disease affecting an estimated 3% of the global population, and is caused by the hepatitis C virus. Patients infected with the virus run an 85% risk of developing cirrhosis of the liver and of these, 20% will subsequently progress to hepatocellular carcinoma. HCV is recognized as a major cause of end-stage liver disease and the leading cause of liver transplantation in the developed world [Davila, J.A., et al. (2004) *Gastroenterology*, **127**, 1372-1380; Liu, C.L. and Fan, S.T. (1997) *Am. J. Surg.*, **173**, 358-365; Garcia-Retortillo, M., et al. (2002) *Hepatology*, **35**, 680-687; Brown, R.S. (2005) *Nature*, **436**, 973-978]. Transplantation is not curative, since HCV-infected transplant recipients infect their donor livers. The disease burden and mortality related to HCV have risen substantially in the last decade and are predicted by the Centre for Disease Control and Prevention to increase further as the population infected, prior to widespread blood screening, ages.

The HCV genome encodes only 10 viral proteins, namely the structural proteins E1, E2 and C, and the non-structural proteins p7, NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a and NS5b. The NS3 protein is a bi-functional enzyme with a serine protease domain at the N-terminus and an ATP dependent helicase domain at the C-terminus.

The nomenclature set forth in Simmonds *et al.*, (1993) *J Gen Virol*, **74**(Pt. 11):2391-2399 is widely used and classifies HCV isolates into six major genotypes 1 to 6 with two or more related subtypes, e.g., 1a, 1b. Additional genotypes 7-10 and 11 have been proposed but the phylogenetic basis on which this classification is based has been questioned, and thus type 7, 8, 9 and 11 isolates have been reassigned as type 6, and type 10 isolates as type 3 (see Lamballerie *et al, J Gen Virol*, 78(Pt.1):45-51 (1997)). The major genotypes have been defined as having sequence similarities of between 55 and 72% (mean 64.5%), and subtypes within types as having 75%-86% similarity (mean 80%) when sequenced in the NS5 region (see Simmonds *et al., J Gen Virol*, 75(Pt. 5):1053-1061 (1994)).

nown genotypes of HCV, genotypes 1a and 1b are the most prevalent worldwide, followed by 3 and 6. The order of genotypic incidence in the UK is 3a (37.2%), 1a (30.7%), 1b (18.4%) and 2b (6.1%) which account for 92.4% of the reported cases, while in the USA 94.3% of reported infections are caused by the 1a (78.9%) and 1b (15.4%) genotypes [HCV database website at http://hcv.lanl.gov/].

The standard therapy for HCV is under review following the approval of telaprevir and boceprevir. The nature and duration of the treatment is dependent on which genotype being treated. For the treatment of infection with HCV genotype 4, the treatment regime remains a combination of weekly injections of pegylated interferon α and daily oral administration of ribavirin for a period of 48 weeks. For the treatment of infection by HCV genotype 1, the treatment regime comprises the administration of pegylated interferon α and the twice daily oral administration of ribavirin plus the three times daily oral administration of telapravir or boceprevir. For the treatment of infection by HCV genotypes 2 and 3, the treatment regime comprises the administration of pegylated interferon α and twice daily oral administration of 400 mg of ribavirin for twenty four weeks. The treatment of HCV infections is costly and is associated with numerous severe side effects, including psychiatric disorders (depression, headaches), neutropaenia, pancreatitis, diabetes, hypersensitivity reactions, haemolytic anaemia and fatigue. Ribavirin has been shown to be teratogenic in all animals tested and is contraindicated during pregnancy. Moreover, according to NICE, the treatment with pegylated interferon α ribavirin is only successful in 54-56% of patients infected with the 1a and 1b genotypes, leaving a large group of patients with no treatment alternatives.

Host genetic factors have been found to influence treatment outcome. In particular, a single nucleotide polymorphism (SNP) on chromosome 19, rs1297980, has been shown to have a strong association with response to current standard of care. Patients with the CC genotype of rs1297980 had greater than two-fold likelihood to achieve SVR than patients with non CC genotype infected with genotype 1 HCV (Ge *et al.*,Nature 2009; 461:399-401). The trend was also evident in patients infected with GT2 and 3, though the effect was attenuated (Mangia *et al*, *Gastroenterology* (2010) 139(3):821-7).

The approval in the US and the European Union of the two NS3/4a active site protease inhibitors, telaprevir and boceprevir, is providing more treatment options to patients, with the National Institute for Clinical Excellence (NICE) issuing guidelines for their use. Both compounds show dramatic and sustained decreases in viral RNA levels in patients, but suffer from poor PK profiles and require high dosing regimes twice or thrice daily. In addition, both compounds lead to the emergence of resistance mutations [Sarrazin, C., et al. (2007) *Gastroenterology*, **132**, 1767-1777; Kim, A.Y. and Timm, J. (2008) *Expert Rev Anti Infect Ther.*, **6**, 463-478]. As both compounds bind in the same region of the protease enzyme, mutants

ɜ cross resistance. Alternative therapies based on other HCV molecular targets, as well as second wave and second generation protease inhibitors are at earlier stages in clinical trials. Clinical experience suggests that emerging resistance is likely to be a major problem with most agents, with the possible exception of nucleot(s)ide based inhibitors of NS5b polymerase [Le Pogam, S., et al.(2010) *J. Infect Dis.* **202**,1510-9]. First-line therapies are likely to be combinations of effective agents that demonstrate differential cross resistance [Sarrazin, C. and Zeuzem, S (2010) *Gastroenterology*, **138**, 447-462].

Inhibition of the NS3/4a protease activity by small active site directed molecules has been shown to halt viral replication *in vitro*, in the replicon cell-based assay, in the chimeric mouse model and most importantly in the clinic [Lin, C., et al. (2006) *Infect Disord Drug Targets.* **6**, 3-16; Venkatraman, S., et al. (2006) *J. Med. Chem.* **49**, 6074-6086; Zhou, Y., et al. (2007) *J. Biol. Chem.* **282,** 22619-22628; Prongay, A.J., et al. (2007) *J. Med. Chem.* **50**, 2310-2318; and Hezode, C., et al. (2009) *N. Engl. J. Med.* **360**, 1839-49.

The HCV NS3 NTPase/helicase functions have also been extensively studied and are considered as potential targets for antiviral therapy [Frick, D.N. (2007) *Curr. Issues Mol. Biol.*, **9,** 1-20; Serebrov, V., et al. (2009*) J. Biol. Chem.*, **284** (4), 2512-21. However, no agents are reported to be in clinical development (Swan T. and Kaplan, K. (2012) Hepatitis C Drug Development Goes from Pony Ride to Rocket Launch- The pipeline report 2012 at http://www.pipelinereport.org/toc/HCV).

Agents that inhibit helicase function by competing with the nucleic acid substrate have also been reported [Maga, G., et al. (2005) *Biochem.*, **44**, 9637-44]. A recent publication by the group of A.M. Pyle, suggests that the full length NS3 protein must undergo a conformational change to facilitate the formation of the functional complex between the enzyme and substrate RNA [Ding, S.C., et al. (2011) *J. Virol.*, **85**(9) 4343-4353]. They propose that an extended conformation, also necessary to allow access of substrates to the protease active site, represents the functionally active form of the full length protein for RNA unwinding. Further support for the extended conformation and protease domain interaction with RNA comes from a study that reports the specific interaction of viral RNA with the NS3 protease active site [Vaughan, R. *et al.* (2012) Virus Research,169(1), 80-90, RNA binding by the NS3 protease of the hepatitis C virus, available on line at http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2012.07.007].

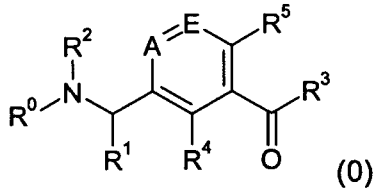
Jhoti et al. *Nature Chemical* Biology, volume 8, number 11, pp 920-925, 2012, doi:10.1038/nchembio.1081, available online (the entire contents of which are incorporated herein by reference) reports the discovery of a highly conserved novel binding site located at the interface between the protease and helicase domains of the Hepatitis C Virus (HCV) NS3 protein. This site is reported to have a regulatory function on the protease activity via an allosteric mechanism. Jhoti *et* al. propose that compounds binding at this allosteric site inhibit

of the NS3 protein by stabilising an inactive conformation and thus represent a new class of direct acting antiviral agents.

Summary of the Invention

The present invention provides compounds which are useful in the treatment or prevention of hepatitis C virus (HCV) infection.

Accordingly, in a first embodiment (Embodiment 1.0), the invention provides a compound of the formula (0):


(0)

or a salt, N-oxide, tautomer or stereoisomer thereof, wherein:

A is CH or nitrogen;

E is CH or nitrogen;

R^0 is hydrogen or C_{1-2} alkyl;

R^1 is selected from hydrogen and a group R^{1a}:

R^{1a} is selected from;

- $CONH_2$;
- CO_2H;
- an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or two substituents R^6, wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom or group selected from O, S, NR^c, S(O) and SO_2, or two adjacent carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a group selected from $CONR^c$, NR^cCO, NR^cSO_2 and SO_2NR^c provided that in each case at least one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group remains; and
- a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1, 2, 3 or 4 are heteroatom ring members selected from O, N and S, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7a};

R^2 is selected from hydrogen; R^{2a}; $-C(=O)R^{2a}$; and $-C(=NH)-NHR^{20}$ where R^{20} is selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl;

R^{2a} is selected from an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or two substituents R^8 wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom or group selected from O and NR^c provided that at least

atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group remains; a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 ring members are heteroatom ring members selected from O, N and S; and a bicyclic heterocyclic group of 9 or 10 ring members, of which 1 or 2 ring members are nitrogen atoms, one of the rings of the bicyclic heterocyclic group being a non-aromatic nitrogen-containing ring; the monocyclic carbocyclic or heterocyclic group and the bicyclic heterocyclic group each being optionally substituted with one or two substituents R^{7c};

wherein at least one of R^1 and R^2 is other than hydrogen;

R^3 is a 3- to 10-membered monocyclic or bicyclic carbocyclic or heterocyclic ring containing 0, 1, 2 or 3 heteroatom ring members selected from N, O and S, and being optionally substituted with one or more substituents R^{13};

R^4 is selected from hydrogen and a substituent R^{4a};

R^{4a} is selected from halogen; cyano; C_{1-4} alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms; C_{1-4} alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms; hydroxy-C_{1-4} alkyl; and C_{1-2} alkoxy-C_{1-4} alkyl;

R^5 is selected from hydrogen and a substituent R^{5a};

R^{5a} is selected from C_{1-2} alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms; C_{1-3} alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms; halogen; cyclopropyl; cyano; and amino;

R^6 is selected from hydroxy; fluorine; carbamoyl; mono- or di-C_{1-4} alkylcarbamoyl; nitro; amino; mono- or di-C_{1-4} alkylamino; a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O, N and S, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7b};

R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e} and R^{7f} are each independently selected from oxo; amino; halogen; cyano; hydroxy; C_{1-4} alkyl; hydroxy-C_{1-4} alkyl; amino-C_{1-4} alkyl; mono- and di-C_{1-4} alkylamino-C_{1-4} alkyl;

R^8 is selected from hydroxy; halogen; cyano; $C(=NH)NHR^9$; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; amino; mono- or di-C_{1-4} alkylamino; a non-aromatic monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O, N and S, the non-aromatic monocyclic carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with 1 or 2 substituents R^{7d}; and an aromatic heterocyclic group selected from pyrrole, imidazole, pyrazole, indole and pyridone, the aromatic heterocyclic group being optionally substituted with 1 or 2 substituents R^{7e}; provided that the carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group which is attached directly to the moiety NR^0 cannot be substituted with hydroxy or an N-linked substituent;

R^9 is selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkanoyl;

R^{10} is selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl;

s selected from hydrogen; hydroxy; C_{1-4} alkoxy; amino; mono- or di-C_{1-4} alkylamino; a non-aromatic monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O, N and S, the non-aromatic monocyclic carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7f}; and C_{1-6} alkyl, wherein the C_{1-6} alkyl is optionally substituted with 1, 2 or 3 substituents R^{12};

or $NR^{10}R^{11}$ forms a non-aromatic heterocyclic ring having a total of 4 to 7 ring members of which 1 or 2 are nitrogen atoms and the others are carbon atoms, the said non-aromatic heterocyclic ring being optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, amino and C_{1-4} alkyl;

R^{12} is selected from hydroxy; C_{1-4} alkoxy; cyano; C_{1-4}alkoxycarbonyl; amino; mono- or di-C_{1-4} alkylamino; C_{3-6}cycloalkylamino; $CONH_2$; $CONH(C_{1-4}alkyl)$; $CON(C_{1-4}alkyl)_2$ and a group –$NH\text{-}CH_2\text{-}Cyc$; where Cyc is a benzene, furan, thiophene or pyridine ring;

R^{13} is selected from halogen; cyano; nitro; CH=NOH; and a group $R^a\text{-}R^b$;

R^a is a bond, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2;

R^b is hydrogen; a cyclic group R^d; or an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, oxo, halogen, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-4} alkylamino, and a cyclic group R^d; wherein one or two but not all of the carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c or NR^cSO_2;

R^c is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

the cyclic group R^d is a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group having from 3 to 7 ring members, of which 0, 1, 2 or 3 are heteroatom ring members selected from O, N and S and oxidised forms thereof, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or more substituents selected from R^{14}; but excluding the combination wherein R^a is a bond and R^b is hydrogen;

R^{14} is selected from oxo; halogen; cyano; and $R^a\text{-}R^e$;

R^e is hydrogen or an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or more substituents selected from phenyl; hydroxy; oxo; halogen; cyano; carboxy; amino; mono- or di-C_{1-4} alkylamino; wherein one or two but not all of the carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c or NR^cSO_2;

X^1 is O or NR^c; and

X^2 is =O or $=NR^c$;

but excluding:

(i) the compounds 1-(3-benzoylphenyl)-ethylamine and 1-(3-furan-2-ylcarbonylphenyl)-ethylamine;

ɔounds wherein, in combination, R^0, R^1 and R^4 are all hydrogen and R^5 is hydrogen or methoxy;

(iii) compounds wherein, in combination, R^0 is methyl, R^1 is hydrogen or methyl; R^4 is hydrogen and R^5 is hydrogen or methoxy;

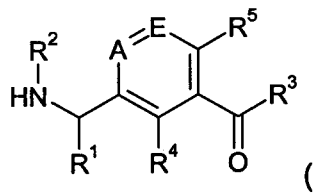
(iv) compounds wherein, in combination, R^0 is hydrogen, R^1 is methyl; R^2 is benzoyl, furoyl or cyclobutylcarbonyl, R^3 is phenyl; and R^4 and R^5 are both hydrogen; and

(v) compounds wherein, in combination, R^0 is methyl, R^1 is hydrogen, R^2 is isobutyl or methyl, R^3 is phenyl or aminosulfonylthienyl, R^4 is hydrogen or methyl and R^5 is hydrogen.

In one embodiment (Embodiment 1.0A), the invention provides a compound as defined in Embodiment 1.0 but excluding compounds wherein, in combination, A is CH or nitrogen; E is CH or nitrogen; R^0 is hydrogen; R^2 is selected from hydrogen and a group X-R^{8x} wherein X is a C_{1-8} alkylene group, wherein one carbon atom of the C_{1-8} alkylene group may optionally be bonded to a $-CH_2-CH_2-$ moiety to form a cyclopropane-1,1-diyl group or two adjacent carbon atoms of the C_{1-8} alkylene group may optionally be bonded to a $-(CH_2)_n$ moiety, where n is 1 to 5, to form a C_{3-7}-cycloalkane-1,2-diyl group; R^{8x} is selected from a hydroxy group and $C(=O)NR^{10x}R^{11x}$; provided that when R^{8x} is hydroxy, there are at least two carbon atoms in line between the hydroxy group and the nitrogen atom to which X is attached; R^{10x} is selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl; R^{11x} is selected from hydrogen; amino-C_{2-4} alkyl and hydroxy-C_{2-4} alkyl; and R^1 is R^{1a} which is selected from;

- an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or two substituents R^6, wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom or group selected from O, S, NR^c, S(O) and SO_2, or two adjacent carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a group selected from $CONR^c$, NR^cCO, NR^cSO_2 and SO_2NR^c provided that in each case at least one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group remains; and
- a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1, 2, 3 or 4 are heteroatom ring members selected from O, N and S, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7a}.

In another embodiment (Embodiment 1.1), the invention provides a compound of the formula (1):



(1)

oxide, tautomer or stereoisomer thereof, wherein:

A is CH or nitrogen;

E is CH or nitrogen;

R^1 is selected from;

- an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or two substituents R^6, wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom or group selected from O, S, NR^c, S(O) and SO_2, or two adjacent carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a group selected from $CONR^c$, NR^cCO, NR^cSO_2 and SO_2NR^c provided that in each case at least one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group remains; and
- a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1, 2, 3 or 4 are heteroatom ring members selected from O, N and S, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7a};

R^2 is selected from hydrogen and a group X-R^8;

X is a C_{1-8} alkanediyl group wherein one carbon atom of the C_{1-8} alkanediyl group may optionally be bonded to a $-CH_2-CH_2-$ moiety to form a cyclopropane-1,1-diyl group or two adjacent carbon atoms of the C_{1-8} alkanediyl group may optionally be bonded to a $-(CH_2)_n$ moiety, where n is 1 to 5, to form a C_{3-7}-cycloalkane-1,2-diyl group;

R^3 is a 3- to 10-membered monocyclic or bicyclic carbocyclic or heterocyclic ring containing 0, 1, 2 or 3 heteroatom ring members selected from N, O and S, and being optionally substituted with one or more substituents R^{13};

R^4 is selected from hydrogen and a substituent R^{4a};

R^{4a} is selected from halogen; cyano; C_{1-4} alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms; C_{1-4} alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms; hydroxy-C_{1-4} alkyl; and C_{1-2} alkoxy-C_{1-4} alkyl;

R^5 is selected from hydrogen and a substituent R^{5a};

R^{5a} is selected from C_{1-2} alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms; C_{1-3} alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms; halogen; cyclopropyl; and cyano;

R^6 is selected from hydroxy; fluorine; carbamoyl; mono- or di-C_{1-4} alkylcarbamoyl; nitro; amino; mono- or di-C_{1-4} alkylamino; a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O, N and S, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7b};

R^{7a} and R^{7b} are each independently selected from (=O); (=S); amino; halogen; cyano; hydroxy; C_{1-4} alkyl; hydroxy-C_{1-4} alkyl; amino-C_{1-4} alkyl; mono- and di-C_{1-4} alkylamino-C_{1-4} alkyl;

selected from a hydroxy group and $C(=O)NR^{10}R^{11}$; provided that when R^8 is hydroxy, there are at least two carbon atoms in line between the hydroxy group and the nitrogen atom to which X is attached;

R^{10} is selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl;

R^{11} is selected from hydrogen; amino-C_{2-4} alkyl and hydroxy-C_{2-4} alkyl;

R^{13} is selected from halogen; cyano; (=O); (=S); nitro; CH=NOH; and a group R^a-R^b;

R^a is a bond, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2;

R^b is hydrogen; a cyclic group R^d; or an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, oxo, halogen, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-4} alkylamino, and a cyclic group R^d; wherein one or two but not all of the carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c or NR^cSO_2;

R^c is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

the cyclic group R^d is a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group having from 3 to 7 ring members, of which 0, 1, 2 or 3 are heteroatom ring members selected from O, N and S and oxidised forms thereof, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or more substituents selected from R^{14};

R^{14} is selected from oxo; halogen; cyano; and R^a-R^e;

R^e is hydrogen or an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or more substituents selected from phenyl; hydroxy; oxo; halogen; cyano; carboxy; amino; mono- or di-C_{1-4} alkylamino; wherein one or two but not all of the carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c or NR^cSO_2;

X^1 is O or NR^c; and

X^2 is =O or $=NR^c$;

but excluding the compounds 1-(3-benzoylphenyl)-ethylamine and 1-(3-furan-2-ylcarbonylphenyl)-ethylamine.

Particular and preferred compounds of the formulae (0) and (1) are as defined in the Embodiments 1.2 to 1.303 below.

1.2 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.1 wherein A is CH.

1.3 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.1 wherein A is N.

1.4 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.3 wherein E is CH.

1.5 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.3 wherein E is N.

mpound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.5 wherein R^1 or R^{1a} is selected from:

- an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one substituent R^6, wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom O; and
- a non-aromatic monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3, 4, 5, 6 or 7 ring members, of which 0, 1 or 2 are heteroatom ring members selected from N, O and S, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7a}.

1.7 A compound according to Embodiment 1.6 wherein R^1 or R^{1a} is selected from:

- an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one substituent R^6, wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom O;
- a non-aromatic monocyclic carbocyclic group of 3, 4, 5 or 6 members, the monocyclic carbocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7a}; and
- a non-aromatic monocyclic heterocyclic group of 4, 5, 6 or 7 ring members, of which 1 or 2 are heteroatoms selected from N and O, the monocyclic heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7a}.

1.8 A compound according to Embodiment 1.7 wherein R^1 or R^{1a} is selected from:

- an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one substituent R^6, wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom O;
- a monocyclic carbocyclic group of 3 ring members; and
- a non-aromatic monocyclic heterocyclic group of 5 or 6 ring members, of which 1 is a nitrogen or oxygen atom, the monocyclic heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7a}.

1.9 A compound according to either of Embodiments 1.7 and 1.8 wherein the monocyclic heterocyclic group is unsubstituted or substituted with one substituent R^{7a}.

1.10 A compound according to any one of Embodiments 1.6 to 1.9 wherein the monocyclic group contains a single heteroatom ring member which is an oxygen atom.

1.11 A compound according to Embodiment 1.10 wherein the monocyclic group is a tetrahydropyran or tetrahydrofuran group.

ɔmpound according to any one of Embodiments 1.6 to 1.9 wherein the monocyclic group contains a single heteroatom ring member which is a nitrogen atom.

1.13 A compound according to Embodiment 1.12 wherein the monocyclic group is a piperidine or pyrrolidine group.

1.14 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.13 wherein R^{7a} is selected from oxo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy and C_{1-4} acyl.

1.15 A compound according to Embodiment 1.14 wherein R^{7a} is selected from oxo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy and C_{1-3} acyl.

1.16 A compound according to Embodiment 1.15 wherein R^{7a} is selected from C_{1-2} alkyl, C_{1-2} alkoxy and C_{1-2} acyl.

1.17 A compound according to Embodiment 1.16 wherein R^{7a} is selected from methyl, ethyl, methoxy and acetyl.

1.18 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.17 wherein 0, 1, 2 or 3 substituents R^{7a} are present.

1.19 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.18 wherein 0, 1 or 2 substituents R^{7a} are present.

1.20 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.19 wherein 0 or 1 substituents R^{7a} are present.

1.21 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.8 wherein R^1 or R^{1a} is selected from (i) an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one substituent R^6, wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom O; and (ii) a cyclopropyl group.

1.22 A compound according to Embodiment 1.21 wherein R^1 or R^{1a} is selected from (i) an acyclic C_{1-6} hydrocarbon group optionally substituted with one substituent R^6, wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-6} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom O; and (ii) a cyclopropyl group.

1.23 A compound according to Embodiment 1.21 wherein R^1 or R^{1a} is selected from (i) an acyclic C_{1-4} hydrocarbon group optionally substituted with one substituent R^6, wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-4} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom O; and (ii) a cyclopropyl group.

1.24 A compound according to any one of Embodiments 1.21 to 1.23, when dependent from Embodiment 1.0, wherein no carbon atom of the acyclic hydrocarbon group is replaced by a heteroatom O.

mpound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.8 and 1.21 to 1.24 wherein the optionally substituted acyclic hydrocarbon group is an alkyl group.

1.26 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.8 and 1.21 to 1.25 wherein R^6 is absent or is selected from hydroxy; fluorine; carbamoyl; mono- or di-C_{1-2} alkylcarbamoyl; amino; mono- or di-C_{1-2} alkylamino; a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O, N and S, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7b}.

1.26A A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.8 and 1.21 to 1.25 wherein R^6 is selected from hydroxy; fluorine; carbamoyl; mono- or di-C_{1-2} alkylcarbamoyl; amino; mono- or di-C_{1-2} alkylamino; a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O, N and S, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7b};

1.27 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.8 and 1.21 to 1.26 wherein R^6 is absent or is selected from an aromatic monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0 or 1 are heteroatom ring members selected from O and N, halogen, cyano, hydroxy and C_{1-4} alkoxy wherein the C_{1-4} alkoxy is optionally substituted with one or more fluorine atoms or a substituent selected from hydroxy and methoxy.

1.27A A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.8 and 1.21 to 1.25 and 1.26A wherein R^6 is selected from an aromatic monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0 or 1 are heteroatom ring members selected from O and N, halogen, cyano, hydroxy and C_{1-4} alkoxy wherein the C_{1-4} alkoxy is optionally substituted with one or more fluorine atoms or a substituent selected from hydroxy and methoxy.

1.27B A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.8 and 1.21 to 1.26 wherein R^6 is absent or is selected from a non-aromatic monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0 or 1 are heteroatom ring members selected from O and N, halogen, cyano, hydroxy and C_{1-4} alkoxy wherein the C_{1-4} alkoxy is optionally substituted with one or more fluorine atoms or a substituent selected from hydroxy and methoxy.

1.27C A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.8 and 1.21 to 1.25 and 1.26A wherein R^6 is selected from a non-aromatic monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0 or 1 are heteroatom ring members selected from O and N, halogen, cyano, hydroxy and C_{1-4} alkoxy wherein the C_{1-4} alkoxy is optionally substituted with one or more fluorine atoms or a substituent selected from hydroxy and methoxy.

1.28 A compound according to Embodiment 1.27 wherein R^6 is absent or is selected from fluorine, cyano, hydroxy and methoxy.

ımpound according to Embodiment 1.27A wherein R^6 is absent or is selected from fluorine, cyano, hydroxy and methoxy.

1.29 A compound according to Embodiment 1.28 wherein R^6 is absent or is fluorine.

1.30 A compound according to Embodiment 1.28 or 1.28A wherein R^6 is fluorine.

1.31 A compound according to Embodiment 1.29 wherein R^6 is absent.

1.32 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.23 wherein R^1 or R^{1a} is selected from cyclopropyl and an unsubstituted C_{1-4} alkyl group.

1.33 A compound according to Embodiment 1.32 wherein R^1 or R^{1a} is selected from cyclopropyl and an unsubstituted C_{2-3} alkyl group.

1.34 A compound according to Embodiment 1.33 wherein R^1 or R^{1a} is selected from ethyl, isopropyl and cyclopropyl.

1.35 A compound according to Embodiment 1.34 wherein R^1 or R^{1a} is selected from ethyl and cyclopropyl.

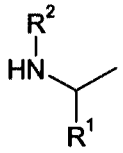
1.36 A compound according to Embodiment 1.35 wherein R^1 or R^{1a} is ethyl.

1.36A A compound according to Embodiment 1.36 wherein R^1 is perdeuteroethyl.

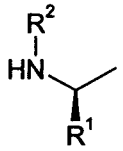
1.37 A compound according to Embodiment 1.35 wherein R^1 or R^{1a} cyclopropyl.

1.38 A compound according to Embodiment 1.0 and any Embodiment dependent thereon, wherein R^1 is a group R^{1a}.

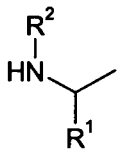
1.39 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.38 wherein the moiety:



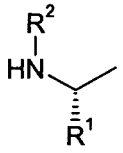
has the configuration:



1.40 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.38 wherein the moiety:



has the configuration:



1.41 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.40 wherein R^2 is hydrogen.

1.42 A compound according to Embodiment 1.1 and any one of Embodiments 1.2 to 1.40 when dependent from Embodiment 1.1, wherein R^2 is a group X-R^8.

1.43 A compound according to Embodiment 1.42 wherein X is a C_{1-8} alkanediyl group, wherein one carbon atom of the C_{1-8} alkanediyl group may optionally be bonded to a -CH_2-CH_2- moiety to form a cyclopropane-1,1-diyl group or two adjacent carbon atoms of the C_{1-8} alkanediyl group may optionally be bonded to a –$(CH_2)_n$- moiety, where n is 1 to 5, to form a C_{3-7}-cycloalkane-1,2-diyl group.

1.44 A compound according to Embodiment 1.43 wherein X is a C_{1-6} alkanediyl group, wherein one carbon atom of the C_{1-6} alkanediyl group may optionally be bonded to a -CH_2-CH_2- moiety to form a cyclopropane-1,1-diyl group or two adjacent carbon atoms of the C_{1-6} alkanediyl group may optionally be bonded to a –$(CH_2)_n$ moiety, where n is 1 to 5, to form a C_{3-7}-cycloalkane-1,2-diyl group.

1.45 A compound according to Embodiment 1.1, and any one of Embodiments 1.2 to 1.40 and 1.42 to 1.44 when dependent from Embodiment 1.1, wherein the alkanediyl group of X is a branched chain alkanediylyl group.

1.46 A compound according to Embodiment 1.1, and any one of Embodiments 1.2 to 1.40 and 1.42 to 1.44 when dependent from Embodiment 1.1, wherein the alkanediyl group of X is a straight chain alkanediyl group.

1.47 A compound according to Embodiment 1.1, and any one of Embodiments 1.2 to 1.40 and 1.42 to 1.46 when dependent from Embodiment 1.1, wherein n is 1 to 4.

1.48 A compound according to Embodiment 1.47 wherein n is 1 to 3.

1.49 A compound according to Embodiment 1.48 wherein n is 3.

1.50 A compound according to Embodiment 1.1, and any one of Embodiments 1.2 to 1.40 and 1.42 to 1.49 when dependent from Embodiment 1.1, wherein X is selected from –$(CH_2)_p$-, $(CH_2)_q$-CH(Alk)-$(CH_2)_r$-, -CH(Alk)-W-, -C(Alk)$_2$-$(CH_2)_r$- and -$(CH_2)_t$-W-$(CH_2)_u$-, where W is a cyclopropane-1,1-diyl group; each Alk is independently selected from methyl, ethyl and isopropyl; p is 1, 2, 3 or 4; q is 0 or 1, r is 0, 1, 2 or 3; t is 0, 1 or 2 and u is 0 or 1, provided that the total number of carbon atoms contained within X, excluding two of the carbon atoms of any cyclopropane-1,1-diyl group present, does not exceed 8.

ɔmpound according to Embodiment 1.1, and any one of Embodiments 1.2 to 1.40 and 1.42 to 1.49 when dependent from Embodiment 1.1, wherein X is selected from $-(CH_2)_p-$, $(CH_2)_q-CH(Alk)-(CH_2)_r-$, $-CH(Alk)-W-$, $-C(Alk)_2-(CH_2)_r-$ and $-(CH_2)_t-W-(CH_2)_u-$, where W is a cyclopropane-1,1-diyl group or cyclopentane-1,2-diyl group; each Alk is independently selected from methyl, ethyl and isopropyl; p is 1, 2, 3 or 4; q is 0 or 1, r is 0, 1, 2 or 3; t is 0, 1 or 2 and u is 0 or 1, provided that the total number of carbon atoms contained within X, excluding two of the carbon atoms of any cyclopropane-1,1-diyl group or cyclopentane-1,2-diyl group present, does not exceed 8.

1.51 A compound according to Embodiment 1.50 or Embodiment 1.50A wherein p is 1 and R_8 is other than hydroxy.

1.52 A compound according to Embodiment 1.50 or Embodiment 1.50A wherein p is 2.

1.53 A ccompound according to Embodiment 1.50 or Embodiment 1.50A wherein p is 3.

1.54 A compound according to Embodiment 1.50 or Embodiment 1.50A wherein q is 0.

1.55 A compound according to Embodiment 1.50 or Embodiment 1.50A wherein q is 1.

1.56 A compound according to any one of Embodiments 1.50, 1.50A, 1.54 and 1.55 wherein r is 0, 1 or 2.

1.57 A compound according to Embodiment 1.56 wherein r is 0 or 1.

1.58 A compound according to Embodiment 1.57 wherein r is 0.

1.59 A compound according to Embodiment 1.57 wherein r is 1.

1.60 A compound according to Embodiment 1.50 or Embodiment 1.50A wherein t is 0.

1.61 A compound according to Embodiment 1.50 or Embodiment 1.50A wherein t is 1.

1.62 A compound according to any one of Embodiments 1.50, 1.50A, 1.60 and 1.61 wherein u is 0.

1.63 A compound according to any one of Embodiments 1.50, 1.50A, 1.60 and 1.61 wherein u is 1.

1.64 A compound according to any one of Embodiments 1.50, 1.50A and 1.54 to 1.63 wherein each Alk is independently selected from methyl and ethyl.

1.65 A compound according to Embodiment 1.64 wherein Alk is methyl.

1.66 A compound according to Embodiment 1.50 or Embodiment 1.50A wherein X is selected from $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-W-$, and $-CH_2-C(CH_3)_2-$.

›mpound according to Embodiment 1.66 wherein X is -$CH(CH_3)$-CH_2-.

1.68 A compound according to Embodiment 1.67 wherein X is -*$CH(CH_3)CH_2$- and the asterisk denotes a chiral centre which is in the *R*-configuration.

1.69 A compound according to Embodiment 1.67 wherein X is -*$CH(CH_3)CH_2$- and the asterisk denotes a chiral centre which is in the *S*-configuration.

1.70 A compound according to Embodiment 1.1, and any one of Embodiments 1.2 to 1.40 and 1.42 to 1.69 when dependent from Embodiment 1.1, wherein R^8 is hydroxy.

1.71 A compound according to Embodiment 1.1, and any one of Embodiments 1.2 to 1.40 and 1.42 to 1.69 when dependent from Embodiment 1.1, wherein R^8 is $C(=O)NR^{10}R^{11}$.

1.72 A compound according to Embodiment 1.71 wherein R^{10} is selected from hydrogen and C_{1-2} alkyl.

1.73 A compound according to Embodiment 1.72 wherein R^{10} is hydrogen.

1.74 A compound according to any one of Embodiments 1.71 to 1.73 wherein R^{11} is selected from hydrogen; amino-C_{2-3} alkyl and hydroxy-C_{2-3} alkyl.

1.75 A compound according to Embodiment 1.74 wherein R^{11} is selected from hydrogen; 2-aminoethyl; and 2-hydroxyethyl.

1.76 A compound according to any one of Embodiments 1.71 to 1.73 wherein R^{11} is hydrogen.

1.77 A compound according to any one of Embodiments 1.71 to 1.73 wherein R^{11} is selected from amino-C_{2-4} alkyl and hydroxy-C_{2-4} alkyl.

1.78 A compound according to Embodiment 1.77 wherein R^{11} is selected from amino-C_{2-3} alkyl and hydroxy-C_{2-3} alkyl.

1.79 A compound according to Embodiment 1.77 wherein R^{11} is amino-C_{2-4} alkyl.

1.80 A compound according to Embodiment 1.79 wherein R^{11} is amino-C_{2-3} alkyl.

1.81 A compound according to Embodiment 1.80 wherein R^{11} is 2-aminoethyl.

1.82 A compound according to Embodiment 1.80 wherein R^{11} is 3-aminopropyl.

1.83 A compound according to Embodiment 1.77 wherein R^{11} is hydroxy-C_{2-4} alkyl.

1.84 A compound according to Embodiment 1.83 wherein R^{11} is hydroxy-C_{2-3} alkyl.

1.85 A compound according to Embodiment 1.84 wherein R^{11} is 2-hydroxyethyl.

1.86 A compound according to Embodiment 1.84 wherein R^{11} is 3-hydroxypropyl.

mpound according to Embodiment 1.1, and any one of Embodiments 1.2 to 1.40 and 1.42 to 1.86 when dependent from Embodiment 1.1, wherein R^{7a} is absent or is selected from amino; hydroxy; C_{1-4} alkyl; hydroxy-C_{1-3} alkyl; and amino-C_{1-3} alkyl.

1.88 A compound according to Embodiment 1.87 wherein R^{7a} is absent or is selected from amino; hydroxy; hydroxymethyl; aminomethyl and methyl.

1.89 A compound according to Embodiment 1.1, and any one of Embodiments 1.2 to 1.40 and 1.42 to 1.86 when dependent from Embodiment 1.1, wherein R^{7a} is absent.

1.90 A compound according to Embodiment 1.1, and any one of Embodiments 1.2 to 1.40 and 1.42 to 1.89 when dependent from Embodiment 1.1, wherein R^{7b} is absent or is selected from amino; hydroxy; C_{1-4} alkyl; hydroxy-C_{1-3} alkyl; and amino-C_{1-3} alkyl.

1.91 A compound according to Embodiment 1.90 wherein R^{7b} is absent or is selected from amino; hydroxy; hydroxymethyl; aminomethyl and methyl.

1.92 A compound according to Embodiment 1.1, and any one of Embodiments 1.2 to 1.40 and 1.42 to 1.91 when dependent from Embodiment 1.1, wherein R^{7b} is absent.

1.93 A compound according to Embodiment 1.0A and any one of Embodiments 1.2 to 1.41 dependent thereon, wherein R^2 is selected from R^{2a}; $-C(=O)R^{2a}$; and $-C(=NH)-NHR^{20}$.

1.94 A compound according to Embodiment 1.93 wherein R^{2a} is selected from:

- an acyclic C_{1-6} hydrocarbon group which is a C_{1-6} alkyl group, a C_{2-6} alkenyl group or a C_{2-6} alkynyl group, the acyclic C_{1-6} hydrocarbon group being optionally substituted with one or two substituents R^8 wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom or group selected from O and NR^c provided that at least one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group remains;
- a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 ring members are heteroatom ring members selected from O, N and S; wherein the monocyclic carbocyclic or heterocyclic group is selected from C_{3-6} cycloalkyl groups; and five and six membered heterocyclic groups containing one or two heteroatom ring members selected from N, O and S; and
- a bicyclic heterocyclic group of 9 or 10 ring members, of which 1 or 2 ring members are nitrogen atoms, one of the rings of the bicyclic heterocyclic group being a non-aromatic nitrogen-containing ring;

wherein the monocyclic carbocyclic or heterocyclic group and the bicyclic heterocyclic group are each optionally substituted with one or two substituents R^{7c}.

mpound according to Embodiment 1.93 or Embodiment 1.94 wherein the acyclic C_{1-6} hydrocarbon group of R^{2a} is a C_{1-6} alkyl group which is optionally substituted with one or two substituents R^8 and wherein one carbon atom of the C_{1-6} alkyl group may optionally be replaced by a heteroatom or group selected from O and NR^c provided that at least one carbon atom of the C_{1-6} alkyl group remains.

1.96 A compound according to Embodiment 1.95 wherein the the acyclic C_{1-6} hydrocarbon group of R^{2a} is a C_{1-4} alkyl group which is optionally substituted with one or two substituents R^8 and wherein one carbon atom of the C_{1-6} alkyl group may optionally be replaced by an oxygen atom provided that at least one carbon atom of the C_{1-4} alkyl group remains.

1.97 A compound according to Embodiment 1.96 wherein the optionally substituted C_{1-4} alkyl group is a straight chain alkyl group.

1.98 A compound according to Embodiment 1.96 wherein the optionally substituted C_{1-4} alkyl group is a branched chain alkyl group.

1.99 A compound according to Embodiment 1.96 wherein the optionally substituted C_{1-4} alkyl group is selected from methyl, ethyl, propyl and isopropyl, each of which is optionally substituted with one or two substituents R^8.

1.100 A compound according to Embodiment 1.99 wherein the optionally substituted C_{1-4} alkyl group is selected from methyl, ethyl, propyl and isopropyl, each of which is optionally substituted with one substituent R^8.

1.101 A compound according to Embodiment 1.100 wherein the optionally substituted C_{1-4} alkyl group is methyl which is optionally substituted with one substituent R^8.

1.102 A compound according to Embodiment 1.100 wherein the optionally substituted C_{1-4} alkyl group is ethyl which is optionally substituted with one substituent R^8.

1.103 A compound according to Embodiment 1.100 wherein the optionally substituted C_{1-4} alkyl group is isopropyl which is optionally substituted with one substituent R^8.

1.104 A compound according to Embodiment 1.93 wherein R^{2a} is an acyclic C_{1-6} hydrocarbon group as defined in any one of Embodiments 1.1 and 1.44 to 1.53.

1.105 A compound according to Embodiment 1.93 or Embodiment 1.94 wherein the monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of R^{2a} is selected from:

- C_{3-6} cycloalkyl groups;

or six membered heteroaryl groups having one or two heteroatom ring members selected from N, O and S; and

- four, five and six membered non-aromatic heterocyclic groups containing 0, 1 or 2 heteroatom ring members selected from N, O and S;

wherein the monocyclic carbocyclic or heterocyclic groups are each optionally substituted with one or two substituents R^{7c}.

1.106 A compound according to Embodiment 1.105 wherein the monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members is selected from:

- C_{3-6} cycloalkyl groups;
- five membered heteroaryl groups having one or two heteroatom ring members selected from N, O and S; and
- five and six membered non-aromatic heterocyclic groups containing 1 or 2 heteroatom ring members selected from N, O and S;

wherein the monocyclic carbocyclic or heterocyclic groups are each optionally substituted with one or two substituents R^{7c}.

1.107 A compound according to Embodiment 1.106 wherein the monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members is selected from:

- cyclopropyl;
- five membered heteroaryl groups selected from imidazole and pyrazole;
- five and six membered saturated heterocyclic groups containing 1 or 2 heteroatom ring members selected from N and O;
- five and six membered partially unsaturated heterocyclic groups containing 1 or 2 heteroatom ring members selected from N, O and S;

wherein the monocyclic carbocyclic or heterocyclic groups are each optionally substituted with one or two substituents R^{7c}.

1.108 A compound according to Embodiment 1.93 wherein R^{2a} is a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members as defined in any one of Embodiments 1.0A, 1.94 and 1.105 to 1.107.

1.109 A compound according to Embodiment 1.93 or Embodiment 1.94 wherein the bicyclic heterocyclic group of R^{2a} is selected from indole, indazole, azaindole, benzoimidazole, isoquinoline, quinoline, tetrahydroisoquinoline and tetrahydroquinoline, each optionally substituted with one or two substituents R^{7c}.

mpound according to Embodiment 1.109 wherein the bicyclic heterocyclic group is selected from indole and tetrahydroisoquinoline, optionally substituted with one or two substituents R^{7c}.

1.111 A compound according to Embodiment 1.93 wherein R^{2a} is a bicyclic heterocyclic group as defined in either of Embodiments 1.109 and 1.110.

1.112 A compound according to Embodiment 1.93 wherein R^2 is R^{2a} and R^{2a} is as defined in any one of Embodiments 1.0A and 1.94 to 1.11.

1.113 A compound according to Embodiment 1.93 wherein R^2 is $-C(=O)R^{2a}$ and R^{2a} is as defined in any one of Embodiments 1.0A and 1.94 to 1.111.

1.114 A compound according to Embodiment 1.93 wherein R^2 is $-C(=NH)-NHR^{20}$.

1.115 A compound according to any one of Embodiment 1.0A, any one of Embodiments 1.2 to 1.91 dependent from Embodiment 1.0A, and Embodiments 1.93 to 1.114 wherein the optional substituents R^8 are selected from hydroxy; halogen; amino; $C(=NH)NHR^9$; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; a non-aromatic monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 6 ring members, of which 0, 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O and N, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with 1 or 2 substituents R^{7d}; and an aromatic heterocyclic group selected from pyrrole, imidazole, pyrazole, indole and pyridone, the aromatic heterocyclic group being optionally substituted with 1 or 2 substituents R^{7e}.

1.116 A compound according to Embodiment 1.115 wherein the optional substituents R^8 are selected from hydroxy; fluorine; amino; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; a non-aromatic monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 6 ring members, of which 0, 1 or 2 are heteroatom ring members selected from N, the heterocyclic group being optionally substituted with 1 or 2 substituents R^{7d}; and an aromatic heterocyclic group selected from pyrrole, imidazole, pyrazole, indole and pyridone, the aromatic heterocyclic group being optionally substituted with 1 or 2 substituents R^{7e}.

1.117 A compound according to Embodiment 1.116 wherein the optional substituents R^8 are selected from fluorine; hydroxy; amino; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; cyclopropyl; a non-aromatic monocyclic heterocyclic group of 5 to 6 ring members selected from piperidine and pyrrolidine; and an aromatic heterocyclic group selected from pyrrole and imidazole.

1.118 A compound according to Embodiment 1.117 wherein R^8 is $C(=O)NR^{10}R^{11}$.

1.119 A compound according to Embodiment 1.118 wherein R^{10} is selected from hydrogen and C_{1-2} alkyl.

1.120 A compound according to Embodiment 1.119 wherein R^{10} is hydrogen.

mpound according to any one of Embodiments 1.0A and 1.115 to 1.120 wherein R^{11} is selected from (i) hydrogen; (ii) C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from amino, mono-C_{1-4}alkylamino, di-C_{1-4}alkylamino and hydroxy; and (iii) a monocyclic non-aromatic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O, N and S, the non-aromatic carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7f}.

1.122 A compound according to Embodiment 1.121 wherein R^{11} is hydrogen.

1.123 A compound according to Embodiment 1.121 wherein R^{11} is C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from amino, mono-C_{1-4}alkylamino, di-C_{1-4}alkylamino and hydroxy.

1.124 A compound according to Embodiment 1.123 wherein R^{11} is C_{1-4} alkyl substituted with one or more substituents selected from amino, mono-C_{1-2}alkylamino, di-C_{1-2}alkylamino and hydroxy.

1.125 A compound according to Embodiment 1.121 wherein R^{11} is selected from hydrogen, 2-aminoethyl, 2-hydroxyethyl, 2-methylaminoethyl and piperidinyl.

1.126 A compound according to Embodiment 1.125 wherein R^{11} is 2-aminoethyl.

1.127 A compound according to Embodiment 1.93 wherein R^2 is selected from R^{2a}; $-C(=O)R^{2a}$; $-C(=NH)-NHR^{20}$;

wherein R^{20} is hydrogen; and R^{2a} is selected from:

- C_{1-4} alkyl optionally substituted with fluorine;
- C_{3-6} cycloalkyl;
- C_{3-6} cycloalkyl-C_{1-4} alkyl;
- a group $(CH_2)_q$-HET^1 where HET^1 is a 5 to 6-membered heterocyclic ring containing one or two heteroatom ring members selected from O and N; and q is 0-3;
- $-CH_2-CH(R^{21})NH_2$ where R^{21} is hydrogen or C_{1-4} alkyl; and
- $-CH(R^{22})CH_2CONHR^{11b}$ where R^{22} is hydrogen or C_{1-4}alkyl and R^{11} is hydrogen or amino-C_{1-4}alkyl.

1.128 A compound according to Embodiment 1.127 wherein R^2 is selected from R^{2a}; $-C(=O)R^{2a}$; $-C(=NH)-NHR^{20}$; wherein R^{20} is hydrogen and R^{2a} is selected from methyl; isopropyl; fluoromethyl; cyclopropylmethyl; cyclopropyl; tetrahydrofuranyl; tetrahydropyranyl; pyrrolidinyl; piperidinyl; dihydropyrrolyl; tetrahydropyridinyl; imidazolylmethyl; imidazolylethyl;

ethyl; pyrazolylethyl; $-CH_2-CH(R^{21})NH_2$ where R^{21} is hydrogen or isopropyl; and $-CH(R^{22})CH_2CONHR^{11b}$ where R^{22} is hydrogen or methyl and R^{11} is hydrogen or aminoethyl.

1.129 A compound according to Embodiment 1.127 wherein R^2 is selected from $-C(=NH)-NH_2$; methyl; isopropyl; fluoromethyl; cyclopropylmethyl; cyclopropyl; tetrahydrofuranyl; tetrahydropyranyl; -C(=O)-pyrrolidinyl; -C(=O)-piperidinyl; -C(=O)-dihydropyrrolyl; -C(=O)-tetrahydropyridinyl; imidazolylmethyl; imidazolylethyl; pyrazolylmethyl; pyrazolylethyl; and $-C(=O)-CH_2-CH(R^{21})NH_2$.

1.130 A compound according to Embodiment 1.0A and any one of Embodiments 1.2 to 1.129 that are dependent from Embodiment 1.0A,wherein R^{7a} is absent or is selected from amino; hydroxy; C_{1-4} alkyl; hydroxy-C_{1-3} alkyl; and amino-C_{1-3} alkyl.

1.131 A compound according to Embodiment 1.130 wherein R^{7a} is absent or is selected from amino; hydroxy; hydroxymethyl; aminomethyl and methyl.

1.132 A compound according to Embodiment 1.0A, and any one of Embodiments 1.2 to 1.131 that are dependent from Embodiment 1.0A, wherein R^{7a} is absent.

1.133 A compound according to Embodiment 1.0A, and any one of Embodiments 1.2 to 1.131 that are dependent from Embodiment 1.0A, wherein R^{7a} is present and is selected from amino; hydroxy; C_{1-4} alkyl; hydroxy-C_{1-3} alkyl; and amino-C_{1-3} alkyl.

1.134 A compound according to Embodiment 1.133 wherein R^{7a} is selected from amino; hydroxy; hydroxymethyl; aminomethyl and methyl.

1.135 A compound according to A compound according to Embodiment 1.0A, and any one of Embodiments 1.2 to 1.134 that are dependent from Embodiment 1.0A, wherein R^{7c} is absent or is selected from amino; hydroxy; C_{1-4} alkyl; hydroxy-C_{1-3} alkyl; and amino-C_{1-3} alkyl.

1.136 A compound according to Embodiment 1.135 wherein R^{7c} is absent or is selected from amino; hydroxy; hydroxymethyl; aminomethyl and methyl.

1.137 A compound according to Embodiment 1.0A, and any one of Embodiments 1.2 to 1.136 that are dependent from Embodiment 1.0A, wherein R^{7c} is absent.

1.138 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.137 wherein R^{7b} is absent or is selected from amino; hydroxy; C_{1-4} alkyl; hydroxy-C_{1-3} alkyl; and amino-C_{1-3} alkyl.

1.139 A compound according to Embodiment 1.138 wherein R^{7b} is absent or is selected from amino; hydroxy; hydroxymethyl; aminomethyl and methyl.

1.140 A compound according to Embodiment 1.0A, and any one of Embodiments 1.2 to 1.139 that are dependent from Embodiment 1.0A, wherein R^{7b} is absent.

mpound according to Embodiment 1.0A, and any one of Embodiments 1.2 to 1.140 that are dependent from Embodiment 1.0A wherein R^{7d} is absent or is selected from amino; hydroxy; C_{1-4} alkyl; hydroxy-C_{1-3} alkyl; and amino-C_{1-3} alkyl.

1.142 A compound according to Embodiment 1.141 wherein R^{7d} is absent or is selected from amino; hydroxy; hydroxymethyl; aminomethyl and methyl.

1.143 A compound according to Embodiment 1.0A, and any one of Embodiments 1.2 to 1.142 that are dependent from Embodiment 1.0A, wherein R^{7d} is absent.

1.144 A compound according to Embodiment 1.0A, and any one of Embodiments 1.2 to 1.143 that are dependent from Embodiment 1.0A, wherein R^{7e} is absent or is selected from amino; hydroxy; C_{1-4} alkyl; hydroxy-C_{1-3} alkyl; and amino-C_{1-3} alkyl.

1.145 A compound according to Embodiment 1.144 wherein R^{7e} is absent or is selected from methyl and ethyl.

1.146 A compound according to Embodiment 1.0A, and any one of Embodiments 1.2 to 1.146 that are dependent from Embodiment 1.0A, wherein R^{7e} is absent.

1.147 A compound according to Embodiment 1.0A, and any one of Embodiments 1.2 to 1.146 that are dependent from Embodiment 1.0A, wherein R^{7f} is absent or is selected from amino; hydroxy; C_{1-4} alkyl; hydroxy-C_{1-3} alkyl; and amino-C_{1-3} alkyl.

1.148 A compound according to Embodiment 1.147 wherein R^{7f} is absent or is selected from amino; hydroxy; hydroxymethyl; aminomethyl and methyl.

1.149 A compound according to Embodiment 1.144 wherein R^{7f} is absent or is hydroxymethyl.

1.150 A compound according to Embodiment 1.0A, and any one of Embodiments 1.2 to 1.149 that are dependent from Embodiment 1.0A, wherein R^{7f} is absent.

1.151 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.150 wherein R^4 is selected from hydrogen and a substituent R^{4a}; wherein R^{4a} is selected from fluorine, chlorine, cyano; C_{1-2} alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms; C_{1-2} alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms; hydroxy-C_{1-2} alkyl; and C_{1-2} alkoxy-C_{1-2} alkyl.

1.152 A compound according to Embodiment 1.151 wherein R^{4a} is selected from fluorine, chlorine, cyano; methyl, ethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, hydroxymethyl, hydroxyethyl, methoxymethyl and methoxyethyl.

1.153 A compound according to Embodiment 1.152 wherein R^{4a} is selected from fluorine, chlorine, cyano; methyl, ethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl and methoxy.

mpound according to Embodiment 1.153 wherein R^{4a} is selected from fluorine, chlorine and methyl.

1.155 A compound according to Embodiment 1.154 wherein R^{4a} is selected from fluorine and chlorine.

1.156 A compound according to Embodiment 1.155 wherein R^{4a} is fluorine.

1.157 A compound according to Embodiment 1.156 wherein R^{4a} is chlorine.

1.158 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.157 wherein R^4 is a substituent R^{4a}.

1.159 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.151 wherein R^4 is hydrogen.

1.160 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.159 wherein R^5 is selected from hydrogen and a substituent R^{5a}; and R^{5a} is selected from fluorine, chlorine, cyano, C_{1-2} alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms; C_{1-2} alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms; cyclopropyl; and amino.

1.161 A compound according to Embodiment 1.160 wherein R^{5a} is selected from fluorine, chlorine, cyano, methyl, ethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methoxy, trifluoromethoxy and difluoromethoxy.

1.162 A compound according to Embodiment 1.161 wherein R^{5a} is selected from fluorine, chlorine, methyl and ethyl.

1.163 A compound according to Embodiment 1.162 wherein R^{5a} is fluorine or chlorine.

1.164 A compound according to Embodiment 1.163 wherein R^{5a} is chlorine.

1.165 A compound according to Embodiment 1.163 wherein R^{5a} is fluorine.

1.166 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.165 wherein R^5 is a substituent R^{5a}.

1.167 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.160 wherein R^5 is hydrogen.

1.168 A compound according to Embodiment 1.0A, and any one of Embodiments 1.2 to 1.167 that are dependent from Embodiment 1.0A, wherein R^3 is a 5- to 10-membered monocyclic or bicyclic carbocyclic or heterocyclic ring containing 0, 1, 2 or 3 heteroatom ring members selected from N, O and S, and being optionally substituted with one to three substituents R^{13}.

1.169 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.168 wherein R^3 is selected from optionally substituted (with one or more substituents R^{13}) 5- and 6-membered monocyclic

d unsaturated groups containing 0, 1 or 3 heteroatom ring members selected from N, O and S, and optionally substituted (with one or more substituents R^{13}) 9- and 10-membered heterocyclic groups containing an aromatic ring fused to a non-aromatic or aromatic ring, the heterocyclic groups containing 1, 2 or 3 heteroatom ring members and being optionally substituted with one or more substituents R^{13}.

1.170 A compound according to Embodiment 1.1, and any one of Embodiments 1.2 to 1.169 that are dependent from Embodiment 1.1, wherein R^3 is selected from optionally substituted (with one or more substituents R^{13}) 5- and 6-membered monocyclic aromatic and unsaturated groups containing 0, 1 or 3 heteroatom ring members selected from N, O and S, and optionally substituted (with one or more substituents R^{13}) 9- and 10-membered carbocyclic or heterocyclic groups containing an aromatic ring fused to a non-aromatic or aromatic ring, the heterocyclic groups containing 1, 2 or 3 heteroatom ring members and being optionally substituted with one or more substituents R^{13}.

1.171 A compound according to Embodiment 1.1, and any one of Embodiments 1.2 to 1.169 that are dependent from Embodiment 1.1, wherein R^3 is selected from phenyl, indanyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, dihydrobenzofuran, 3,4-dihydro-pyrido-oxazine and 3,4-dihydrobenzoxazine, each being optionally substituted with one or more substituents R^{13}.

1.172 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.171 wherein R^3 is selected from 5- and 6-membered monocyclic aromatic and unsaturated carbocyclic and heterocyclic groups containing 0, 1, 2 or 3 heteroatom ring members selected from N, O and S and being optionally substituted with one or more substituents R^{13}.

1.173 A compound according to Embodiment 1.172 wherein R^3 is selected from 5- and 6-membered monocyclic aromatic and unsaturated carbocyclic and heterocyclic groups containing 0, 1 or 2 heteroatom ring members selected from N, O and S and being optionally substituted with one or more substituents R^{13}.

1.174 A compound according to Embodiment 1.173 wherein R^3 is selected from phenyl, pyridyl, pyridonyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl and pyrrolyl, each being optionally substituted with one or more substituents R^{13}.

1.175 A compound according to Embodiment 1.1, and any one of Embodiments 1.2 to 1.169 that are dependent from Embodiment 1.1, wherein R^3 is selected from phenyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, 3,4-dihydro-pyrido-oxazine and 3,4-dihydrobenzoxazine, each being optionally substituted with one or more substituents R^{13}.

ɔmpound according to Embodiment 1.174 wherein R^3 is selected from phenyl optionally substituted with one or more substituents R^{13}.

1.177 A compound according to Embodiment 1.174 wherein R^3 is selected from pyridyl optionally substituted with one or more substituents R^{13}.

1.178 A compound according to Embodiment 1.174 wherein R^3 is selected from pyridonyl optionally substituted with one or more substituents R^{13}.

1.179 A compound according to Embodiment 1.174 wherein R^3 is selected from pyrimidinyl optionally substituted with one or more substituents R^{13}.

1.180 A compound according to Embodiment 1.174 wherein R^3 is selected from pyrazinyl optionally substituted with one or more substituents R^{13}.

1.181 A compound according to Embodiment 1.174 wherein R^3 is selected from isothiazolyl optionally substituted with one or more substituents R^{13}.

1.182 A compound according to Embodiment 1.174 wherein R^3 is selected from thiazolyl optionally substituted with one or more substituents R^{13}.

1.183 A compound according to Embodiment 1.174 wherein R^3 is selected from isoxazolyl optionally substituted with one or more substituents R^{13}.

1.184 A compound according to Embodiment 1.174 wherein R^3 is selected from pyrazolyl optionally substituted with one or more substituents R^{13}.

1.185 A compound according to Embodiment 1.1, and any one of Embodiments 1.2 to 1.184 that are dependent from Embodiment 1.1, wherein the substituents R^{13} are selected from halogen; oxo; cyano; nitro; CH=NOH; and a group R^a-R^b;

R^a is a bond, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, SO_2, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2;

R^b is hydrogen; a cyclic group R^d; or an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, oxo, halogen, cyano, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-4} alkylamino, and a cyclic group R^d; wherein one or two but not all of the carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by O, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c or NR^cSO_2, but excluding the combination wherein R^a is a bond and R^b is hydrogen;

the cyclic group R^d is a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group having from 3 to 7 ring members, of which 0, 1, 2 or 3 are heteroatom ring members selected from O and N, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or more substituents selected from R^{14};

R^{14} is selected from oxo; cyano; and R^a-R^e;

; hydrogen or an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or more substituents selected from phenyl and hydroxy

X^1 is O or NR^c;

X^2 is =O or =NR^c; and

R^c is hydrogen or C_{1-4} alkyl.

1.185A A compound according to Embodiment 1.0A and any one of Embodiments 1.2 to 1.184 that are dependent from Embodiment 1.0A, wherein the substituents R^{13} are selected from halogen; cyano; nitro; CH=NOH; and a group R^a-R^b;

R^a is a bond, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, SO_2, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2;

R^b is hydrogen; a cyclic group R^d; or an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, oxo, halogen, cyano, amino, mono- or di-C_{1-4} alkylamino, and a cyclic group R^d; wherein one or two but not all of the carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by O, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c or NR^cSO_2, but excluding the combination wherein R^a is a bond and R^b is hydrogen;

the cyclic group R^d is a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group having from 3 to 7 ring members, of which 0, 1, 2 or 3 are heteroatom ring members selected from O and N, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or more substituents selected from R^{14};

R^{14} is selected from cyano; and R^a-R^e;

R^e is hydrogen or an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or more substituents selected from phenyl and hydroxy

X^1 is O or NR^c;

X^2 is =O or =NR^c; and

R^c is hydrogen or C_{1-4} alkyl.

1.186 A compound according to Embodiment 1.1, and any one of Embodiments 1.2 to 1.185 that are dependent from Embodiment 1.1, wherein the substituents R^{13} are selected from halogen; cyano; nitro; CH=NOH; and a group R^a-R^b;

R^a is a bond, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, SO_2, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2;

R^b is hydrogen; a cyclic group R^d; or an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, oxo, halogen, cyano, amino, mono- or di-C_{1-4} alkylamino, and a cyclic group R^d; wherein one or two but not all of the carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by O, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c or NR^cSO_2, but excluding the combination wherein R^a is a bond and R^b is hydrogen;

cyclic group R^d is a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group having from 3 to 7 ring members, of which 0, 1, 2 or 3 are heteroatom ring members selected from O and N, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or more substituents selected from R^{14};

R^{14} is selected from cyano; and R^a-R^e;

R^e is hydrogen or an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or more substituents selected from phenyl and hydroxy

X^1 is O or NR^c;

X^2 is =O or =NR^c; and

R^c is hydrogen or C_{1-4} alkyl.

1.187 A compound according to Embodiment 1.186 wherein the substituents R^{13} are selected from halogen; cyano; nitro; CH=NOH; and a group R^a-R^b;

R^a is a bond, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2;

R^b is hydrogen; a cyclic group R^d; or an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, halogen, cyano, carboxy and a cyclic group R^d; wherein one or two but not all of the carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by O, NR^c, C(O)O, O(CO), $C(O)NR^c$, $NR^cC(O)$, $OC(O)NR^c$, SO_2NR^c or NR^cSO_2, but excluding the combination wherein R^a is a bond and R^b is hydrogen;

the cyclic group R^d is a monocyclic heterocyclic group having from 3 to 7 ring members, of which 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O, N and S and oxidised forms thereof, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or more substituents selected from R^{14}; and

R^{14} is oxo or R^a-R^e; and R^e is hydrogen or an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or more substituents selected from phenyl and hydroxy.

1.188 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.187 wherein the substituents R^{13} are selected from halogen; cyano; nitro; CH=NOH; and a group R^a-R^b;

R^a is a bond, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2;

R^b is hydrogen; a cyclic group R^d; or an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, halogen, cyano, and a cyclic group R^d; wherein one or two but not all of the carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by O, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2, but excluding the combination wherein R^a is a bond and R^b is hydrogen;

the cyclic group R^d is a monocyclic heterocyclic group having from 3 to 7 ring members, of which 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O, N and S and oxidised forms

carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or more substituents selected from R^{14}; and

R^{14} is R^a-R^e; and R^e is an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group substituted with phenyl.

1.189 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.188 wherein either no substituents R^{13} are present or 1, 2 or 3 substituents R^{13} are present and are selected from halogen; cyano; nitro; CH=NOH; and a group R^a-R^b; wherein

R^a is a bond, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2;

R^b is hydrogen; a cyclic group R^d; or an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, halogen, cyano, and a cyclic group R^d; wherein one or two but not all of the carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by O, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2, but excluding the combination wherein R^a is a bond and R^b is hydrogen;

the cyclic group R^d is a monocyclic heterocyclic group having from 3 to 7 ring members, of which 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O, N and S and oxidised forms thereof, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or more substituents selected from R^{14}; and

R^{14} is R^a-R^e; and R^e is an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group substituted with phenyl.

1.190 A compound according to Embodiment 1.189 wherein either no substituents R^{13} are present or 1, 2 or 3 substituents R^{13} are present and are selected from fluorine; chlorine; cyano; nitro; CH=NOH; and a group R^a-R^b; wherein

R^a is a bond, O, CO, $CONR^c$, NR^cCO, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2;

R^b is hydrogen; a cyclic group R^d; or a C_{1-8} alkyl group optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, fluorine, cyano, and a cyclic group R^d; wherein one or two but not all of the carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by O, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2;

the cyclic group R^d is a monocyclic heterocyclic group having from 3 to 7 ring members, of which 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O, N and S and oxidised forms thereof, the heterocyclic group being optionally substituted with one or more substituents selected from R^{14}; and

R^{14} is R^a-R^e; and R^e is benzyl.

1.191 A compound according to Embodiment 1.190 wherein either no substituents R^{13} are present or 1, 2 or 3 substituents R^{13} are present and are selected from fluorine; chlorine; cyano; nitro; CH=NOH; and a group R^a-R^b; wherein

R^a is a bond, O, CO, $CONR^c$, NR^cCO, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2;

; a cyclic group R^d; C_{2-3} alkynyl; or a C_{1-6} alkyl group optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, fluorine, cyano, and a cyclic group R^d; wherein one or two but not all of the carbon atoms of the C_{1-6} alkyl group may optionally be replaced by NR^cSO_2 and wherein the cyclic group R^d is a monocyclic heterocyclic group having from 4-6 ring members, of which 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O and N, the heterocyclic group being optionally substituted with one or more substituents selected from R^{14}; wherein R^{14} is R^a-R^e; and R^e is benzyl.

1.192 A compound according to Embodiment 1.1, and any one of Embodiments 1.2 to 1.191 that are dependent from Embodiment 1.1, wherein R^{13} is additionally selected from oxo and hydroxy.

1.193 A compound according to Embodiment 1.1, and any one of Embodiments 1.2 to 1.191 that are dependent from Embodiment 1.1, wherein R^{13} is selected from:
halogen;
cyano;
C_{1-4} alkoxy;
C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or more substituents (e.g. one or two) selected from amino, mono- or di-C_{1-4}alkylamino, fluorine, cyano, hydroxy, carboxy, C_{1-2} alkoxy, carbamoyloxy, mono- or di-C_{1-4}alkylcarbamoyloxy, C_{1-4}-alkoxycarbony and C_{1-4}alkanoyloxy; wherein one carbon atom of the C_{1-6} alkyl may optionally be replaced by O;
-NH-C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or more substituents (e.g. one or two) selected from amino, mono- or di-C_{1-4}alkylamino, fluorine, cyano, hydroxy, carboxy, C_{1-2} alkoxy, carbamoyloxy, mono- or di-C_{1-4}alkylcarbamoyloxy, C_{1-4}-alkoxycarbony and C_{1-4}alkanoyloxy; wherein one carbon atom of the C_{1-6} alkyl may optionally be replaced by O;
-O-C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or more substituents (e.g. one or two) selected from amino, mono- or di-C_{1-4}alkylamino, fluorine, cyano, hydroxy, carboxy, C_{1-2} alkoxy, carbamoyloxy, mono- or di-C_{1-4}alkylcarbamoyloxy, C_{1-4}-alkoxycarbony and C_{1-4}alkanoyloxy; wherein one carbon atom of the C_{1-6} alkyl may optionally be replaced by O;
C_{1-4} alkylthio;
amino;
mono-C_{1-4} alkylamino;
di-C_{1-4} alkylamino;
oxo;
oxido;
carboxy;
carbamoyl;
mono- or di-C_{1-4}alkylcarbamoyl;

-membered non-aromatic rings containing a nitrogen heteroatom ring member and optionally a second heteroatom ring member selected from O and N, the non-aromatic rings being optionally substituted with one or more (e.g. one or two) substituents selected from C_{1-4} alkyl and oxo; and

5-membered heteroaryl rings containing a nitrogen heteroatom ring member and optionally a second heteroatom ring member selected from N, O and S, wherein the 5-membered heteroaryl rings are optionally substituted with C_{1-4} alkyl, hydroxy-C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxycarbonyl.

1.194 A compound according to Embodiment 1.1, and any one of Embodiments 1.2 to 1.191 that are dependent from Embodiment 1.1, wherein R^{13} is selected from halogen; cyano; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} alkyl optionally substituted with one or more fluorine, cyano, hydroxy or C_{1-2} alkoxy substituents; C_{1-4}acyloxy-C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkylthio; amino; mono-C_{1-4} alkylamino; di-C_{1-4} alkylamino; oxo; oxido; carboxy; carbamoyl; mono- or di-C_{1-4}alkylcarbamoyl; and 5-membered heteroaryl rings containing a nitrogen heteroatom ring member and optionally a second heteroatom ring member selected from N, O and S, wherein the 5-membered heteroaryl rings are optionally substituted with C_{1-4} alkyl, hydroxy-C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxycarbonyl.

1.195 A compound according to Embodiment 1.1, and any one of Embodiments 1.2 to 1.191 that are dependent from Embodiment 1.1, wherein R^{13} is selected from halogen; cyano; hydroxy; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} alkyl optionally substituted with one or more fluorine, cyano, hydroxy or C_{1-2} alkoxy substituents; C_{1-4}acyloxy-C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkylthio; amino; mono-C_{1-4} alkylamino; di-C_{1-4} alkylamino; oxo; oxido; carboxy; carbamoyl; mono- or di-C_{1-4}alkylcarbamoyl; and 5-membered heteroaryl rings containing a nitrogen heteroatom ring member and optionally a second heteroatom ring member selected from N, O and S, wherein the 5-membered heteroaryl rings are optionally substituted with C_{1-4} alkyl, hydroxy-C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxycarbonyl.

1.196 A compound according to Embodiment 1.194 wherein R^{13} is selected from halogen, cyano, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4} alkyl, hydroxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4}acyloxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylthio, amino, mono-C_{1-4} alkylamino, di-C_{1-4} alkylamino, oxo, oxido, pyrazolyl, C_{1-4} alkoxycarbonylpyrazolyl, hydroxy- C_{1-4} alkyl-pyrazolyl, carboxy and carbamoyl.

1.197 A compound according to Embodiment 1.195 wherein R^{13} is selected from halogen, cyano; hydroxy, C_{1-4}alkoxy; C_{1-4} alkyl, hydroxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylthio, amino, mono-C_{1-4} alkylamino, di-C_{1-4} alkylamino, oxo, oxido, pyrazolyl, C_{1-4} alkoxycarbonylpyrazolyl, hydroxy-C_{1-4} alkyl-pyrazolyl, carboxy and, carbamoyl.

1.198 A compound according to Embodiment 1.195 wherein R^{13} is selected from halogen, cyano, hydroxy, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4} alkyl, hydroxy-C_{1-4} alkyl, amino, mono-C_{1-4} alkylamino, di-C_{1-4} alkylamino, oxo, oxido, pyrazolyl, hydroxy- C_{1-4} alkyl-pyrazolyl, carboxy and carbamoyl.

A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.91 and 1.196 wherein R^{13} is selected from fluorine, chlorine, cyano, methoxy, methyl, methylthio, oxo, oxido, hydroxymethyl, acetoxymethyl, carboxy, carbamoyl, pyrazolyl, ethoxycarbonyl-pyrazolyl, hydroxymethylpyrazolyl, amino, methylamino and dimethylamino.

1.200 A compound according to Embodiment 1.197 wherein R^{13} is selected from fluorine, chlorine, cyano, hydroxy, methoxy, methyl, oxo, oxido, hydroxymethyl, carboxy, carbamoyl, pyrazolyl, hydroxymethylpyrazolyl, amino, methylamino and dimethylamino.

1.201 A compound according to Embodiment 1.199 wherein R^{13} is selected from fluorine, chlorine, cyano, methyl, oxido, hydroxymethyl, acetoxymethyl, carbamoyl, pyrazolyl, hydroxymethylpyrazolyl, amino and methylamino.

1.202 A compound according to Embodiment 1.201 wherein R^{13} is selected from chlorine, methyl, hydroxymethyl and amino.

1.203 A compound according to Embodiment 1.201 or Embodiment 1.202 wherein R^{13} is amino.

1.204 A compound according to Embodiment 1.202 wherein R^{13} is hydroxymethyl.

1.205 A compound according to Embodiment 1.202 wherein two substituents R^{13} are present and are amino and chlorine.

1.206 A compound according to Embodiment 1.202 wherein two substituents R^{13} are present and are amino and methyl.

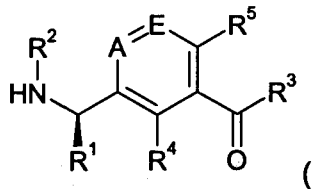
1.207 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.206 wherein either no substituents R^{13} are present or 1 or 2 substituents R^{13} are present.

1.208 A compound according to Embodiment 1.207 wherein one substituent R^{13} is present.

1.209 A compound according to Embodiment 1.202 wherein two substituents R^{13} are present.

1.210 A compound according to Embodiment 1.207 wherein no substituents R^{13} are present.

1.211 A compound according to Embodiment 1.1 having the isomeric form (1a):



(1a)

oxide or tautomer thereof, wherein A, E, R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are as defined in Embodiment 1.1 and any one of Embodiments 1.2 to 1.210 that are dependent from Embodiment 1.1.

1.211A A compound according to Embodiment 1.211 wherein:

A is CH;

E is CH;

R^1 is ethyl or cyclopropyl;

R^2 is X-R^8; wherein X is -*$CH(CH_3)CH_2$- and the asterisk denotes a chiral centre which is in the *S*-configuration;

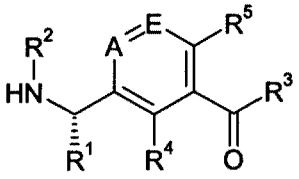
R^8 is $C(=O)NR^{10}R^{11}$ where R^{10} and R^{11} are both hydrogen;

R^4 is fluorine;

R^5 is chlorine; and

R^3 is pyridyl substituted with one substituent which is an NH_2 group.

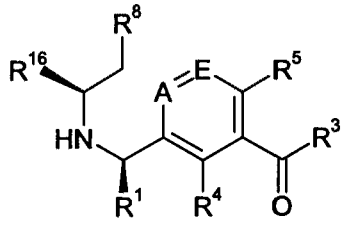
1.212 A compound according to Embodiment 1.1 having the isomeric form (1b):



(1b)

or a salt, N-oxide or tautomer thereof, wherein A, E, R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are as defined in Embodiment 1.1 and any one of Embodiments 1.2 to 1.210 that are dependent from Embodiment 1.1.

1.213 A compound according to Embodiment 1.211 having the formula (2):



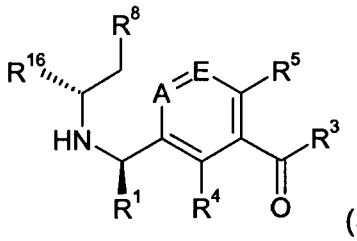
(2)

or a salt, N-oxide or tautomer thereof, wherein:

R^{16} is selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl; and

A, E, R^1, R^3, R^4, R^5 and R^8 are as defined in Embodiment 1.1 and any one of Embodiments 1.2 to 1.210 that are dependent from Embodiment 1.1.

1.214 A compound according to Embodiment 1.211 having the formula (3):



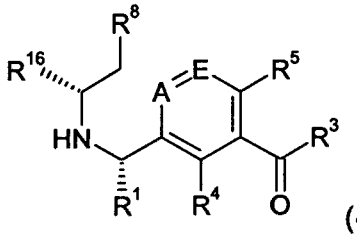
(3)

or a salt, N-oxide or tautomer thereof, wherein:

R^{16} is selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl; and

A, E, R^1, R^3, R^4, R^5 and R^8 are as defined in Embodiment 1.1 and any one of Embodiments 1.2 to 1.210 that are dependent from Embodiment 1.1.

1.215 A compound according to Embodiment 1.212 having the formula (4):

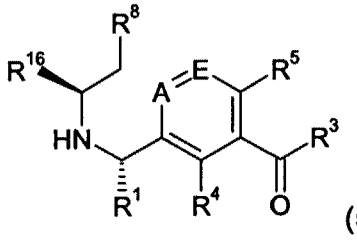


(4)

or a salt, N-oxide or tautomer thereof, wherein:

R^{16} is selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl; and A, E, R^1, R^3, R^4, R^5 and R^8 are as defined in Embodiment 1.1 and any one of Embodiments 1.2 to 1.210 that are dependent from Embodiment 1.1.

1.216 A compound according to Embodiment 1.212 having the formula (5):



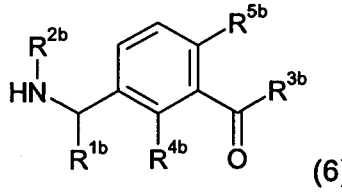
(5)

or a salt, N-oxide or tautomer thereof, wherein:

R^{16} is selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl; and

A, E, R^1, R^3, R^4, R^5 and R^8 are as defined in Embodiment 1.1 and any one of Embodiments 1.2 to 1.210 that are dependent from Embodiment 1.1.

1.217 A compound according to Embodiment 1.1 having the formula (6):



(6)

or a salt, N-oxide, tautomer or stereoisomer thereof, wherein:

s selected from C_{1-4} alkyl, allyl and cyclopropyl;

R^{2b} is selected from hydrogen and a group X^b-R^{8b};

X^b is a C_{1-5} alkanediyl group wherein one carbon atom of the C_{1-4} alkanediyl group may optionally be bonded to a -CH_2-CH_2- moiety to form a cyclopropane-1,1-diyl group or two adjacent carbon atoms of the C_{1-4} alkanediyl group may optionally be bonded to a -CH_2-CH_2-CH_2- moiety to form a cyclopentane-1,2-diyl group;

R^{3b} is a carbocyclic or heterocyclic ring selected from phenyl, pyridyl, 1-oxypyridyl, pyridonyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, pyrido-oxazinonyl and dihydrobenzoxazinyl, each being optionally substituted with one or more substituents R^{13b};

R^{4b} is halogen;

R^{5b} is selected from halogen; hydroxy; C_{1-2}alkyl; C_{1-2}alkoxy; difluoromethoxy; trifluoromethoxy;

R^{8b} is selected from hydroxy and C(=O)NHR^{11b}; provided that when R^{8b} is hydroxy, there are at least two carbon atoms in line between the hydroxy group and the nitrogen atom to which X^b is attached;

R^{11b} is selected from hydrogen and amino-C_{2-4} alkyl; and

R^{13b} is selected from halogen, cyano; hydroxy, C_{1-4} alkyl, oxo, C_{1-4}alkoxy, hydroxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4}acyloxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfanyl, amino, mono-C_{1-4} alkylamino, di-C_{1-4} alkylamino, pyrazolyl, C_{1-4} alkoxycarbonylpyrazolyl, hydroxy-C_{1-4} alkyl-pyrazolyl, carboxy and, carbamoyl.

1.218 A compound according to Embodiment 1.217 wherein:

R^{1b} is selected from C_{1-4} alkyl and cyclopropyl;

X^b is a C_{1-5} alkanediyl group wherein one carbon atom of the C_{1-4} alkanediyl group may optionally be bonded to a -CH_2-CH_2- moiety to form a cyclopropane-1,1-diyl group;

R^{3b} is a carbocyclic or heterocyclic ring selected from phenyl, pyridyl, 1-oxypyridyl, pyridonyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, isoxazolyl and pyrido-oxazinonyl, each being optionally substituted with one or more substituents R^{13b}; and

R^{13b} is selected from halogen, cyano; hydroxy, C_{1-4} alkyl, oxo, C_{1-4}alkoxy, hydroxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4}acyloxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfanyl, amino, mono-C_{1-4} alkylamino, di-C_{1-4} alkylamino, pyrazolyl, C_{1-4} alkoxycarbonylpyrazolyl, hydroxy-C_{1-4} alkyl-pyrazolyl, carboxy and, carbamoyl.

1.219 A compound according to Embodiment 1.217 or Embodiment 1.218, wherein:

R^{1b} is selected from ethyl and cyclopropyl;

R^{2b} is selected from hydrogen and a group X^b-R^{8b};

X^b is a C_{1-5} alkanediyl group, which may be optionally substituted with fluorine, wherein one carbon atom of the C_{1-4} alkanediyl group may optionally be bonded to a -CH_2-CH_2- moiety to form a cyclopropane-1,1-diyl group;

s a carbocyclic or heterocyclic ring selected from phenyl, pyridyl, 1-oxypyridyl, pyridonyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, isothiazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, dihydrobenzoxazinyl and pyrido-oxazinonyl, each being optionally substituted with one or more substituents R^{13b};

R^{4b} is fluorine;

R^{5b} is selected from fluorine; chlorine; hydroxy; methyl; and methoxy;

R^{8b} is selected from hydroxy and $C(=O)NHR^{11b}$; provided that when R^{8b} is hydroxy, there are at least two carbon atoms in line between the hydroxy group and the nitrogen atom to which X^b is attached;

R^{11b} is selected from hydrogen and aminoethyl; and

R^{13b} is selected from fluorine, chlorine, hydroxy, cyano; methyl, methoxy, hydroxymethyl, acetoxymethyl, methysulfanyl, amino, methylamino, dimethylamino, pyrazolyl, ethoxycarbonyl-pyrazolyl, hydroxymethyl-pyrazolyl, carboxy and carbamoyl.

1.220 A compound according to Embodiment 1.219 wherein R^{3b} is a carbocyclic or heterocyclic ring selected from phenyl, pyridyl, 1-oxypyridyl, pyridonyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, isothiazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, benzoxazinyl and pyrido-oxazinonyl, each being optionally substituted with one or more substituents R^{13b}.

1.221 A compound according to Embodiment 1.219 or Embodiment 220 wherein R^{1b} is ethyl.

1.222 A compound according to Embodiment 1.219 or Embodiment 1.220 wherein R^{1b} is ethyl in which all five hydrogen atoms are ^2H (deuterium) isotopes (i.e. R^{1b} is CD_2CD_3 where D is deuterium).

1.223 A compound according to Embodiment 1.219 or Embodiment 1.220 wherein R^{1b} is cyclopropyl.

1.224 A compound according to any one of Embodiments 1.217 to 1.223 wherein R^{5b} is chlorine.

1.225 A compound according to any one of Embodiments 1.217 to 1.224 wherein R^{2b} is hydrogen.

1.226 A compound according to one of Embodiments 1.217 to 1.225 wherein R^{2b} is a group X^b-R^{8b}.

1.227 A compound according to Embodiment 1.226 wherein R^{8b} is is $C(=O)NHR^{11b}$; where R^{11b} is selected from hydrogen, 2-hydroxyethyl and 2-aminoethyl.

1.228 A compound according to Embodiment 1.227 wherein R^{8b} is is $C(=O)NHR^{11b}$; where R^{11b} is selected from hydrogen and 2-aminoethyl.

1.229 A compound according to Embodiment 1.227 wherein R^{8b} is is $C(=O)NH_2$.

mpound according to Embodiment 1.227 wherein R^{8b} is $C(=O)NH(CH_2)_2NH_2$.

1.231 A compound according to Embodiment 1.227 wherein R^{8b} is $C(=O)NH(CH_2)_2OH$.

1.232 A compound according to any one of Embodiments 1.217 to 1.231 wherein there are 0, 1 or 2 substituents R^{13b} on the carbocyclic or heterocyclic ring.

1.233 A compound according to any one of Embodiments 1.217 to 1.232 wherein R^{3b} is selected from aminopyridyl, phenyl, hydroxyphenyl, difluorophenyl, cyanophenyl, pyridyl, methoxypyridyl, chloropyridyl, carboxypyridyl, fluorophenyl, pyrimidinyl, isothiazolyl, thiazolyl, methylisoxazolyl, 1-oxypyridyl, carboxyphenyl, cyanopyridyl, aminopyrazinyl, methylaminopyrazinyl, methylaminopyridyl, dimethylaminopyridyl, pyrazolyl-pyridyl, aminocarbonylpyridyl, aminocarbonylphenyl, pyridonyl, ethoxycarbonylpyrazolyl-pyridyl, hydroxymethylpyrazolyl-pyridyl, acetoxymethylphenyl, hydroxymethylphenyl, methylsulfanylpyrimidinyl, pyrazolyl, pyrido[3,2b][1,4]oxazinonyl, aminopyridazinyl, amino-cyanophenyl, chloropyridazinyl and methoxy-cyanophenyl.

1.234 A compound according to any one of Embodiments 1.217 to 1.232 wherein R^{3b} is selected from aminopyridyl, phenyl, hydroxyphenyl, difluorophenyl, cyanophenyl, pyridyl, methoxypyridyl, chloropyridyl, carboxypyridyl, fluorophenyl, pyrimidinyl, isothiazolyl, thiazolyl, methylisoxazolyl, 1-oxypyridyl, carboxyphenyl, cyanopyridyl, aminopyrazinyl, methylaminopyrazinyl, methylaminopyridyl, dimethylaminopyridyl, pyrazolyl-pyridyl, aminocarbonylpyridyl, aminocarbonylphenyl, pyridonyl, ethoxycarbonylpyrazolyl-pyridyl, hydroxymethylpyrazolyl-pyridyl, acetoxymethylphenyl, hydroxymethylphenyl, methylsulfanylpyrimidinyl, pyrazolyl, pyrido[3,2b][1,4]oxazinonyl, aminopyridazinyl, amino-cyanophenyl, chloropyridazinyl, methoxy-cyanophenyl, amino-chlorophenyl, amino-tolyl, benzoxazinyl, dihydrobenzoxazinonyl and amino-methylpyridyl.

1.235 A compound according to Embodiment 1.233 wherein R^{3b} is selected from 6-amino-3-pyridyl; 5-amino-3-pyridyl; 5-amino-2-pyridyl; 2-amino-4-pyridyl; phenyl; 3,4-difluorophenyl; 3-cyanophenyl; 4-cyanophenyl; 2-pyridyl; 3-pyridyl; 4-pyridyl; isothiazolyl-5-yl; 5-methoxypyridin-3-yl; 6-chloropyridin-3-yl; 6-carboxypyridin-3-yl; 3-fluorophenyl; 4-fluorophenyl; pyrimidin-4-yl; pyrimidin-5-yl; isothiazole-5-yl; thiazol-2-yl; 5-methylisoxazol-3-yl; 1-oxypyridin-3-yl; 1-oxypyridin-4-yl; 3-carboxyphenyl; 4-carboxyphenyl; 6-cyanopyridin-3-yl; 5-aminopyrazin-2-yl; 5-methylaminopyrazin-2-yl; 6-methylaminopyridin-3-yl; 6-dimethylaminopyridin-3-yl; 6-(1H)-pyrazol-1-yl)-pyridin-3-yl; 6-aminocarbonylpyridin-3-yl; 4-aminocarbonylphenyl; 6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl; 6-[4-ethoxycarbonyl-1H-pyrazol-1-yl]-pyridin-3-yl; 6-[4-(hydroxymethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-pyridin-3-yl; 4-acetoxymethylphenyl; 3-hydroxymethylphenyl; 4-hydroxymethylphenyl; 2-methylsulfanylpyrimidin-5-yl; 1H-pyrazol-4-yl; 2H,3H,4H-pyrido[3,2-

n-3-on-6-yl; 3-hydroxyphenyl; 4-hydroxyphenyl; 6-aminopyridazin-3-yl; 4-amino-3-cyanophenyl; 6-chloropyridazin-3-yl and 3-cyano-4-methoxyphenyl.

1.236 A compound according to Embodiment 1.234 wherein R^{3b} is selected from 6-amino-3-pyridyl; 5-amino-3-pyridyl; 5-amino-2-pyridyl; 5-amino-4-methyl-2-pyridyl; 2-amino-4-pyridyl; phenyl; 3,4-difluorophenyl; 3-cyanophenyl; 4-cyanophenyl; 2-pyridyl; 3-pyridyl; 4-pyridyl; isothiazolyl-5-yl; 5-methoxypyridin-3-yl; 6-chloropyridin-3-yl; 6-carboxypyridin-3-yl; 3-fluorophenyl; 4-fluorophenyl; pyrimidin-4-yl; pyrimidin-5-yl; isothiazole-5-yl; thiazol-2-yl; 5-methylisoxazol-3-yl; 1-oxypyridin-3-yl; 1-oxypyridin-4-yl; 3-carboxyphenyl; 4-carboxyphenyl; 6-cyanopyridin-3-yl; 5-cyanopyridin-2-yl; 5-aminopyrazin-2-yl; 5-methylaminopyrazin-2-yl; 6-methylaminopyridin-3-yl; 6-dimethylaminopyridin-3-yl; 6-(1H)-pyrazol-1-yl)-pyridin-3-yl; 6-aminocarbonylpyridin-3-yl; 4-aminocarbonylphenyl; 6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl; 6-[4-ethoxycarbonyl-1H-pyrazol-1-yl]-pyridin-3-yl; 6-[4-(hydroxymethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-pyridin-3-yl; 4-acetoxymethylphenyl; 3-hydroxymethylphenyl; 4-hydroxymethylphenyl; 2-methylsulfanylpyrimidin-5-yl; 1H-pyrazol-4-yl; 2H,3H,4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-on-6-yl; 3-hydroxyphenyl; 4-hydroxyphenyl; 6-aminopyridazin-3-yl; 4-amino-3-cyanophenyl; 6-chloropyridazin-3-yl, 3-cyano-4-methoxyphenyl, 4-cyano-3-methoxyphenyl, 4-amino-3-chlorophenyl, 4-amino-3-methylphenyl, benzoxazinyl, 3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl, 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl and amino-methylpyridyl.

1.237 A compound according to Embodiment 1.233 wherein R^{3b} is selected from aminopyridyl, phenyl, hydroxyphenyl, difluorophenyl, cyanophenyl, pyridyl, fluorophenyl, pyrimidinyl, isothiazolyl, methylisoxazolyl, 1-oxypyridyl, carboxyphenyl, cyanopyridyl, aminopyrazinyl, dimethylaminopyridyl, pyrazolyl-pyridyl, aminocarbonylphenyl, pyridonyl, hydroxymethylpyrazolyl-pyridyl, hydroxymethylphenyl, hydroxyphenyl, aminopyridazinyl, amino-cyanophenyl, chloropyridazinyl and methoxy-cyanophenyl.

1.238 A compound according to Embodiment 1.234 wherein R^{3b} is selected from aminopyridyl, phenyl, hydroxyphenyl, difluorophenyl, cyanophenyl, pyridyl, fluorophenyl, pyrimidinyl, isothiazolyl, methylisoxazolyl, 1-oxypyridyl, carboxyphenyl, cyanopyridyl, aminopyrazinyl, dimethylaminopyridyl, pyrazolyl-pyridyl, aminocarbonylphenyl, pyridonyl, hydroxymethylpyrazolyl-pyridyl, hydroxymethylphenyl, hydroxyphenyl, aminopyridazinyl, amino-cyanophenyl, chloropyridazinyl, methoxy-cyanophenyl, amino-methylpyridyl, amino-chlorophenyl, amino-methylphenyl, 3,4-dihydrobenzoxazinyl, 3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl, dihydro-benzoxazinyl and amino-methylpyridyl

1.239 A compound according to Embodiment 1.234 wherein R^{3b} is selected from 6-amino-3-pyridyl; 5-amino-3-pyridyl; 5-amino-2-pyridyl; 2-amino-4-pyridyl; phenyl; 3,4-difluorophenyl; 3-cyanophenyl; 4-cyanophenyl; 2-pyridyl; 3-pyridyl; 4-pyridyl; isothiazolyl-5-yl; 3-fluorophenyl; 4-fluorophenyl; pyrimidin-4-yl, isothiazole-5-yl; 5-methylisoxazol-3-yl; 1-oxypyridin-3-yl; 1-

-yl; 3-carboxyphenyl; 4-carboxyphenyl; 6-cyanopyridin-3-yl; 5-aminopyrazin-2-yl; 5-methylaminopyrazin-2-yl; 6-dimethylaminopyridin-3-yl; 6-(1H)-pyrazol-1-yl)-pyridin-3-yl; 4-aminocarbonylphenyl; 6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl; 6-[4-(hydroxymethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-pyridin-3-yl; 3-hydroxymethylphenyl; 4-hydroxymethylphenyl; 3-hydroxyphenyl; 4-hydroxyphenyl; 6-aminopyridazin-3-yl; 4-amino-3-cyanophenyl; 6-chloropyridazin-3-yl and 3-cyano-4-methoxyphenyl.

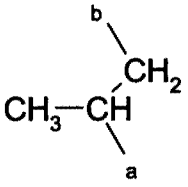
1.240 A compound according to Embodiment 1.234 wherein R^{3b} is selected from 6-amino-3-pyridyl; 5-amino-3-pyridyl; 5-amino-2-pyridyl; 2-amino-4-pyridyl; phenyl; 3,4-difluorophenyl; 3-cyanophenyl; 4-cyanophenyl; 2-pyridyl; 3-pyridyl; 4-pyridyl; isothiazolyl-5-yl; 3-fluorophenyl; 4-fluorophenyl; pyrimidin-4-yl, isothiazole-5-yl; 5-methylisoxazol-3-yl; 1-oxypyridin-3-yl; 1-oxypyridin-4-yl; 3-carboxyphenyl; 4-carboxyphenyl; 6-cyanopyridin-3-yl; 5-aminopyrazin-2-yl; 5-methylaminopyrazin-2-yl; 6-dimethylaminopyridin-3-yl; 6-(1H)-pyrazol-1-yl)-pyridin-3-yl; 4-aminocarbonylphenyl; 6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl; 6-[4-(hydroxymethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-pyridin-3-yl; 3-hydroxymethylphenyl; 4-hydroxymethylphenyl; 3-hydroxyphenyl; 4-hydroxyphenyl; 6-aminopyridazin-3-yl; 4-amino-3-cyanophenyl; 6-chloropyridazin-3-yl, 3-cyano-4-methoxyphenyl, 5-amino-4-methyl-2-pyridyl; 5-cyanopyridin-2-yl; 4-cyano-3-methoxyphenyl, 4-amino-3-chlorophenyl, 4-amino-3-methylphenyl, benzoxazinyl, 3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl, 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl and amino-methylpyridyl.

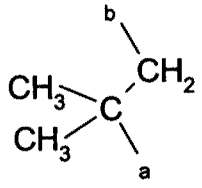
1.241 A compound according to Embodiment 1.233 wherein R^{3b} is selected from aminopyridyl, phenyl, difluorophenyl, cyanophenyl, pyridyl, methoxypyridyl, chloropyridyl, carboxypyridyl, carboxyphenyl, fluorophenyl, pyrimidinyl, isothiazolyl, thiazolyl, methylisoxazolyl, 1-oxypyridyl, cyanopyridyl, aminopyrazinyl, methylaminopyridyl, methylaminopyrazinyl, dimethylaminopyridyl, pyrazolyl-pyridyl, aminocarbonylpyridyl, pyridonyl, ethoxycarbonylpyrazolyl-pyridyl, hydroxymethylpyrazolyl-pyridyl, acetoxymethylphenyl, hydroxymethylphenyl, methylsulfanylpyrimidinyl, pyrazolyl and pyrido[3,2b][1,4]oxazinonyl.

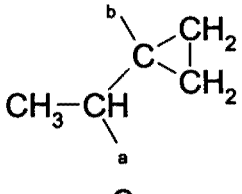
1.242 A compound according to Embodiment 1.241 wherein R^{3b} is selected from 6-amino-3-pyridyl; 5-amino-3-pyridyl; 5-amino-2-pyridyl; 2-amino-4-pyridyl; phenyl; 3,4-difluorophenyl; 3-cyanophenyl; 4-cyanophenyl; 2-pyridyl; 3-pyridyl; 4-pyridyl; isothiazolyl-5-yl; 5-methoxypyridin-3-yl; 6-chloropyridin-3-yl; 6-carboxypyridin-3-yl; 3-fluorophenyl; 4-fluorophenyl; pyrimidin-4-yl; pyrimidin-5-yl; isothiazole-5-yl; thiazol-2-yl; 5-methylisoxazol-3-yl; 1-oxypyridin-3-yl; 1-oxypyridin-4-yl; 6-cyanopyridin-3-yl; 5-aminopyrazin-2-yl; 5-methylaminopyrazin-2-yl; 6-methylaminopyridin-3-yl; 6-dimethylaminopyridin-3-yl; 6-(1H)-pyrazol-1-yl)-pyridin-3-yl; 6-aminocarbonylpyridin-3-yl; 6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl; 6-[4-ethoxycarbonyl-1H-pyrazol-1-yl]-pyridin-3-yl; 6-[4-(hydroxymethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-pyridin-3-yl; 4-acetoxymethylphenyl; 3-carboxyphenyl; 3-hydroxymethylphenyl; 4-hydroxymethylphenyl; 2-methylsulfanylpyrimidin-5-yl; 1H-pyrazol-4-yl and 2H,3H,4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-on-6-yl.

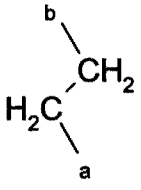
mpound according to Embodiment 1.234 wherein R^{3b} is selected from 6-amino-3-pyridyl; 5-amino-3-pyridyl; 5-amino-2-pyridyl; 2-amino-4-pyridyl; phenyl; 3,4-difluorophenyl; 3-cyanophenyl; 4-cyanophenyl; 2-pyridyl; 3-pyridyl; 4-pyridyl; isothiazolyl-5-yl; 5-methoxypyridin-3-yl; 6-chloropyridin-3-yl; 6-carboxypyridin-3-yl; 3-fluorophenyl; 4-fluorophenyl; pyrimidin-4-yl; pyrimidin-5-yl; isothiazole-5-yl; thiazol-2-yl; 5-methylisoxazol-3-yl; 1-oxypyridin-3-yl; 1-oxypyridin-4-yl; 6-cyanopyridin-3-yl; 5-aminopyrazin-2-yl; 5-methylaminopyrazin-2-yl; 6-methylaminopyridin-3-yl; 6-dimethylaminopyridin-3-yl; 6-(1H)-pyrazol-1-yl)-pyridin-3-yl; 6-aminocarbonylpyridin-3-yl; 6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl; 6-[4-ethoxycarbonyl-1H-pyrazol-1-yl]-pyridin-3-yl; 6-[4-(hydroxymethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-pyridin-3-yl; 4-acetoxymethylphenyl; 3-carboxyphenyl; 3-hydroxymethylphenyl; 4-hydroxymethylphenyl; 2-methylsulfanylpyrimidin-5-yl; 1H-pyrazol-4-yl, 2H,3H,4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-on-6-yl, 5-amino-4-methyl-2-pyridyl; 5-cyanopyridin-2-yl; 4-cyano-3-methoxyphenyl, 4-amino-3-chlorophenyl, 4-amino-3-methylphenyl, benzoxazinyl, 3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl, 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl and amino-methylpyridyl.

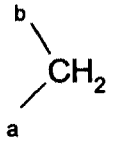
1.244 A compound according to any one of Embodiments 1.217 to 1.224 and 1.226 to 1.243 wherein X^b is selected from groups A to M and R.

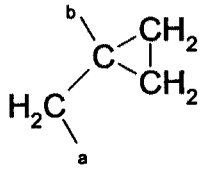

A

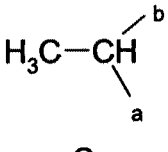

B

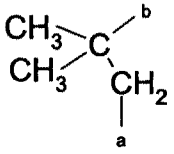

C

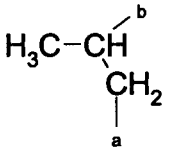

D

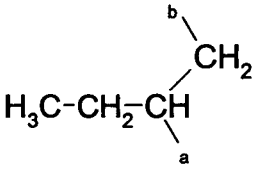

E

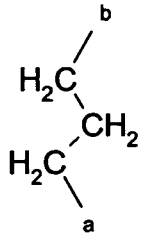

F

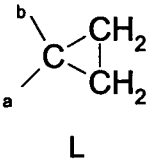

G

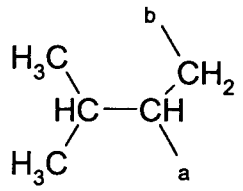

H


I

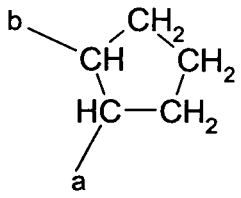

J


K


L



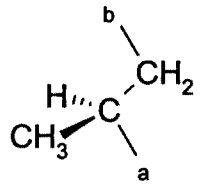
M



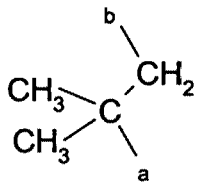
R

1.244A A compound according to Embodiment 1.244 wherein X^b is selected from groups A to M.

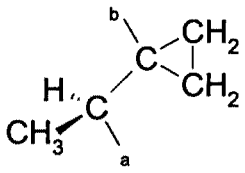
1.245 A compound according to any one of Embodiments 1.217 to 1.224 and 1.226 to 1.243 wherein X^b is selected from groups AA, B, AC, D, E, F, AG, H, AI, J, K, L, M, N, O, P, Q and S below.



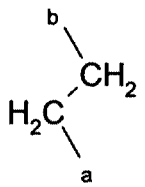
AA



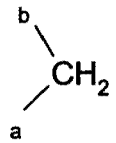
B



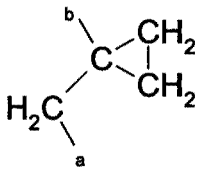
AC



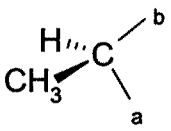
D



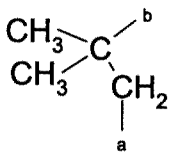
E



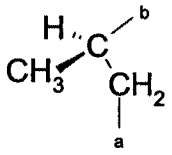
F



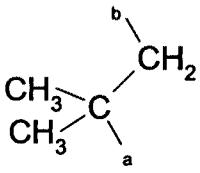
AG



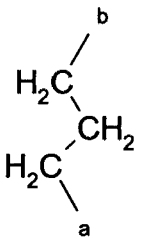
H



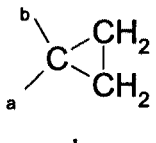
AI



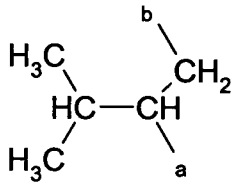
J



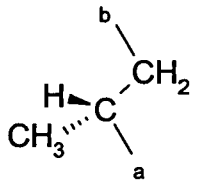
K



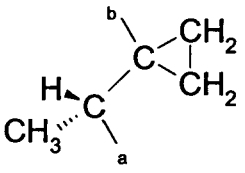
L



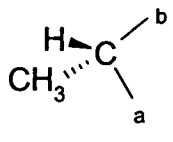
M



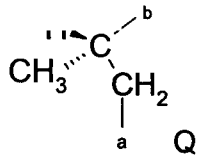
N



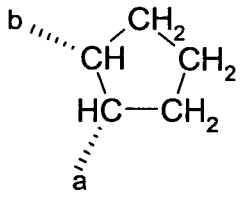
O



P



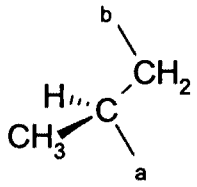
Q



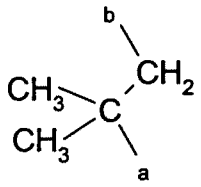
S

1.246 A compound according to Embodiment 1.245 wherein wherein X^b is selected from groups AA, B, AC, D, E, F, AG, H, AI, J, K, L, M, N, O, P and Q.

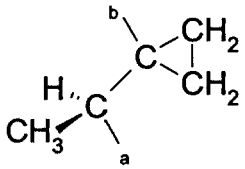
1.247 A compound according to any one of Embodiments 1.217 to 1.224 and 1.226 to 1.243 wherein X^b is selected from groups AA, B, AC, D, E, F, AG, H, AI, J, K, L and M below.



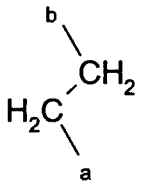
AA



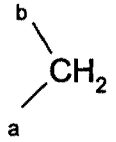
B



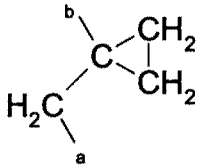
AC



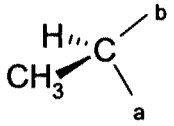
D



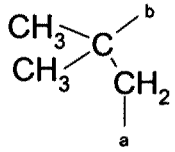
E



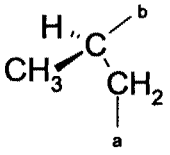
F



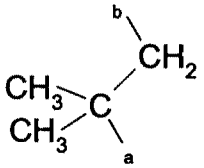
AG



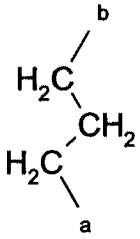
H



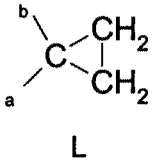
AI



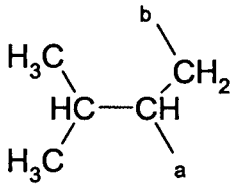
J



K



L



M

1.248 A compound according to Embodiment 1.247 wherein wherein X^b is a group AA or B.

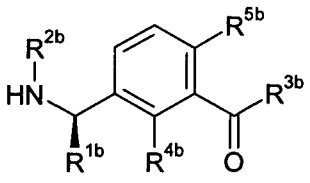
1.249 A compound according to Embodiment 1.247 wherein X^b is a group AA, B or D.

ımpound according to Embodiment 1.249 wherein X^b is a group AA.

1.251 A compound according to Embodiment 1.249 wherein X^b is a group B.

1.252 A compound according to Embodiment 1.249 wherein X^b is a group D.

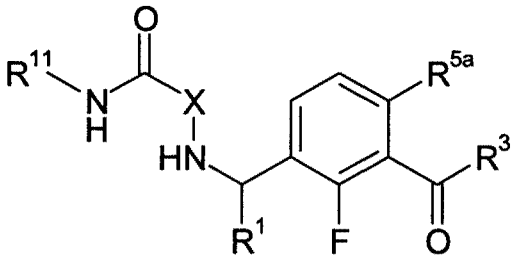
1.253 A compound of the formula (7):



(7)

or a salt, N-oxide, tautomer or stereoisomer thereof, wherein R^{1b}, R^{2b}, R^{3b}, R^{4b} and R^{5b} are as defined in any one of Embodiments 1.217 to 1.252.

1.254 A compound according to Embodiment 1.1 having the formula (8):



(8)

or a salt, N-oxide, tautomer or stereoisomer thereof,

wherein:

R^{11} is selected from hydrogen, amino-C_{2-4}alkyl and hydroxy-C_{2-4}alkyl;

X is selected from $-(CH_2)_p-$, $(CH_2)_q-CH(Alk)-(CH_2)_r-$, $-CH(Alk)-W-$, $-(CH_2)_r-C(CH_3)_2-(CH_2)_r-$ and $-(CH_2)_t-W-(CH_2)_u-$, where W is a cyclopropane-1,1-diyl group or cyclopentane-1,2-diyl group;

each Alk is independently selected from methyl, ethyl and isopropyl; p is 1, 2 or 3; q is 0 or 1; r is 0 or 1; t is 0 or 1 and u is 0 or 1; provided that the total number of carbon atoms contained within X, excluding two of the carbon atoms of any cyclopropane-1,1-diyl group or cyclopentane-1,2-diyl group present, does not exceed 8;

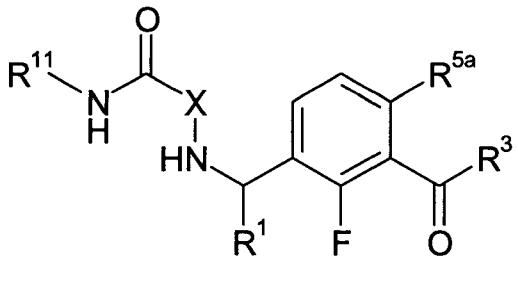
R^1 is selected from ethyl, propyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl and prop-2-en-1-yl;

R^{5a} is selected from fluorine, chlorine, methyl and methoxy;

R^3 is selected from phenyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, 3,4-dihydro-pyrido-oxazine and 3,4-dihydrobenzoxazine, each being unsubstituted or substituted with one or two substituents R^{13}; and

R^{13} is selected from halogen, cyano, hydroxy, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4} alkyl, hydroxy-C_{1-4} alkyl, amino, mono-C_{1-4} alkylamino, di-C_{1-4} alkylamino, oxo, oxido, pyrazolyl, hydroxy- C_{1-4} alkyl-pyrazolyl, carboxy and carbamoyl.

A compound according to Embodiment 1.1 having the formula (8A):



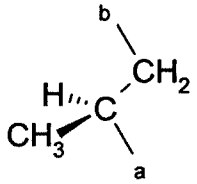
(8A)

or a salt, N-oxide, tautomer or stereoisomer thereof,

wherein:

R^{11} is selected from hydrogen and 2-aminoethyl;

X is a group:



R^1 is selected from ethyl, propyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl, 2-methylpropyl and prop-2-en-1-yl;

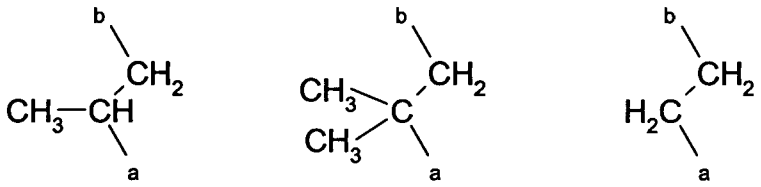
R^{5a} is chlorine; and

R^3 is selected from 6-amino-3-pyridyl; 5-amino-2-pyridyl; 4-cyanophenyl; 5-aminopyrazin-2-yl; 6-dimethylaminopyridin-3-yl; 4-hydroxymethylphenyl; 4-amino-3-chlorophenyl; 4-amino-3-methylphenyl; and 3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl.

1.255 A compound according to Embodiment 1.254 wherein R^{11} is selected from hydrogen, 2-aminoethyl and 2-hydroxyethyl.

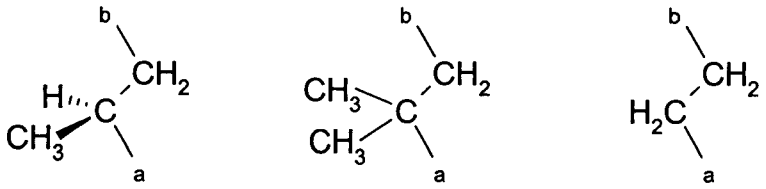
1.256 A compound according to Embodiment 1.255 wherein R^{11} is hydrogen.

1.257 A compound according to any one of Embodiments 1.254 to 1.256 wherein X is selected from groups A, B and D below:



A B D

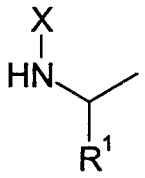
1.258 A compound according to Embodiment 1.257 wherein X is selected from groups AA, B and D below:



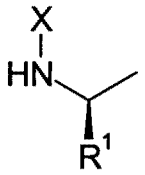
1.259 A compound according to Embodiment 1.258 wherein X is a group AA.

1.260 A compound according to any one of Embodiments 1.254 to 1.259 wherein R^1 is ethyl or cyclopropyl.

1.261 A compound according to any one of Embodiments 1.254 to 1.260 wherein the moiety:



has the configuration:



1.262 A compound according to any one of Embodiments 1.254 to 1.261 wherein R^{5a} is chlorine.

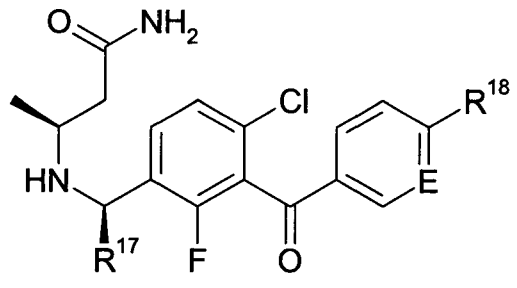
1.263 A compound according to any one of Embodiments 1.254 to 1.262 wherein R^3 is phenyl or pyridyl, each being unsubstituted or substituted with one or two substituents R^{13}.

1.264 A compound according to any one of Embodiments 1.254 to 1.263 wherein 0, 1 or 2 substituents R^{13} are present and, when present, are selected from chlorine, fluorine, cyano, hydroxy, methoxy, methyl, hydroxymethyl, amino, methylamino, dimethylamino, oxo, oxido, pyrazolyl, hydroxymethylpyrazolyl, carboxy and carbamoyl.

1.265 A compound according to Embodiment 1.264 wherein 0, 1 or 2 substituents R^{13} are present and, when present, are selected from chlorine, fluorine, cyano, hydroxy, methoxy, methyl, hydroxymethyl, amino, methylamino, dimethylamino, hydroxymethylpyrazolyl, pyrazolyl and carbamoyl.

1.266 A compound according to Embodiment 1.265 wherein 0, 1 or 2 substituents R^{13} are present and, when present, are selected from chlorine, fluorine, cyano, hydroxy, methyl, hydroxymethyl and amino.

A compound according to Embodiment 1.254 having the formula (9):



(9)

or a salt, N-oxide, tautomer or stereoisomer thereof,
wherein R^{17} is selected from ethyl and cyclopropyl; R^{18} is selected from amino and hydroxymethyl; E is N or C-R^{19}; and R^{19} is selected from hydrogen, methyl and chlorine.

1.267A A compound according to Embodiment 1.267 wherein E is N and R^{18} is amino.

1.267B A compound according to Embodiment 1.1 which is selected from:

(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]-amino}butanamide;

(3S)-3-{[(R)-{4-chloro-3-[(4-cyanophenyl)-carbonyl]-2-fluorophenyl}(cyclo-propyl)methyl]amino}-butanamide;

(3S)-3-{[(1R)-1-(4-chloro-3-{[6-(dimethylamino)pyridin-3-yl]carbonyl}-2-fluorophenyl)propyl]-amino}butanamide;

(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(5-aminopyrazin-2-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]-amino}butanamide;

(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(5-aminopyridin-2-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}-butanamide;

(3S)-3-{[(R)-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(cyclo-propyl)methyl]amino}-butanamide;

(3S)-3-{[(1R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-{[4-(hydroxymethyl)-phenyl]carbonyl}phenyl)propyl]amino}-butanamide;

(3S)-3-{[(R)-{3-[(5-aminopyrazin-2-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(cyclo-propyl)methyl]amino}-butanamide;

(3S)-3-{[(R)-{3-[(5-aminopyridin-2-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(cyclopropyl)methyl]-amino}butanamide;

(3S)-N-(2-aminoethyl)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}butanamide;

)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)carbonyl]phenyl}propyl]amino}butanamide;

(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}but-3-en-1-yl]amino}butanamide;

(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}butyl]amino}-butanamide;

(3S)-3-{[(R)-{3-[(4-amino-3-chlorophenyl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(cyclopropyl)-methyl]amino}butanamide;

(3S)-3-{[(R)-{3-[(4-amino-3-methylphenyl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}-(cyclopropyl)-methyl]-amino}butanamide;

(3S)-3-{[(R)-(4-chloro-2-fluoro-3-{[4-(hydroxyl-methyl)phenyl]-carbonyl}phenyl)(cyclo-propyl)-methyl]amino}-butanamide;

(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(2,2,3,3,3-deutero)propyl]amino}butanamide;

(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(4-amino-3-methylphenyl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(2,2,3,3,3-deutero)propyl]amino}butanamide;

(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}-3-methylbutyl]amino}butanamide;

(3S)-3-{[(R)-{4-chloro-2-fluoro-3-[(3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)carbonyl]phenyl}(cyclopropyl)methyl]amino}butanamide;

(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}-2-cyclopropylethyl]amino}butanamide; and

(3S)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)carbonyl]phenyl}(2,2,3,3,3-pentadeuteryl)propyl]amino}butanamide;
and salts thereof.

1.267C A compound according to Embodiment 1.1 which is selected from:
5-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-pyridin-2-amine;
5-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-pyrazin-2-amine;
6-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-pyridin-3-amine;
4-({3-[(R)-amino(cyclopropyl)methyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)benzonitrile;
5-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-N,N-dimethylpyridin-2-amine;
5-({3-[(R)-amino(cyclopropyl)methyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)pyridin-2-amine;
[4-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)phenyl]methanol;

mino(cyclopropyl)methyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)pyrazin-2-amine;
7-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-one;
6-({3-[(R)-amino(cyclopropyl)methyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)pyridin-3-amine;
5-({3-[(1R)-1-aminobutyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)pyridin-2-amine;
5-({3-[(1R)-1-aminobut-3-en-1-yl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)pyridin-2-amine;
[4-({3-[(R)-amino(cyclopropyl)methyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)phenyl]methanol;
7-({3-[(1R)-1-amino(2,2,3,3,3-deutero)propyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-one;
(4-amino-3-chloro-phenyl)-[3-((R)-amino-cyclopropyl-methyl)-6-chloro-2-fluoro-phenyl]-methanone;
[3-((R)-amino-cyclopropyl-methyl)-6-chloro-2-fluoro-phenyl]-(4-amino-3-methyl-phenyl)-methanone;
4-amino-3-methyl-phenyl)-[3-((R)-(1-amino-(2,2,3,3,3-deutero)propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenyl]-methanone;
and salts thereof.

1.268 A compound according to Embodiment 1.1 which is selected from:
(3S)-3-{[(1R)-1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)propyl]amino}butanamide;
(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]-amino}butanamide; and
(3S)-3-{[(R)-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(cyclopropyl)-methyl]amino}butanamide;
(3*S*)-3-{[(*R*)-{3-[(4-amino-3-chlorophenyl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}-(cyclopropyl)methyl]amino}butanamide;
(3*S*)-3-{[(*R*)-{3-[(4-amino-3-methylphenyl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}-(cyclopropyl)methyl]amino}butanamide;
(3*S*)-3-{[(*R*)-(4-chloro-2-fluoro-3-{[4-(hydroxymethyl)phenyl]carbonyl}-phenyl)-(cyclopropyl)methyl]amino}butanamide;
and salts thereof.

1.269 A compound according to Embodiment 1.268 which is (3*S*)-3-{[(1*R*)-1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)propyl]amino}butanamide; or a salt thereof.

1.270 A compound according to Embodiment 1.268 which is (3*S*)-3-{[(1*R*)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]-amino}butanamide; or a salt thereof.

1.271 A compound according to Embodiment 1.268 which is (3*S*)-3-{[(*R*)-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(cyclopropyl)-methyl]amino}-butanamide; or a salt thereof.

1.272 A compound according to Embodiment 1.268 which is (3*S*)-3-{[(*R*)-{3-[(4-amino-3-chlorophenyl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}-(cyclopropyl)methyl]-amino}butanamide; or a salt thereof.

1.273 A compound according to Embodiment 1.268 which is (3*S*)-3-{[(*R*)-{3-[(4-amino-3-methylphenyl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}-(cyclopropyl)methyl]-amino}butanamide; or a salt thereof.

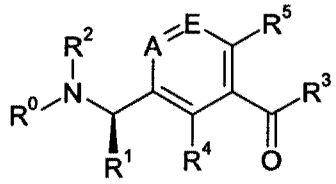
1.274 A compound according to Embodiment 1.268 which is (3*S*)-3-{[(*R*)-(4-chloro-2-fluoro-3-{[4-(hydroxymethyl)phenyl]carbonyl}-phenyl)-(cyclopropyl)methyl]amino}-butanamide; or a salt thereof.

1.275 A compound according to Embodiment 1.1 and any one of Embodiments 1.2 to 1.274 that are dependent from Embodiment 1.1, wherein R^5 is other than trifluoromethoxy.

1.276 A compound according to Embodiment 1.1 and any one of Embodiments 1.2 to 1.275 that are dependent from Embodiment 1.1, wherein R^5 is other than difluoromethoxy.

1.277 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 173 which is other than 5-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-2-fluoro-6-(trifluoromethoxy)phenyl}carbonyl)-pyridin-2-amine.

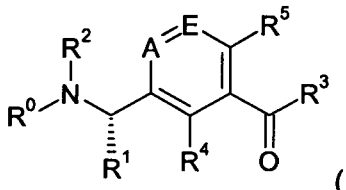
1.278 A compound according to Embodiment 1.0A having the isomeric form (1a):



(1a)

or a salt, N-oxide or tautomer thereof, wherein A, E, R^0, R^1, $R^{1'}$, R^2, R^3, R^4 and R^5 are as defined in Embodiment 1.0A and any one of Embodiments 1.2 to 1.210 that are dependent from Embodiment 1.0A.

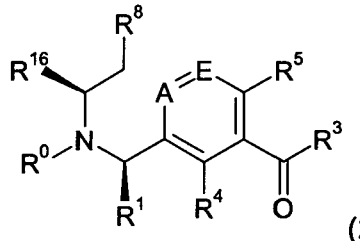
1.279 A compound according to Embodiment 1.0A having the isomeric form (1b):



(1b)

or a salt, N-oxide or tautomer thereof, wherein A, E, R^0, R^1, $R^{1'}$, R^2, R^3, R^4 and R^5 are as defined in Embodiment 1.0A and any one of Embodiments 1.2 to 1.210 that are dependent from Embodiment 1.0A.

1.280 A compound according to Embodiment 1.278 having the formula (2):



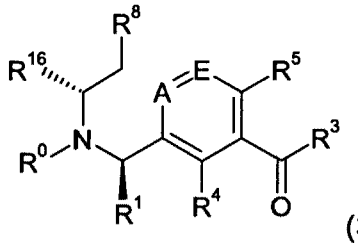
(2)

or a salt, N-oxide or tautomer thereof, wherein:

R^{16} is selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl; and

A, E, R^0, R^1, $R^{1'}$, R^3, R^4, R^5 and R^8 are as defined defined in Embodiment 1.0A and any one of Embodiments 1.2 to 1.210 that are dependent from Embodiment 1.0A.

1.281 A compound according to Embodiment 1.278 having the formula (3):



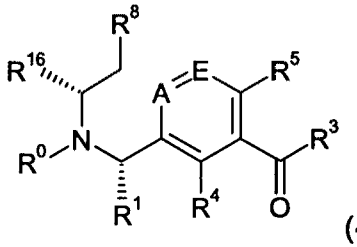
(3)

or a salt, N-oxide or tautomer thereof, wherein:

R^{16} is selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl; and

A, E, R^0, R^1, $R^{1'}$, R^3, R^4, R^5 and R^8 are as defined in Embodiment 1.0A and any one of Embodiments 1.2 to 1.210 that are dependent from Embodiment 1.0A.

1.282 A compound according to Embodiment 1.279 having the formula (4):



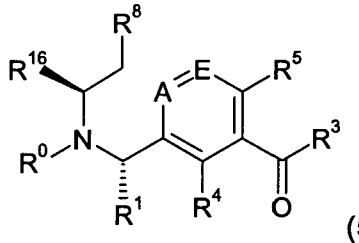
(4)

or a salt, N-oxide or tautomer thereof, wherein:

R^{16} is selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl; and

A, E, R^0, R^1, $R^{1'}$, R^3, R^4, R^5 and R^8 are as defined in Embodiment 1.0A and any one of Embodiments 1.2 to 1.210 that are dependent from Embodiment 1.0A.

1.283 A compound according to Embodiment 1.279 having the formula (5):



(5)

or a salt, N-oxide or tautomer thereof, wherein:

R^{16} is selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl; and

A, E, R^0, R^1, $R^{1'}$, R^3, R^4, R^5 and R^8 are as defined in Embodiment 1.0A and any one of Embodiments 1.2 to 1.210 that are dependent from Embodiment 1.0A.

1.284 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.283 wherein, when R^8 is $C(=O)NR^{10}R^{11}$, R^{11} is other than a substituted tetrahydrofuran group or an unsubstituted 2-imidazoline group.

1.285 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.284 wherein said compound contains no more than two six membered aromatic rings.

1.286 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.285 provided that said compound does not contain a 2-imidazoline group.

1.287 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.286 provided that R^3 is other than a substituted or unsubstituted cyclohexenone or substituted or unsubstituted 4-pyrazolyl group.

1.288 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.287 provided that R^3 does not comprise a tetrazole or carboxylic acid group.

1.289 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.288 provided that when R^2 is hydrogen, then (i) R^1 does not contain a hydroxy group; and/or (ii) R^1 does not contain a sulphur atom.

1.290 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.289 provided that (i) R^1 does not contain a hydroxy group; and/or (ii) R^1 does not contain a sulphur atom.

1.291 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.290 provided that R^3 is other than a substituted or unsubstituted pyrimidine-2,4-dione group.

1.292 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.291 provided that R^3 is other than a pyrrole group bearing amino, carbamoyl and optionally substituted phenyl substituents.

1.293 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.292 provided that R^3 does not contain a thiophene group bearing a carboxylic acid substituent.

1.294 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.293 having a molecular weight of up to 1000.

1.295 A compound according to Embodiment 1.294 having a molecular weight of less than 750.

1.296 A compound according to Embodiment 1.295 having a molecular weight of less than 700.

1.297 A compound according to Embodiment 1.296 having a molecular weight of less than 650.

1.298 A compound according to Embodiment 1.297 having a molecular weight of less than 600 or less than 550.

1.299 A compound according to Embodiment 1.298 having a molecular weight of less than 525, for example, 500 or less.

1.300 A compound selected from the title compounds of any of Examples 1 to 59 (Table 1) and Examples 81 to 222 (Table 2).

1.301 A compound selected from the title compounds of any of Examples 1 to 80 (Table 1) and Examples 81 to 280 (Table 2).

1.302 A compound selected from the title compounds of any of Examples 60 to 80 (Table 1) and Examples 223 to 280 (Table 2).

1.302A A compound selected from the title compounds of any of Examples 81, 129, 136, 138, 149, 154, 186, 194, 237, 240, 247, 256, 258, 261, 262, 263, 265, 268, 269, 270, 278 and 280, and salts thereof.

1.303 A compound selected from the title compounds of any of Examples 281 to 307 (Table 2)

Definitions

In this application, the following definitions apply, unless indicated otherwise.

References to formula (0) include formula (1) and any other subsets of formula (0) unless the context indicates otherwise.

The term "treatment" as used herein in relation to hepatitis C virus infections is used in a general sense to describe any form of intervention where a compound is administered to a subject suffering from, or at risk of suffering from, or potentially at risk of suffering from infection with HCV. Thus the term treatment covers both preventative (prophylactic) treatment (e.g. where there may be a risk of infection but no actual infection has been detected) and treatment where a subject has become infected with HCV. When a subject (e.g. a human subject) has

become infected, the treatment may comprise management of the infection or elimination of the infection.

The term "subject" as used herein may refer to a human subject or a non-human subject. In a preferred embodiment, the subject is a human subject. Where the subject is a non-human subject, it may be for example another mammalian species or an avian species. The mammalian species may be, for example, a domestic animal such as a dog or cat, or farmed animals such as cattle, pigs, sheep, horses and goats. Thus, the compounds of the invention may be used in human or veterinary medicine.

As used herein, the term "combination", as applied to two or more compounds and/or agents (also referred to herein as the *components*), is intended to define material in which the two or more compounds/agents are associated. The terms "combined" and "combining" in this context are to be interpreted accordingly.

The association of the two or more compounds/agents in a combination may be physical or non-physical. Examples of physically associated combined compounds/agents include:

- compositions (e.g. unitary formulations) comprising the two or more compounds/agents in admixture (for example within the same unit dose);
- compositions comprising material in which the two or more compounds/agents are chemically/physicochemically linked (for example by crosslinking, molecular agglomeration or binding to a common vehicle moiety);
- compositions comprising material in which the two or more compounds/agents are chemically/physicochemically co-packaged (for example, disposed on or within lipid vesicles, particles (e.g. micro- or nanoparticles) or emulsion droplets);
- pharmaceutical kits, pharmaceutical packs or patient packs in which the two or more compounds/agents are co-packaged or co-presented (e.g. as part of an array of unit doses);

Examples of non-physically associated combined compounds/agents include:

- material (e.g. a non-unitary formulation) comprising at least one of the two or more compounds/agents together with instructions for the extemporaneous association of the at least one compound to form a physical association of the two or more compounds/agents;
- material (e.g. a non-unitary formulation) comprising at least one of the two or more compounds/agents together with instructions for combination therapy with the two or more compounds/agents;

- material comprising at least one of the two or more compounds/agents together with instructions for administration to a patient population in which the other(s) of the two or more compounds/agents have been (or are being) administered;
- material comprising at least one of the two or more compounds/agents in an amount or in a form which is specifically adapted for use in combination with the other(s) of the two or more compounds/agents.

As used herein, the term "combination therapy" is intended to define therapies which comprise the use of a combination of two or more compounds/agents (as defined above). Thus, references to "combination therapy", "combinations" and the use of compounds/agents "in combination" in this application may refer to compounds/agents that are administered as part of the same overall treatment regimen. As such, the posology of each of the two or more compounds/agents may differ: each may be administered at the same time or at different times. It will therefore be appreciated that the compounds/agents of the combination may be administered sequentially (e.g. before or after) or simultaneously, either in the same pharmaceutical formulation (i.e. together), or in different pharmaceutical formulations (i.e. separately). Administration simultaneously in the same formulation would involve administration of a unitary formulation whereas administration simultaneously in different pharmaceutical formulations would involve non-unitary formulations. The posologies of each of the two or more compounds/agents in a combination therapy may also differ with respect to the route of administration.

As used herein, the term "pharmaceutical kit" defines an array of one or more unit doses of a pharmaceutical composition together with dosing means (e.g. measuring device) and/or delivery means (e.g. inhaler or syringe), optionally all contained within common outer packaging. In pharmaceutical kits comprising a combination of two or more compounds/agents, the individual compounds/agents may unitary or non-unitary formulations. The unit dose(s) may be contained within a blister pack. The pharmaceutical kit may optionally further comprise instructions for use.

As used herein, the term "pharmaceutical pack" defines an array of one or more unit doses of a pharmaceutical composition, optionally contained within common outer packaging. In pharmaceutical packs comprising a combination of two or more compounds/agents, the individual compounds/agents may unitary or non-unitary formulations. The unit dose(s) may be contained within a blister pack. The pharmaceutical pack may optionally further comprise instructions for use.

As used herein, the term "patient pack" defines a package, prescribed to a patient, which contains pharmaceutical compositions for the whole course of treatment. Patient packs usually

contain one or more blister pack(s). Patient packs have an advantage over traditional prescriptions, where a pharmacist divides a patient's supply of a pharmaceutical from a bulk supply, in that the patient always has access to the package insert contained in the patient pack, normally missing in patient prescriptions. The inclusion of a package insert has been shown to improve patient compliance with the physician's instructions

The term "acyclic hydrocarbon group" (as in "acyclic C_{1-8} hydrocarbon group" or "acyclic C_{1-6} hydrocarbon group" or "acyclic C_{1-5} hydrocarbon group") refers to a non-cyclic group consisting of carbon and hydrogen atoms. The hydrocarbon group may be fully saturated or may contain one or more carbon-carbon double bonds or carbon-carbon triple bonds, or mixtures of double and triple bonds. The hydrocarbon group may be a straight chain or branched chain group.

Examples of acyclic C_{1-8} hydrocarbon groups are alkyl, alkenyl and alkynyl groups.

In each instance where the term "acyclic C_{1-8} hydrocarbon group" appears in any of Embodiments 1.1 to 1.303, a subset of acyclic C_{1-8} hydrocarbon groups consists of C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl and C_{2-8} alkynyl groups. A particular subset of acyclic C_{1-8} hydrocarbon groups consists of C_{1-8} alkyl groups.

In each instance where the term "acyclic C_{1-6} hydrocarbon group" appears in any of Embodiments 1.1 to 1.303, a subset of acyclic C_{1-6} hydrocarbon groups consists of C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl and C_{2-6} alkynyl groups. A particular subset of acyclic C_{1-6} hydrocarbon groups consists of C_{1-6} alkyl groups.

In each instance where the term "acyclic C_{1-5} hydrocarbon group" appears in any of Embodiments 1.1 to 1.303, a subset of acyclic C_{1-5} hydrocarbon groups consists of C_{1-5} alkyl, C_{2-5} alkenyl and C_{2-5} alkynyl groups. A particular subset of acyclic C_{1-5} hydrocarbon groups consists of C_{1-5} alkyl groups.

A further subset of acyclic C_{1-8} hydrocarbon groups or acyclic C_{1-6} hydrocarbon groups or acyclic C_{1-5} hydrocarbon groups consists of C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl and C_{2-4} alkynyl groups. A particular subset consists of C_{1-4} alkyl groups.

Within each of Embodiments 1.1 to 1.303, preferred subsets of acyclic C_{1-8} hydrocarbon groups or acyclic C_{1-6} hydrocarbon groups or acyclic C_{1-5} hydrocarbon groups are C_{1-8} alkyl groups, or C_{1-6} alkyl groups, or C_{1-5} alkyl groups or C_{1-4} alkyl groups. One particular sub-set of alkyl groups consists of methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl and *tert*-butyl. Another particular subset of alkyl groups consists of methyl, ethyl and isopropyl groups.

The term "unbranched (straight chain) alkyl group" refers to an alkyl group which is of the formula $-(CH_2)_n-H$ where n is an integer. In the case of a C_{1-6} alkyl group, n is an integer from 1 to 6. Where stated, the alkyl group may be optionally substituted with one or more defined

substituents. In a substituted alkyl group, one or more of the hydrogen atoms may be replaced with a defined substituent.

The term "alkanediyl" as in "C_{1-8} alkanediyl" is used in its conventional sense as recommended by the International Union Pure and Applied Chemistry (IUPAC) to mean a divalent radical that is formally derived by removing two hydrogen atoms from an alkane. Thus the group $-CH_2-CH_2-CH_2-$, which is formally derived by removing two hydrogen atoms from the 1- and 3-positions of propane, is a propane-1-3-diyl group. Similarly, the group $-CH(CH_3)-$, which is formally derived by removing two hydrogen atoms from the 1-position of an ethyl group, is an ethane-1,1-diyl group.

References to "carbocyclic" and "heterocyclic" groups as used herein shall, unless the context indicates otherwise, include both aromatic and non-aromatic ring systems. Thus, for example, the term "carbocyclic and heterocyclic groups" includes within its scope aromatic, non-aromatic, unsaturated, partially saturated and fully saturated carbocyclic and heterocyclic ring systems.

The carbocyclic and heterocyclic groups may be monocyclic or bicyclic and may contain, for example 3 to 10 ring members.

Examples of monocyclic groups are groups containing 3, 4, 5, 6, 7, and 8 ring members, more usually 3 to 7, and preferably 5 or 6 ring members.

Examples of bicyclic groups are those containing 8, 9, 10, 11 and 12 ring members, and more usually 9 or 10 ring members.

The carbocyclic or heterocyclic groups can be aryl or heteroaryl groups having from 5 to 10 ring members. The term "aryl" as used herein refers to a carbocyclic group having aromatic character and the term "heteroaryl" is used herein to denote a heterocyclic group having aromatic character. The terms "aryl" and "heteroaryl" embrace polycyclic (e.g. bicyclic) ring systems wherein one or more rings are non-aromatic, provided that at least one ring is aromatic. In such polycyclic systems, the group may be attached by the aromatic ring, or by a non-aromatic ring. The aryl or heteroaryl groups can be monocyclic or bicyclic groups and can be unsubstituted or substituted with one or more substituents as defined herein.

The heteroaryl group can be, for example, a five membered or six membered monocyclic ring or a bicyclic structure formed from fused five and six membered rings or two fused six membered rings or, by way of a further example, two fused five membered rings. Each ring may contain up to about four heteroatoms typically selected from nitrogen, sulphur and oxygen. Typically the heteroaryl ring will contain up to 4 heteroatoms, more typically up to 3 heteroatoms, more usually up to 2, for example a single heteroatom.

In one embodiment, the heteroaryl ring contains at least one ring nitrogen atom.

The nitrogen atoms in the heteroaryl rings can be basic, as in the case of an imidazole or pyridine, or essentially non-basic as in the case of an indole or pyrrole nitrogen. In general the number of basic nitrogen atoms present in the heteroaryl group, including any amino group substituents of the ring, will be less than five.

Examples of five membered heteroaryl groups include but are not limited to pyrrole, furan, thiophene, imidazole, furazan, oxazole, oxadiazole, oxatriazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, pyrazole, triazole and tetrazole groups.

Examples of six membered heteroaryl groups include but are not limited to pyridine, pyrazine, pyridazine, pyrimidine and triazine.

A bicyclic heteroaryl group may be, for example, a group selected from:

Examples of heteroaryl groups are monocyclic and bicyclic groups containing from five to ten ring members, and more usually from five to ten ring members. The heteroaryl group can be, for example, a five membered or six membered monocyclic ring or a bicyclic structure formed from fused five and six membered rings or two fused six membered rings or, by way of a further example, two fused five membered rings. Each ring may contain up to about four heteroatoms typically selected from nitrogen, sulphur and oxygen. Typically the heteroaryl ring will contain up to 4 heteroatoms, more typically up to 3 heteroatoms, more usually up to 2, for example a single heteroatom. In one embodiment, the heteroaryl ring contains at least one ring nitrogen atom. The nitrogen atoms in the heteroaryl rings can be basic, as in the case of an imidazole or pyridine, or essentially non-basic as in the case of an indole or pyrrole nitrogen. In general the number of basic nitrogen atoms present in the heteroaryl group, including any amino group substituents of the ring, will be less than five.

Examples of five membered heteroaryl groups include but are not limited to pyrrole, furan, thiophene, imidazole, furazan, oxazole, oxadiazole, oxatriazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, pyrazole, triazole and tetrazole groups.

Examples of six membered heteroaryl groups include but are not limited to pyridine, pyrazine, pyridazine, pyrimidine and triazine.

A bicyclic heteroaryl group may be, for example, a group selected from:

a) a benzene ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms;

b) a pyridine ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms;

c) a pyrimidine ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1 or 2 ring heteroatoms;

d) a pyrrole ring fused to a a 5- or 6-membered ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms;

e) a pyrazole ring fused to a a 5- or 6-membered ring containing 1 or 2 ring heteroatoms;

f) a pyrazine ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1 or 2 ring heteroatoms;

g) an imidazole ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1 or 2 ring heteroatoms;

h) an oxazole ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1 or 2 ring heteroatoms;

i) an isoxazole ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1 or 2 ring heteroatoms;

j) a thiazole ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1 or 2 ring heteroatoms;

k) an isothiazole ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1 or 2 ring heteroatoms;

l) a thiophene ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms;

m) a furan ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms;

n) a cyclohexyl ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms; and

o) a cyclopentyl ring fused to a 5- or 6-membered ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms.

Particular examples of bicyclic heteroaryl groups containing a five membered ring fused to another five membered ring include but are not limited to imidazothiazole (e.g. imidazo[2,1-b]thiazole) and imidazoimidazole (e.g. imidazo[1,2-a]imidazole).

Particular examples of bicyclic heteroaryl groups containing a six membered ring fused to a five membered ring include but are not limited to benzfuran, benzthiophene, benzimidazole, benzoxazole, isobenzoxazole, benzisoxazole, benzthiazole, benzisothiazole, isobenzofuran, indole, isoindole, indolizine, indoline, isoindoline, purine (e.g., adenine, guanine), indazole, pyrazolopyrimidine (e.g. pyrazolo[1,5-a]pyrimidine), triazolopyrimidine (e.g. [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine), benzodioxole and pyrazolopyridine (e.g. pyrazolo[1,5-a]pyridine) groups.

Particular examples of bicyclic heteroaryl groups containing two fused six membered rings include but are not limited to quinoline, isoquinoline, chroman, thiochroman, chromene, isochromene, chroman, isochroman, benzodioxan, quinolizine, benzoxazine, benzodiazine, pyridopyridine, quinoxaline, quinazoline, cinnoline, phthalazine, naphthyridine and pteridine groups.

Examples of polycyclic aryl and heteroaryl groups containing an aromatic ring and a non-aromatic ring include tetrahydronaphthalene, tetrahydroisoquinoline, tetrahydroquinoline, dihydrobenzthiene, dihydrobenzfuran, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine, benzo[1,3]dioxole, 4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran, indoline and indane groups.

Examples of carbocyclic aryl groups include phenyl, naphthyl, indenyl, and tetrahydronaphthyl groups.

Examples of non-aromatic heterocyclic groups include heterocyclic groups having from 3 to 12 ring members, typically 4 to 12 ring members, and more usually from 5 to 10 ring members. Such groups can be monocyclic or bicyclic, for example, and typically have from 1 to 5 heteroatom ring members (more usually 1,2,3 or 4 heteroatom ring members) typically selected from nitrogen, oxygen and sulphur.

When sulphur is present, it may, where the nature of the adjacent atoms and groups permits, exist as –S-, -S(O)- or $-S(O)_2-$.

Examples of monocyclic non-aromatic heterocyclic groups include 5-, 6-and 7-membered monocyclic heterocyclic groups. Particular examples include morpholine, piperidine (e.g. 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl and 4-piperidinyl), pyrrolidine (e.g. 1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidinyl and 3-pyrrolidinyl), pyrrolidone, pyran (2H-pyran or 4H-pyran), dihydrothiophene, dihydropyran, dihydrofuran, dihydrothiazole, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene, dioxane, tetrahydropyran (e.g. 4-tetrahydro pyranyl), imidazoline, imidazolidinone, oxazoline, thiazoline, 2-pyrazoline, pyrazolidine, piperazine, and N-alkyl piperazines such as N-methyl piperazine. Further examples include thiomorpholine and its S-oxide and S,S-dioxide (particularly thiomorpholine). Still further examples include azetidine, piperidone, piperazone, and N-alkyl piperidines such as N-methyl piperidine.

Examples of non-aromatic carbocyclic groups include cycloalkane groups such as cyclohexyl and cyclopentyl, cycloalkenyl groups such as cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl and cyclooctenyl, as well as cyclohexadienyl, cyclooctatetraene, tetrahydronaphthenyl and decalinyl.

Further examples of non-aromatic cyclic groups include bridged ring systems such as bicycloalkanes and azabicycloalkanes although such bridged ring systems are generally less preferred. By "bridged ring systems" is meant ring systems in which two rings share more than two atoms, see for example *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992. Examples of bridged ring systems include bicyclo[2.2.1]heptane, aza-bicyclo[2.2.1]heptane, bicyclo[2.2.2]octane, aza-bicyclo[2.2.2]octane, bicyclo[3.2.1]octane and aza-bicyclo[3.2.1]octane. A particular example of a bridged ring system is the 1-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-yl group.

The term "N-linked substituent" as used herein refers to a nitrogen atom-containing substituent such as an amino, methylamino, methylamino, pyrrolidinyl or morpholinyl group which is attached through the nitrogen atom.

The term "alkanoyl" as used herein refers to the acyl residue of an alkanoic acid. Examples of C_{1-4} alkanoyl groups are formyl, acetyl, propanoyl and butanoyl.

The term "non-aromatic heterocyclic group having a total of 4 to 7 ring members of which 1 or 2 are nitrogen atoms and the others are carbon atoms" (e.g. as used in the definition of $NR_{10}R_{11}$

above) refers to both fully saturated and partially unsaturated groups, but typically the groups are fully saturated; i.e. they contain no carbon-carbon or carbon-nitrogen multiple bonds. Examples of the non-aromatic heterocyclic groups are azetidine, pyrrolidine, piperidine, azepine, piperazine, imidazoline, pyrazoline and pyrazolidine groups.

Salts and free bases

Many compounds of the formula (0) and formula (1) can exist in the form of salts, for example acid addition salts or, in certain cases salts of organic and inorganic bases such as carboxylate, sulfonate and phosphate salts. All such salts are within the scope of this invention, and references to compounds of the formula (0) and formula (1) include the salt forms of the compounds.

The salts are typically acid addition salts.

Alternatively, the compounds can exist in the free base form.

Accordingly, the invention also provides the following Embodiments 1.304 to 1.306:

1.304 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.303 which is in the form of a salt.

1.304A A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.303 which is in the form of a free base.

1.305 A compound according to Embodiment 1.304 wherein the salt is an acid addition salt.

1.306 A compound according to Embodiment 1.304 or Embodiment 1.305 wherein the salt is a pharmaceutically acceptable salt.

The salts of the present invention can be synthesized from the parent compound that contains a basic or acidic moiety by conventional chemical methods such as methods described in *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002. Generally, such salts can be prepared by reacting the free acid or base forms of these compounds with the appropriate base or acid in water or in an organic solvent, or in a mixture of the two; generally, nonaqueous media such as ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, or acetonitrile are used.

Acid addition salts (as defined in Embodiment 1.305) may be formed with a wide variety of acids, both inorganic and organic. Examples of acid addition salts falling within Embodiment 1.305 include (Embodiment 1.307): mono- or di-salts formed with an acid selected from the group consisting of acetic, 2,2-dichloroacetic, adipic, alginic, ascorbic (e.g. L-ascorbic), L-aspartic, benzenesulfonic, benzoic, 4-acetamidobenzoic, butanoic, (+) camphoric, camphor-sulfonic, (+)-(1*S*)-camphor-10-sulfonic, capric, caproic, caprylic, cinnamic, citric, cyclamic,

dodecylsulfuric, ethane-1,2-disulfonic, ethanesulfonic, 2-hydroxyethanesulfonic, formic, fumaric, galactaric, gentisic, glucoheptonic, D-gluconic, glucuronic (e.g. D-glucuronic), glutamic (e.g. L-glutamic), α-oxoglutaric, glycolic, hippuric, hydrohalic acids (e.g. hydrobromic, hydrochloric, hydriodic), isethionic, lactic (e.g. (+)-L-lactic, (±)-DL-lactic), lactobionic, maleic, malic, (-)-L-malic, malonic, (±)-DL-mandelic, methanesulfonic, naphthalene-2-sulfonic, naphthalene-1,5-disulfonic, 1-hydroxy-2-naphthoic, nicotinic, nitric, oleic, orotic, oxalic, palmitic, pamoic, phosphoric, propionic, pyruvic, L-pyroglutamic, salicylic, 4-amino-salicylic, sebacic, stearic, succinic, sulfuric, tannic, (+)-L-tartaric, thiocyanic, *p*-toluenesulfonic, undecylenic and valeric acids, as well as acylated amino acids and cation exchange resins, and is optionally further selected from O-acetyl-mandelic acid (e.g (+)-O-acetyl-L-mandelic acid).

One particular group of salts (Embodiment 1.308) consists of salts formed from acetic, aspartic (e.g. L-aspartic), hydrochloric, hydriodic, phosphoric, nitric, sulfuric, citric, lactic, succinic, maleic, malic, isethionic, fumaric, benzenesulfonic, toluenesulfonic, methanesulfonic (mesylate), ethanesulfonic, naphthalenesulfonic, valeric, acetic, propanoic, butanoic, malonic, glucuronic and lactobionic acids. One particular salt is the hydrochloride salt.

Another particular group of salts (Embodiment 1.309) consists of the salts of hydrochloric, sulfuric, phosphoric, methanesulfonic, lactic (e.g. L-lactic), tartaric (e.g. L-tartaric), citric, aspartic (e.g. L-aspartic), salicylic, mandelic and O-acetylmandelic acid (e.g. (+)-O-acetyl-L-mandelic acid.

In a further embodiment (Embodiment 1.309A), there is provided a mandelic acid or fumaric acid salt of a compound of any one of Embodiments 1.0 to 1.303.

If the compound is anionic, or has a functional group which may be anionic (e.g., -COOH may be $-COO^-$), then a salt may be formed with an organic or inorganic bases, generating a suitable cation. Examples of suitable inorganic cations include, but are not limited to, alkali metal ions such as Li^+, Na^+ and K^+, alkaline earth metal cations such as Ca^{2+} and Mg^{2+}, and other cations such as Al^{3+} or Zn^+. Examples of suitable organic cations include, but are not limited to, ammonium ion (i.e., NH_4^+) and substituted ammonium ions (e.g., NH_3R^+, $NH_2R_2^+$, NHR_3^+, NR_4^+). Examples of some suitable substituted ammonium ions are those derived from: methylamine, ethylamine, diethylamine, propylamine, dicyclohexylamine, triethylamine, butylamine, ethylenediamine, ethanolamine, diethanolamine, piperazine, benzylamine, phenylbenzylamine, choline, meglumine, and tromethamine, as well as amino acids, such as lysine and arginine. An example of a common quaternary ammonium ion is $N(CH_3)_4^+$.

Where the compounds of the formula (0) contain an amine function, these may form quaternary ammonium salts, for example by reaction with an alkylating agent according to methods well

known to the skilled person. Such quaternary ammonium compounds are within the scope of formula (0).

The compounds of the invention may exist as mono- or di-salts depending upon the pKa of the acid from which the salt is formed.

The salt forms of the compounds of the invention are typically pharmaceutically acceptable salts, and examples of pharmaceutically acceptable salts are discussed in Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 1-19. However, salts that are not pharmaceutically acceptable may also be prepared as intermediate forms which may then be converted into pharmaceutically acceptable salts. Such non-pharmaceutically acceptable salts forms, which may be useful, for example, in the purification or separation of the compounds of the invention, also form part of the invention.

In one embodiment of the invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising a solution (e.g. an aqueous solution) containing a compound of the formula (0) and sub-groups and examples thereof as described herein in the form of a salt in a concentration of greater than 10 mg/ml, typically greater than 15 mg/ml and preferably greater than 20 mg/ml.

N-Oxides

N-Oxides can be formed by treatment of the corresponding amine with an oxidizing agent such as hydrogen peroxide or a per-acid (e.g. a peroxycarboxylic acid), see for example Albini, A.; Pietra, S. Heterocyclic N-Oxides; CRC Press:Boca Raton, FL, 1991, pp31 More particularly, N-oxides can be made by the procedure of L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) in which the amine compound is reacted with *m*-chloroperoxybenzoic acid (MCPBA), for example, in an inert solvent such as dichloromethane.

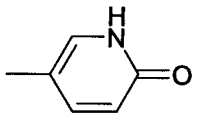
Accordingly, the invention also provides:

1.310 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.309 which is in the form of an N-oxide.

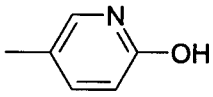
Tautomers

The compounds of the invention may exist in a number of different tautomeric forms and references to the compounds of formula (0) and their salts and N-oxides as defined in Embodiments 1.0 to 1.310 include all such forms.

For example, when R^3 is a pyridine group substituted with hydroxy as shown below, the ring system may exhibit tautomerism between tautomers A and B.



A



B

For the avoidance of doubt, where a compound can exist in one of several tautomeric forms and only one is specifically described or shown, all others are nevertheless embraced by Embodiments 1.0 to 1.310.

Accordingly, in another embodiment (Embodiment 1.311), the invention provides a tautomer of a compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.310.

Stereoisomers

Stereoisomers are isomeric molecules that have the same molecular formula and sequence of bonded atoms but which differ only in the three-dimensional orientations of their atoms in space.

The stereoisomers can be, for example, geometric isomers or optical isomers.

Geometric Isomers

With geometric isomers, the isomerism is due to the different orientations of an atom or group about a double bond, as in *cis* and *trans* (*Z* and *E)* isomerism about a carbon-carbon double bond, or *cis* and *trans* isomers about an amide bond, or *syn* and *anti* isomerism about a carbon nitrogen double bond (e.g. in an oxime), or rotational isomerism about a bond where there is restricted rotation, or *cis* and *trans* isomerism about a ring such as a cycloalkane ring.

Accordingly, in another embodiment (Embodiment 1.312), the invention provides a geometric isomer of a compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.311.

Optical Isomers

Where compounds of the formula contain one or more chiral centres, and can exist in the form of two or more optical isomers, references to the compounds include all optical isomeric forms thereof (e.g. enantiomers, epimers and diastereoisomers), either as individual optical isomers, or mixtures (e.g. racemic mixtures) or two or more optical isomers, unless the context requires otherwise.

Accordingly, in another embodiment (Embodiment 1.313) the invention provides an optical isomeric form of a compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.312.

The optical isomers may be characterised and identified by their optical activity (i.e. as + and – isomers, or *d* and *l* isomers) or they may be characterised in terms of their absolute stereochemistry using the "R and S" nomenclature developed by Cahn, Ingold and Prelog, see *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992,

pages 109-114, and see also Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415.

Optical isomers can be separated by a number of techniques including chiral chromatography (chromatography on a chiral support) and such techniques are well known to the person skilled in the art.

As an alternative to chiral chromatography, optical isomers can be separated by forming diastereoisomeric salts with chiral acids such as (+)-tartaric acid, (-)-pyroglutamic acid, (-)-di-toluoyl-L-tartaric acid, (+)-di-toluoyl-L-tartaric acid, (+)-mandelic acid, (-)-mandelic acid (-)-malic acid, and (-)-camphorsulphonic acid, (-)-camphorsulphonic acid, (-)-N-acetyl-L-leucine, (-)-N-BOC-phenylalanine, (+)-deoxycholic acid, (-)-quinic acid, (+)-camphoric acid, (-)-dibenzoyl-L-tartaric acid, (+)-dibenzoyl-L-tartaric acid, (-)-N-BOC-alanine, (-)-tartaric acid, (-)-2,3,4,6-diisopropylidene-2-ketogluconic, L-(+)-citramalic acid, (+)-S-acetylmandelic acid, (-)-L-acetylglutamic acid, (+)-L-lacic acid, (+)-BOC-isoleucine, (-)-D-isoascorbic acid, (-)-N-(p-toluenesulfonyl)-L-phenylalanine, (+)-N-acetyl-L-phenylalanine, (+)-N-acetyl-L-tyrosine,(-)-N-acetyl-L-proline, (-)-N-BOC-L-tryptophan, (-)-Abietic acid separating the diastereoisomers by preferential crystallisation, and then dissociating the salts to give the individual enantiomer of the free base.

Where compounds of the invention exist as two or more optical isomeric forms, one enantiomer in a pair of enantiomers may exhibit advantages over the other enantiomer, for example, in terms of biological activity. Thus, in certain circumstances, it may be desirable to use as a therapeutic agent only one of a pair of enantiomers, or only one of a plurality of diastereoisomers.

Accordingly, in another embodiment (Embodiment 1.314), the invention provides compositions containing a compound according to any one Embodiments 1.0 to 1.312 having one or more chiral centres, wherein at least 55% (e.g. at least 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% or 95%) of the compound of any one of Embodiments 1.0 to 1.312 is present as a single optical isomer (e.g. enantiomer or diastereoisomer).

In one general embodiment (Embodiment 1.315), 99% or more (e.g. substantially all) of the total amount of the compound (or compound for use) of any one of Embodiments 1.0 to 1.312 is present as a single optical isomer.

For example, in one embodiment (Embodiment 1.316) the compound is present as a single enantiomer.

In another embodiment (Embodiment 1.317), the compound is present as a single diastereoisomer.

The invention also provides mixtures of optical isomers, which may be racemic or non-racemic. Thus, the invention provides:

Embodiment 1.318 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.313 which is in the form of a racemic mixture of optical isomers.

Embodiment 1.319: A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.313 which is in the form of a non-racemic mixture of optical isomers.

Isotopes

The compounds of the invention as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.319 may contain one or more isotopic substitutions, and a reference to a particular element includes within its scope all isotopes of the element. For example, a reference to hydrogen includes within its scope ^{1}H, ^{2}H (D), and ^{3}H (T). Similarly, references to carbon and oxygen include within their scope respectively ^{12}C, ^{13}C and ^{14}C and ^{16}O and ^{18}O.

In an analogous manner, a reference to a particular functional group also includes within its scope isotopic variations, unless the context indicates otherwise.

For example, a reference to an alkyl group such as an ethyl group also covers variations in which one or more of the hydrogen atoms in the group is in the form of a deuterium or tritium isotope, e.g. as in an ethyl group in which all five hydrogen atoms are in the deuterium isotopic form (a perdeuteroethyl group).

The isotopes may be radioactive or non-radioactive. In one embodiment of the invention (Embodiment 1.320), the compound of any one of Embodiments 1.0 to 1.319 contains no radioactive isotopes. Such compounds are preferred for therapeutic use. In another embodiment (Embodiment 1.321), however, the compound of any one of Embodiments 1.0 to 1.319 may contain one or more radioisotopes. Compounds containing such radioisotopes may be useful in a diagnostic context.

Solvates

Compounds of the formula (0) as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.321 may form solvates.

Preferred solvates are solvates formed by the incorporation into the solid state structure (e.g. crystal structure) of the compounds of the invention of molecules of a non-toxic pharmaceutically acceptable solvent (referred to below as the solvating solvent). Examples of such solvents include water, alcohols (such as ethanol, isopropanol and butanol) and dimethylsulphoxide. Solvates can be prepared by recrystallising the compounds of the invention with a solvent or mixture of solvents containing the solvating solvent. Whether or not a solvate has been formed in any given instance can be determined by subjecting crystals of the

compound to analysis using well known and standard techniques such as thermogravimetric analysis (TGE), differential scanning calorimetry (DSC) and X-ray crystallography.

The solvates can be stoichiometric or non-stoichiometric solvates.

Particularly preferred solvates are hydrates, and examples of hydrates include hemihydrates, monohydrates and dihydrates.

Accordingly, in further embodiments 1.322 and 1.323, the invention provides:

1.322 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.321 in the form of a solvate.

1.323 A compound according to Embodiment 1.322 wherein the solvate is a hydrate.

For a more detailed discussion of solvates and the methods used to make and characterise them, see Bryn et al., Solid-State Chemistry of Drugs, Second Edition, published by SSCI, Inc of West Lafayette, IN, USA, 1999, ISBN 0-967-06710-3.

Alternatively, rather than existing as a hydrate, the compound of the invention may be anhydrous. Therefore, in another embodiment (Embodiment 1.324), the invention provides a compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.321 in a non-solvated. e.g. anhydrous form (for example an anhydrous crystalline form).

Crystalline and amorphous forms

The compounds of any one of Embodiments 1.0 to 1.324 may exist in a crystalline or non-crystalline (e.g. amorphous) state.

Whether or not a compound exists in a crystalline state can readily be determined by standard techniques such as X-ray powder diffraction (XRPD).

Crystals and their crystal structures can be characterised using a number of techniques including single crystal X-ray crystallography, X-ray powder diffraction (XRPD), differential scanning calorimetry (DSC) and infra red spectroscopy, e.g. Fourier Transform infra-red spectroscopy (FTIR). The behaviour of the crystals under conditions of varying humidity can be analysed by gravimetric vapour sorption studies and also by XRPD.

Determination of the crystal structure of a compound can be performed by X-ray crystallography which can be carried out according to conventional methods such as those described herein and as described in Fundamentals of Crystallography, C. Giacovazzo, H. L. Monaco, D. Viterbo, F. Scordari, G. Gilli, G. Zanotti and M. Catti, (International Union of Crystallography/Oxford University Press, 1992 ISBN 0-19-855578-4 (p/b), 0-19-85579-2 (h/b)). This technique involves the analysis and interpretation of the X-ray diffraction of single crystal.

In an amorphous solid, the three dimensional structure that normally exists in a crystalline form does not exist and the positions of the molecules relative to one another in the amorphous form are essentially random, see for example Hancock *et al. J. Pharm. Sci.* (1997), 86, 1).

Accordingly, in further embodiments, the invention provides:

1.325 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.324 in a crystalline form.

1.326 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.324 which is:

(a) from 50% to 100% crystalline, and more particularly is at least 50% crystalline, or at least 60% crystalline, or at least 70% crystalline, or at least 80% crystalline, or at least 90% crystalline, or at least 95% crystalline, or at least 98% crystalline, or at least 99% crystalline, or at least 99.5% crystalline, or at least 99.9% crystalline, for example 100% crystalline.

1.327 A compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.324 which is in an amorphous form.

Prodrugs

The compounds of the formula (0) as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.327 may be presented in the form of a pro-drug. By "prodrugs" is meant for example any compound that is converted *in vivo* into a biologically active compound of the formula (0), as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.327.

For example, some prodrugs are esters of the active compound (e.g., a physiologically acceptable metabolically labile ester). During metabolism, the ester group (-C(=O)OR) is cleaved to yield the active drug. Such esters may be formed by esterification, for example, of any hydroxyl groups present in the parent compound with, where appropriate, prior protection of any other reactive groups present in the parent compound, followed by deprotection if required.

Also, some prodrugs are activated enzymatically to yield the active compound, or a compound which, upon further chemical reaction, yields the active compound (for example, as in ADEPT, GDEPT, LIDEPT, etc.). For example, the prodrug may be a sugar derivative or other glycoside conjugate, or may be an amino acid ester derivative.

Accordingly, in another embodiment (Embodiment 1.328), the invention provides a pro-drug of a compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.327 wherein the compound contains a functional group which is convertable under physiological conditions to form a hydroxyl group or amino group.

Complexes and clathrates

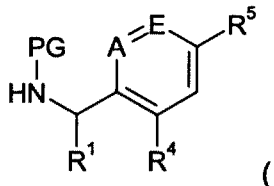
Also encompassed by formula (0) in Embodiments 1.0 to 1.328 are complexes (e.g. inclusion complexes or clathrates with compounds such as cyclodextrins, or complexes with metals) of the compounds of Embodiments 1.0 to 1.328.

Accordingly, in another embodiment (Embodiment 1.329), the invention provides a compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.328 in the form of a complex or clathrate.

Methods for the Preparation of Compounds of the Formula (0)

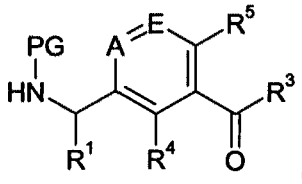
Compounds of the formula (0) and subsets thereof, as defined in Embodiments 1.0 to 1.329, can be prepared in accordance with synthetic methods well known to the skilled person and as described herein.

Compounds of the formula (0) wherein R^0 and R^2 are hydrogen can be prepared by the reaction of a compound of the formula (10):



(10)

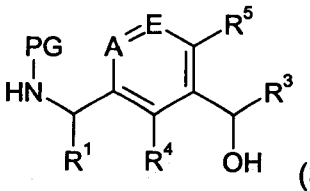
where PG is a protecting group such as a *tert*-butyloxycarbonyl (Boc) group, with a basic reagent such as an alkyl lithium (e.g. butyl lithium), followed by reaction with a compound of the formula R^3-C(=O)-LG, where LG is a leaving group such as a methoxy or ethoxy group or chloride (i.e. acid chloride), to give a compound of the formula: (11):



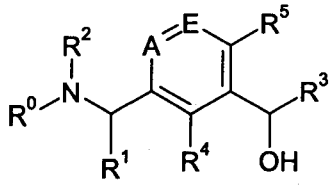
(11)

The reaction is typically carried out in a polar aprotic solvent such as tetrahydrofuran at low temperature (e.g. -78 °C). In this reaction, the substituents R^4 and R^5 are typically selected so that they do not react with the alkyl lithium but provide regioselective control of lithiation. For example, R^4 may be fluorine and R^5 may be chlorine.

Compounds of the formula (11) can also be prepared by the oxidation of a compound of the formula (30):



(30)



(30A)

with a suitable oxidising agent such as manganese dioxide or Dess-Martin periodinane. The reaction can conveniently be carried out at room temperature in an aprotic solvent such as dichloromethane. This oxidation reaction may be also be used more generally to prepare compounds of the (0) by using a compound of the formula (30A) or a protected form thereof as the starting material.

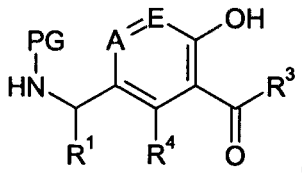
Compounds of the formula (30) can be obtained by the reaction of a compound of the formula (10) with an alkyl lithium such as butyl lithium (e.g. at a low temperature such as -78 °C in a dry aprotic solvent such as tetrahydrofuran) followed by the addition of an aldehyde R^3-CHO or a protected derivative thereof. The compounds of formula (30A) where R^0 and/or R^2 are other than hydrogen can be made in an analogous manner.

Once formed, compound (11) may be converted to the corresponding compound of formula (1) wherein R^0 and R^2 are hydrogen by deprotection using suitable deprotection conditions, such as treatment with acid (e.g. HCl in dioxane).

Alternatively, the N-protected compound of formula (11) may be converted to another compound of formula (11).

For example, when R^5 is chlorine, the compound of formula (11) can be reacted with an alkyl boronic acid (such as methyl boronic acid) in the presence of a palladium catalyst (such as palladium (II) acetate) and a ligand (such as S-Phos) to give the corresponding compound wherein R^5 is an alkyl group.

Alternatively, a compound of formula (0) wherein R^0 is hydrogen and R^5 is chlorine can be converted to an intermediate compound of the formula (12):



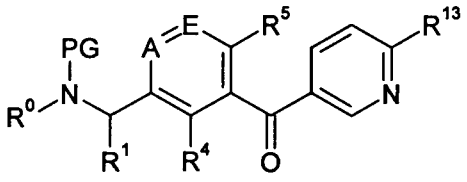
(12)

by reaction with potassium hydroxide in the presence of 2-di-*tert*-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl and a palladium catalyst such as tris(dibenzylideneacetone)-palladium(0) in a polar solvent mixture such as dioxane/water.

The intermediate compound of formula (12) can then be converted to compounds of the formula (0) wherein R^5 is an alkoxy group such as C_{1-3} alkoxy (for example by reaction with an alkylating agent such as iodomethane in the presence of a phase transfer catalyst such as cetyltrimethylammonium bromide) or R^5 is a fluoroalkoxy group such as difluoromethoxy (for example by reaction with (bromodifluoromethyl)-phosphonate in the presence of potassium hydroxide).

y, or additionally, compounds of the formula (11) can be converted into other compounds of the formula (11) by interconversion of functional groups within the moiety R^3. Examples of such interconversions are described in the Experimental section below.

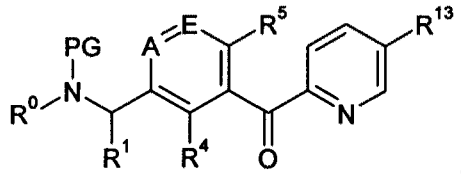
Compounds of the formula (11) wherein R^3 is an aminopyridine, aminopyrazine or similar amino-azine, can be prepared from the corresponding halo-azine compound by reaction with ammonia or an amino-group precursor. For example, compounds of the formula (31):



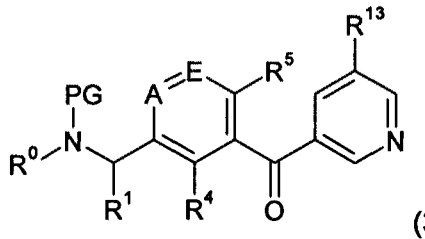
(31)

wherein R^{13} is bromine or chlorine, can be converted into the corresponding compound wherein R^{13} is amino by reaction with ammonia. When R^{13} is chlorine, the reaction with ammonia may be carried out by heating the compound with ammonia in methanol (e.g. 7M ammonia in methanol) at an elevated temperature (e.g. approximately 100 °C) in a sealed vessel. When R^{13} is bromine, the reaction may be carried out using aqueous ammonia (e.g. about 29%) in a solvent such as N-methylpyrrolidone at an elevated temperature (e.g. about 80 °C) in the presence of a copper (I) oxide catalyst.

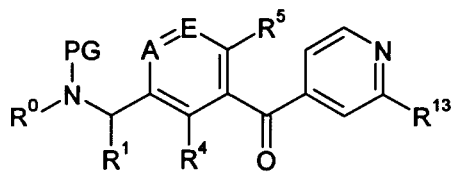
Similar displacement reactions may be carried on the compounds of formulae (32), (33), (34) and (35) below, where R^{13} in each case is bromine or chlorine to give the corresponding compounds wherein R^{13} is an amino group.



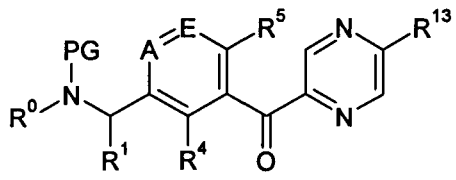
(32)



(33)



(34)



(35)

When, as in intermediates (32) and (33), the substituent group R^{13} is not attached to a carbon atom adjacent a nitrogen ring member, more forcing conditions or the assistance of a catalyst (e.g. a copper (I) oxide catalyst) may be required.

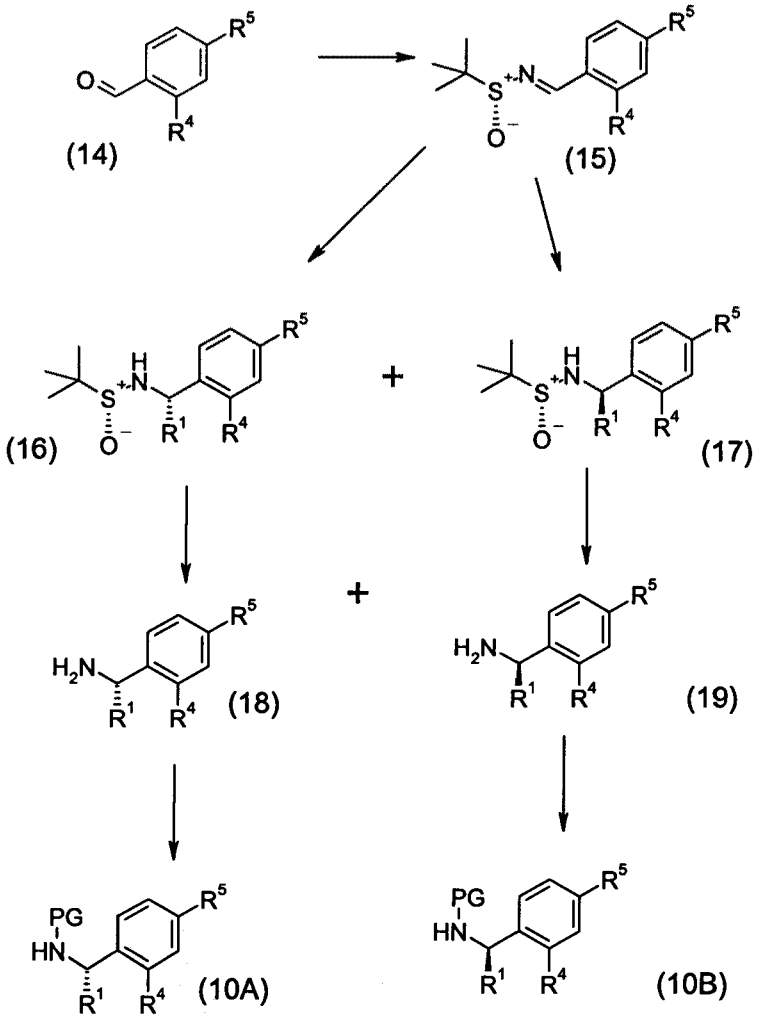
Additionally, other interconversions could be utilised. For example, nucleophilic addition of a masked ammonia equivalent followed by deprotection would be suitable for activated heterocyclic electrophiles (e.g. halo-pyridyl and halo-pyrazinyl groups).

For example, in the case of the pyrazine (35), the compound wherein R^{13} is chlorine can be converted into the corresponding compound wherein R^{13} is amino by reaction with *p*-methoxybenzylamine followed by removal of the *p*-methoxybenzy group using trifluoroacetic acid.

Further examples of nucleophilic addition of a masked ammonia equivalent include the addition of azide followed by Staudinger reduction (with triphenylphosphine); addition of hydroxylamine or an alkylhydroxylamine followed by reductive cleavage; or addition of a silylated ammonia equivalent (e.g. lithium hexamethyldisilazide) and acidic workup.

Further examples of such interconversions are described in the Experimental section below.

Compounds of the formula (10) wherein A and E are both CH can be prepared by the sequence of reactions shown in Schemes 1 to 3 below.



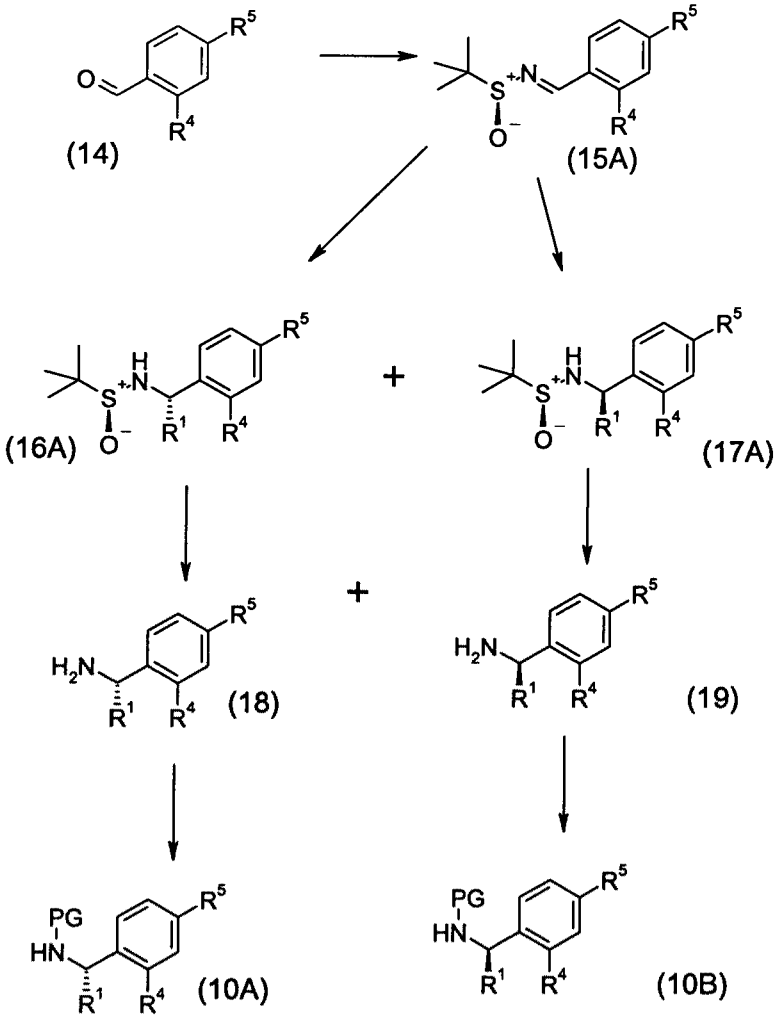
Scheme 1

In Scheme 1, the aldehyde starting material (14), which is commercially available or can be made by well known methods, is converted to the chiral sulphinylimine (15) by reaction with the (*R*) chiral form of *tert*-butyl sulphinimide in the presence of a promoter such as titanium (IV) ethoxide or caesium carbonate. The chiral sulphinylimine intermediate (15) is then reacted with a nucleophilic reagent suitable for introducing the group R^1 or a precursor to the group R^1. For example, the intermediate (15) can be reacted at low temperature with a nucleophilic reactant such as a Grignard reagent (e.g. ethyl magnesium bromide or cyclopropyl magnesium bromide), an alkyl anion (such as isopropyl lithium), or nitromethane (with tetra-n-butylammonium fluoride) to give the diastereomeric sulphinic acid amides (16) and (17).

The relative amounts of the two isomeric forms (16) and (17) produced by the reaction with the nucleophilic reactant typically depends on the nature of the nucleophilic reactant. For example, under the conditions (solvent, temperature and dilution) described in the Experimental section, when the nucleophilic reactant is ethylmagnesium bromide, the stereoisomer (17) typically predominates. However, if cyclopropyl magnesium bromide is used as the nucleophilic reactant, stereoisomer (16) predominates.

The diastereoisomers may be separated by conventional means, for example by chromatography on silica, before treating with hydrochloric acid in a polar solvent such as dioxane (e.g. at room temperature under nitrogen) to give the individual amines (18) and (19). Each amine (18) and (19) may then be reacted with a reagent suitable for introducing an amine-protecting group PG. For example, the amines (18) and (19) may each be reacted with di-*tert*-butyl-dicarbonate in a polar solvent such as tetrahydrofuran (THF) to give the Boc-protected amines (10A) and (10B).

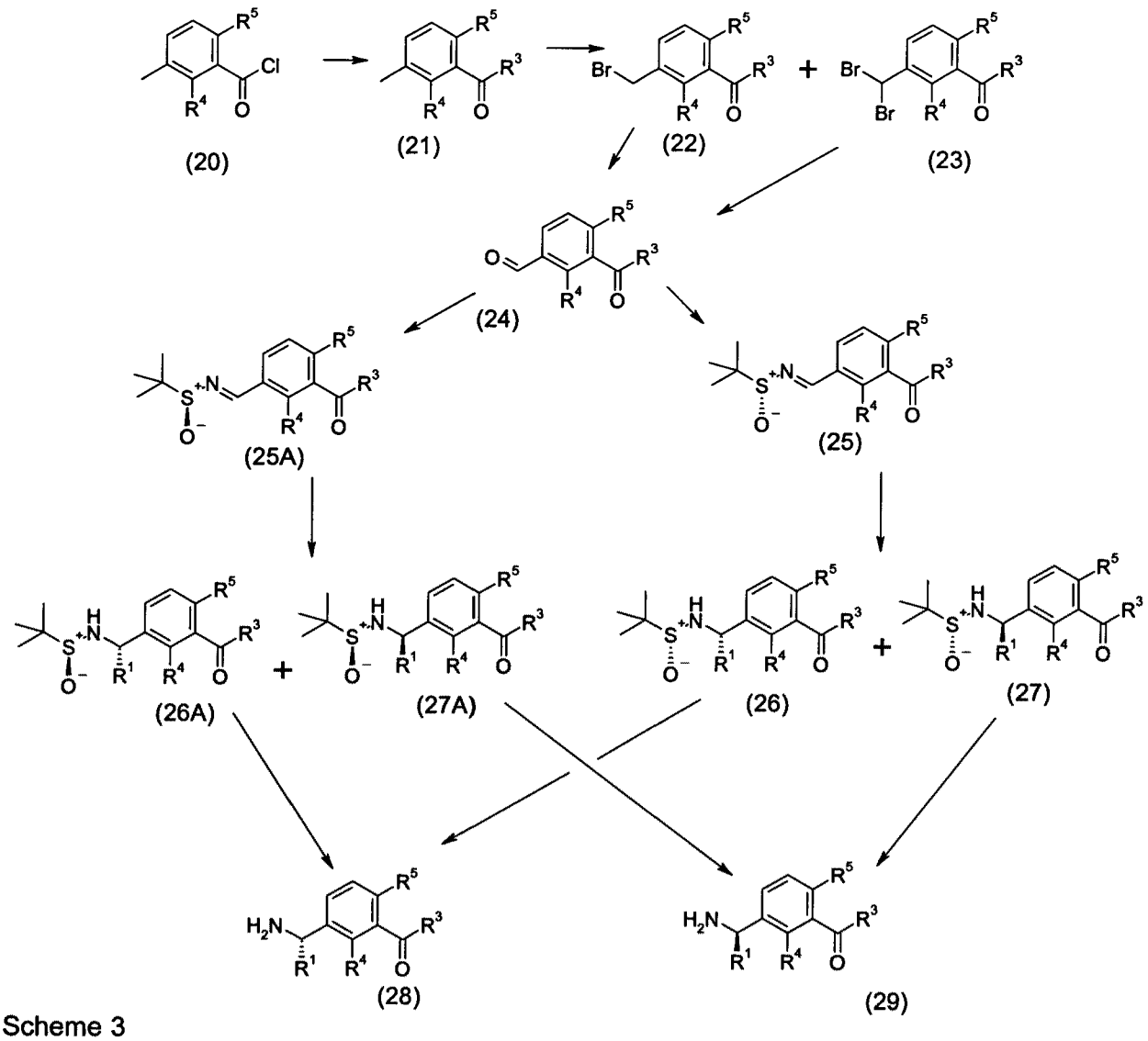
An analogous series of reactions, but using the (*S*) chiral form of *tert*-butyl sulphinimide as the starting material, is shown in Scheme 2.



Scheme 2

The reaction conditions and reagents used in Scheme 2 are essentially the same as those used in the sequence of reactions shown in Scheme 1. As in Scheme 1, the relative concentrations of stereoisomers (16A) and (17A) formed by reaction of the imine (15A) with the nucleophilic reagent will depend on the nature of the reagent, as well as the solvent used, the reaction temperature and the concentrations of reactants. Under the specific conditions described in the Examples, the reaction of cyclopropyl magnesium bromide with (15A) gives rise predominantly to the stereoisomer (17A).

Compounds of the formula (1) wherein R^2 is hydrogen can also be prepared by the sequence of reactions shown in Scheme 3.



Scheme 3

In Scheme 3, the methylbenzoyl chloride (20), which is either commercially available or can be formed from the corresponding methylbenzoic acid by standard methods, is reacted with a Grignard reagent R^3MgBr optionally in the the presence of tributyl phosphine in a polar aprotic solvent such as THF, usually with cooling of the reaction mixture, for example in an acetone/CO_2 bath. The resulting aryl/heteroaryl ketone (21) is then brominated using N-bromosuccinimide (NBS) in carbon tetrachloride in the presence of a radical initiator (azobisisobutyronitrile) to give a mixture of monobromo (22) and dibromo (23) compounds which can be separated by column chromatography on silica.

The monobromo-compound (22) can be converted to the substituted benzaldehyde (24) by heating with dimethylsulphoxide and sodium bicarbonate and the dibromo-compound (23) can be converted to the substituted benzaldehyde (24) by reaction with silver nitrate in aqueous isopropanol.

The benzaldehyde (24) may be converted to the chiral sulphinylimines (25) and (25A) by reaction with, respectively, the (*R*) or (*S*) chiral forms of *tert*-butyl sulphinimide in the presence of a Lewis acid promoter such as titanium (IV) ethoxide. The chiral sulphinylimines (25) and (25A) can then be reacted with nucleophilic reagent suitable for introducing the group R^1 or a precursor to the group R^1 using the general reaction conditions described in relation to Scheme 1 to give the N-protected diastereomeric sulphinic acid amide compounds (26) and (27), or (26A) and (27A), which can then be deprotected as described in relation to Scheme 1 to give the amines (28) and (29).

As with the reactions described in Schemes 1 and 2, the ratios of the intermediate compounds (26):(27) or (26A):(27A) produced by the reaction of the imine (25) or the imine (25A) with a nucleophilic reagent will typically depend on the nature of the nucleophilic reagent. Thus, when the imine (25) is reacted with ethylmagnesium bromide, the steroisomeric form (27) is formed predominantly.

Compounds of the formula (1) wherein R^2 is hydrogen can be converted into compounds of the formula (1) wherein R^2 is other than hydrogen (for example wherein R^2 is a group X-R^8) by a wide variety of synthetic methods well known to the skilled person or methods analogous thereto. Such methods include:

(i) standard alkylation procedures - e.g. reacting the compound of fomula (1) wherein R^2 is hydrogen with an alkylating agent of the formula LG^1-X-R^8, where LG^1 is a leaving group, typically in the presence of a base;

(ii) reductive alkylations - e.g. reacting the compound of formula (1) wherein R^2 is hydrogen with an aldehyde or ketone X''-C(=O)-X'-R^8 or $R^{2a'}R^{2a''}$C(=O) where X'' and X' are residues of the group X and $R^{2a'}$ and $R^{2a''}$ constitute the residue of the group R^{2a}; in the presence of a reducing agent; and

(iii) when R^8 is C(=O)$NR^{10}R^{11}$, a Michael type reaction of a compound of formula (1) wherein R^2 is hydrogen with a compound X'''-C(=O)$NR^{10}R^{11}$ or X'''-C(=O)M^a wherein R^{10} and R^{11} are as defined herein and M^a is a masked amino group or an amino group precursor and X''' contains a double bond conjugated with the carbonyl group of C(=O)$NR^{10}R^{11}$.

In addition, any of the foregoing methods may be used to introduce a group X-R^{8prec} where R^{8prec} is a precursor group of R^8, and thereafter converting R^{8prec} to R^8. The R^{8prec} group could be, for example, a carboxylic acid group, or cyano group or ester group which can be converted into the corresponding amide by standard methods well known to the skilled person.

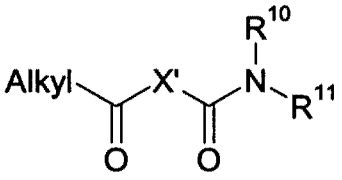
Reductive alkylations of they type described in (ii) above are typically carried out using a borohydride reducing agent such as sodium cyanoborohydride; or sodium triacetoxyborohydride in the presence of glacial acetic acid. By synthetic equivalent is meant a reagent or molecule

that can replace an aldehyde or ketone in the reaction of interest. For example, the synthetic equivalent can be an acetal or ketal derivative such as (1-ethoxycyclopropoxy)trimethylsilane (equivalent to cyclopropanone) or paraformaldehyde (a polyacetal polymer of formaldehyde).

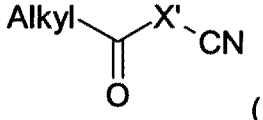
More particular examples of such methods are set out in the following paragraphs and specific examples are described in the Experimental section below.

For example, where the group R^8 is a moiety $C(=O)NR^{10}R^{11}$, the compounds of formula (1) can be prepared by reacting the corresponding compound wherein R^2 is hydrogen with a compound of the formula LG^3-X-$C(=O)NR^{10}R^{11}$ where LG^3 is a leaving group such as a bromine atom. The reaction is typically carried out with heating, for example to a temperature of over 100 °C in a microwave heater. A reaction of this type is particularly suitable when the group X is a straight chain alkanediyl group.

For compounds wherein X is a branched chain alkanediyl group, the compound of formula (1) wherein R^2 is hydrogen can be reacted with a compound of the formula (13):

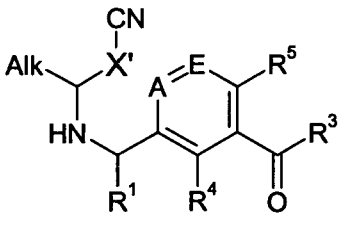


(13)



(13A)

wherein Alkyl is an alkyl group and X' is the residue of the group X, under reductive amination conditions, for example in the presence of acetic acid and sodium triacetoxyborohydride. In a variation of this approach, the compound of formula (1) wherein R^2 is hydrogen can be reacted with a compound of the formula (13A) to under reductive amination conditions, or by formation of an imine and then reduction of the imine, to give a nitrile intermediate of the formula (36):



(36)

The nitrile intermediate (36) can then be hydrolysed to give a compound of formula (1) by treatment with a mineral acid such as sulphuric acid, for example at room temperature.

When X-R^8 is a group -$CH(Alk)CH_2$-$CONR^{10}R^{11}$ (wherein "Alk" is an alkyl group) or –CH_2CH_2-$CONR^{10}R^{11}$, the compound can be prepared by a Michael addition reaction between a compound of the formula (1) wherein R^2 is hydrogen with an acrylamide or 3-alkyl-acrylamide compound of the formula R"HC=CH-$CONR^{10}R^{11}$ (where R" is hydrogen or an alkyl group) or a

protected form thereof. When R'' is hydrogen, the reaction can conveniently be carried out in the presence of a manganese chloride catalyst.

Alternatively, when X-R^8 is a group -CH(Alk)CH_2-$CONH_2$ (wherein "Alk" is an alkyl group) or -CH_2CH_2-$CONH_2$ the compound can be prepared by a Michael addition reaction between a compound of the formula (1) wherein R^2 is hydrogen with a compound of the formula R''HC=CH-COM^a wherein M^a is a masked amine or an amine precursor such as a 4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-one group, and then converting the masked amine or amine precursor to an amino group. The masked amine or amine precursor may be a chiral moiety, the chirality being chosen so as to induce a particular stereochemical orientation of the "Alk" group in the product of the Michael reaction.

Compounds of the formula (1) wherein R^2 is X-$CONR^{10}R^{11}$ can also be prepared from compounds of the formula (1) wherein R^2 is hydrogen by reaction with an aldehyde or ketone of the formula R''-C(=O)-X'-$CONR^{10}R^{11}$ or a protected derivative thereof, wherein R'' is hydrogen or alkyl and X' is the residue of the group X, under reductive amination conditions, for example using sodium cyanoborohydride or sodium triacetoxy-borohydride/glacial acetic acid in a solvent such as dichloromethane or dichloroethane. Alternatively, an imine formed by reaction between the compounds of the formula (1) wherein R^2 is hydrogen and the aldehyde or ketone of the formula R''-C(=O)-X'-$CONR^{10}R^{11}$ or a protected derivative thereof, may be isolated and then subjected to reduction using a borane or borohydride reducing agent as described above.

Compounds of the formula (1) wherein wherein R^2 is X-$CONR^{10}R^{11}$ can also be prepared from compounds of the formula (1) wherein R^2 is hydrogen by reaction with a compound of the formula LG^3-X-$CONR^{10}R^{11}$ or a protected derivative thereof, wherein LG^3 is a leaving group or atom such as a bromine atom. The reaction may be carried out with heating, for example in a microwave tube.

In a further method of making compounds wherein R^2 is -CH(Alk)CH_2-$CONR^{10}R^{11}$, the corresponding compound wherein R^2 is -CH(Alk)CH_2-CO_2H is reacted with a compound of the formula $HNR^{10}R^{11}$ under amide-forming conditions.

The amide-forming reation is preferably carried out in the presence of a reagent of the type commonly used in the formation of peptide linkages. Examples of such reagents include 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (Sheehan *et al, J. Amer. Chem Soc.* 1955, 77, 1067), 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)-carbodiimide (referred to herein either as EDC or EDAC) (Sheehan *et al, J. Org. Chem., 1961, 26, 2525*), uronium-based coupling agents such as *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU) and phosphonium-based coupling agents such as 1-benzo-triazolyloxytris-(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate (PyBOP) (Castro *et al, Tetrahedron Letters*, 1990, 31, 205).

Carbodiimide-based coupling agents are advantageously used in combination with 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt) (L. A. Carpino, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1993, 115, 4397) or 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) (Konig *et al*, *Chem. Ber.*, 103, 708, 2024-2034). Preferred coupling reagents include HATU, or EDC (EDAC) and DCC in combination with HOAt or HOBt.

The coupling reaction is typically carried out in a non-aqueous, non-protic solvent such as acetonitrile, dioxane, dimethylsulphoxide, dichloromethane, dimethylformamide or N-methylpyrrolidinone, or in an aqueous solvent optionally together with one or more miscible co-solvents. The reaction can be carried out at room temperature, typically in the presence of a non-interfering base, for example a tertiary amine such as triethylamine or *N,N*-diisopropylethylamine.

The compound wherein R^2 is -CH(Alk)CH_2-CO_2H can be prepared by a Michael addition reaction of a compound of the formula (1) wherein R^2 is hydrogen with the chiral compound (N-crotonyl)-(2R)-bornane-10,2-sultam to give an intermediate amide (see Example 1) which is then hydrolysed in the presence of lithium hydroxide to give the lithium carboxylate salt which may be used directly in the amide-forming reaction.

Compounds of the formula (1) wherein R^8 is hydroxy can be prepared by the reductive alkylation of a compound wherein R^2 is hydrogen with a compound X''-C(=O)-X'-O-PG^2, where X'' and X' are residues of the group X, and PG^2 is a protecting group such as *tert*-butyl-dimethylsilyl, in the presence of a reducing agent such as sodium triacetoxy-borohydride/glacial acetic acid in a solvent such as dichloromethane or dichloroethane followed by removal of the protecting group (for example by treatment with tetrabutylammonium fluoride in the case of a *tert*-butyl-dimethylsilyl protecting group.

For example, in order to prepare a compound of the formula (1) wherein R^2 is 2-hydroxyethyl, the compound of formula X''-C(=O)-X'-O-PG^2 can be the commercially available *tert*-butyldimethylsilyloxy)acetaldehyde (X'' = H, X' = CH_2, PG^2 = *tert*-butyl-dimethylsilyl).

In some of the methods for converting compounds of the formula (1) wherein R^2 is hydrogen to compounds of the formula (1) wherein R^2 is X-R^8, chiral auxiliaries may be used to induce the formation of a particular desired stereochemical form.

Compounds of the formula (0) in which R^2 is a group –C(=O)R^{2a} can be prepared by the reaction of a compound of the formula (0) wherein R^2 is hydrogen, or a protected form thereof, with a compound of the formula R^2-CO_2H, or an activated derivative thereof, under amide-forming conditions, for example the amide-forming conditions described above.

Compounds of the formula (0) wherein R^2 is -C(=NH)-NHR^{20} can be prepared by the reaction of a compound of the formula (0) wherein R^2 is hydrogen with a guanylating agent such as 1H-pyrazole-1-carboximidamide hydrochloride. The reaction is is typically carried out in a polar

preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9.

Alternatively, normal phase preparative LC based methods might be used in place of reverse phase methods. Most preparative LC-MS systems utilise reverse phase LC and volatile acidic modifiers, since the approach is very effective for the purification of small molecules and because the eluents are compatible with positive ion electrospray mass spectrometry. Employing other chromatographic solutions e.g. normal phase LC, alternatively buffered mobile phase, basic modifiers etc as outlined in the analytical methods described above may alternatively be used to purify the compounds.

Where products or intermediates are chiral, individual optical isomers may be separated by methods well know to the skilled person, for example by:

(i) chiral chromatography (chromatography on a chiral support); or

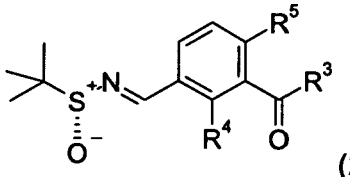
(ii) forming a salt with an optically pure chiral acid, separating the salts of the two diastereoisomers by fractional crystallisation and then releasing the actiove compound from the salt; or

(iii) forming a derivative (such as an ester) with an optically pure chiral derivatising agent (e.g. esterifying agent), separating the resulting epimers (e.g. by chromatography) and then converting the derivative to the compound of formula (0).

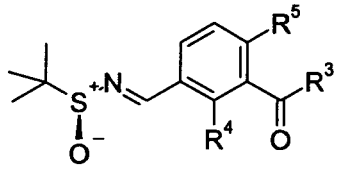
Intermediates

Many of the synthetic intermediates described above are themselves novel and, as such, form part of the present application. Accordingly, in a further embodiment (Embodiment 2.1) of the invention, there is provided:

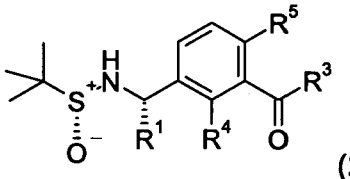
2.1 An intermediate compound selected from compounds (25), (25A), (26), (26A), (27), (27A), (31), (32), (33), (34), (35) and (36) below:



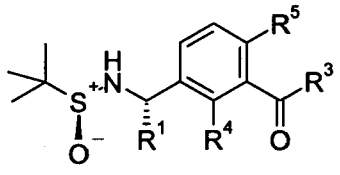
(25)



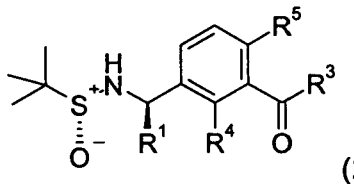
(25A)



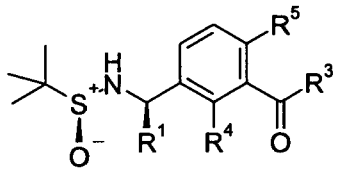
(26)



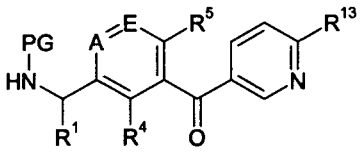
(26A)



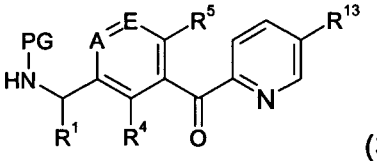
(27)



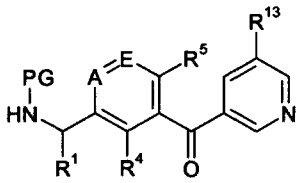
(27A)



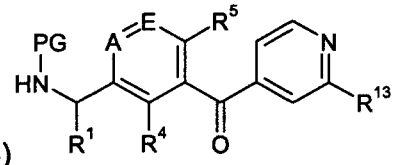
(31)



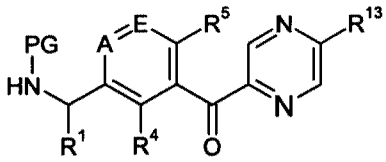
(32)



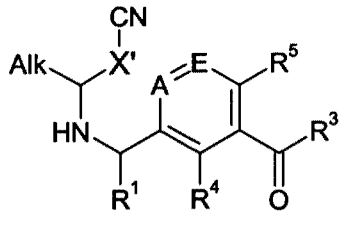
(33)



(34)



(35)



(36)

2.1A An intermediate compound according to Embodiment 2.1which is selected from selected from compounds (25), (25A), (26), (26A), (27), (27A), (31), (32), (33), (34) and (35).

2.2 A compound selected from the Key intermediates 6 to 16 described in the experimental section below.

2.3 A compound according to Embodiment 2.2 which is selected from Key Intermediates 12, 13, 14, 15 and 16 described in the experimental section below.

Biological activity and therapeutic uses

The compounds of Embodiments 1.0 to 1.329 are inhibitors of hepatitis C virus NS3 protease and are therefore beneficial in preventing or treating hepatitis C virus infection and virus-related disorders.

In particular, compounds of Embodiments 1.0 to 1.329 are active against multiple HCV genotypes and resistance mutations.

Compounds of Embodiments 1.0 to 1.329 bind to the allosteric site of the NS3 protein described in Jhoti *et al. (idem)* and therefore inhibit the function of the NS3 protein. Thus, compounds of the invention are allosteric inhibitors of the NS3 protease helicase

The activity of the compounds can be determined by means of the HCV NS3 protease assay described in Example A and/or the replicon assay described in Example B below.

Preferred compounds of the formula (0) are those compounds that have IC_{50} values of less than 1 μM against the HCV NS3 protease (when determined according to the assay described in Example A (or an assay analogous thereto).

Thus the compounds of the invention may be used for treating or preventing a viral infection or a virus-related disorder in a patient. In particular, such compounds can be inhibitors of HCV replication, and are thus useful for treating viral diseases such as hepatitis C and disorders related to the activity of a virus. In one embodiment, the hepatitis C infection is acute hepatitis C. In another embodiment, the hepatitis C infection is chronic hepatitis C. The compounds can be useful for treating a patient suffering from infection related to particular HCV genotypes as defined herein. HCV types and subtypes may differ in their antigenicity, level of viremia, severity of disease produced, and response to interferon therapy as well as Direct Acting Antiviral therapy.

The compounds of the invention can also be useful for treating or preventing a disorder related to an HCV infection. Examples of such disorders include, but are not limited to, cirrhosis, portal hypertension, ascites, bone pain, varices, jaundice, hepatic encephalopathy, thyroiditis, porphyria cutanea tarda, cryoglobulinemia, glomerulonephritis, sicca syndrome, thrombocytopenia, lichen planus and diabetes mellitus.

The compounds of the invention may also be used for treating subjects who are suffering from co-infection with HCV and another virus such as hepatitis B (HBV) or human immunodeficiency virus (HIV).

The hypervariability of the HCV genome means that emergence of resistance on treatment with direct-acting antiviral agents (DAAs) is a major problem. Therapeutic intervention with agents acting via several mechanisms is required to increase the barrier to resistance during therapy. The addition of an agent with a new mechanism of action to the treatment regime is therefore an important means of further reducing clinical resistance to therapy. Thus, allosteric inhibitors of protease-helicase represent a new class of therapeutics with the potential for: (i) sensitising HCV to other treatments; (ii) alleviating or reducing the incidence of resistance to DAAs or treatments; (ii) reversing resistance to other DAAs or treatments; (iv) potentiating the activity of other DAAs or treatments; and (v) delaying or preventing the onset of resistance to other DAAs or treatments.

Accordingly, in the further embodiments 3.1 to 3.11 set out below, the invention provides:

3.1 A compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 wherein the compound has an IC_{50} value of less than than 1 μM against HCV NS3 protease (e.g. when determined according the assays described herein).

3.2 A compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 wherein the compound has an IC_{50} value of less than than 0.1 μM against HCV NS3 protease (e.g. when determined according the assays described herein).

3.2A A compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 having inhibitory activity against NS3 helicase.

3.2B A compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 wherein the compound has an IC_{50} value of less than than 50 μM against HCV NS3 helicase (e.g. when determined according the assays described herein).

3.2C A compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 wherein the compound has an IC_{50} value of less than than 10 μM against HCV NS3 helicase (e.g. when determined according the assays described herein).

3.2D A compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 wherein the compound has an IC_{50} value of less than than 5 μM against HCV NS3 helicase (e.g. when determined according the assays described herein).

3.2E A compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 wherein the compound has an IC_{50} value of less than than 1 μM against HCV NS3 helicase (e.g. when determined according the assays described herein).

3.2F A compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 wherein the compound has an IC_{50} value of less than than 0.1 μM against HCV NS3 helicase (e.g. when determined according the assays described herein).

3.3 A compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 for use in medicine or therapy.

3.4 A compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 for use in the prevention or treatment of hepatitis C virus infections (e.g. as defined above).

3.5 A compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 for use in the treatment of hepatitis C virus infections (e.g. as defined above).

3.6 A compound as defined in any one of Embodiments 1.222 for use in the treatment of hepatitis C virus infection in a subject who has been diagnosed as having hepatitis C virus infection (e.g. as defined above).

3.7 The use of a compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 for the manufacture of a medicament for the prevention or treatment of hepatitis C virus infections (e.g. as defined above).

3.8 The use of a compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 for the manufacture of a medicament for the treatment of hepatitis C virus infections (e.g. as defined above).

3.9 The use of a compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 for the manufacture of a medicament for the treatment of hepatitis C virus infection in a subject who has been diagnosed as having hepatitis C virus infection (e.g. as defined above).

3.10 A method of preventing or treating a hepatitis C virus infection in a subject, which method comprises administering to the subject an effective anti-hepatitis C viral amount of a compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329.

3.11 A method of treating a hepatitis C virus infection in a subject, which method comprises administering to the subject an effective anti-hepatitis C viral amount of a compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329.

3.12 A compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 for use as an allosteric inhibitor of HCV NS3 protease helicase.

3.13 A method of inhibiting HCV NS3 protease helicase by bringing a compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 into contact with an allosteric binding site on the NS3 protease helicase.

3.14 A compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 having a therapeutically useful level of activity as an allosteric inhibitor of the NS3 protease helicase for use in treating hepatitis C viral infections.

3.15 The use of a compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 having a therapeutically useful level of activity as an allosteric inhibitor of the NS3 protease helicase for themanufacture of a medicament for treating hepatitis C viral infections.

3.16 A compound for use, method or use as defined in any one of Embodiments 3.12 to 3.15 wherein the compound binds to the allosteric binding site described in Jhoti *et al.*, Jhoti *et* al. *Nature Chemical* Biology, 2012, doi:10.1038/nchembio.1081.

3.17 A compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 for use in treating a subject (e.g. a mammal such as a human) suffering from hepatitis C (HCV) infection by

(i) sensitising the HCV to other treatments; and/or

(ii) alleviating or reducing the incidence of resistance of the HCV to direct-acting anti-viral agents (DAAs) or treatments; and/or

(iii) reversing resistance of the HCV to other DAAs or treatments; and/or

(iv) potentiating the activity against the HCV of other DAAs or treatments; and/or

(v) delaying or preventing the onset of resistance in the HCV to other DAAs or treatments.

3.18 The use of a compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 for the manufacture of a medicament for treating a subject (e.g. a mammal such as a human) suffering from hepatitis C (HCV) infection by

(i) sensitising the HCV to other treatments; and/or

(ii) alleviating or reducing the incidence of resistance of the HCV to DAAs or treatments; and/or

(iii) reversing resistance of the HCV to other DAAs or treatments; and/or

(iv) potentiating the activity against the HCV of other DAAs or treatments; and/or

(v) delaying or preventing the onset of resistance in the HCV to other DAAs or treatments.

3.19 A method of treating a subject (e.g. a mammal such as a human) suffering from hepatitis C (HCV) infection by:

(i) sensitising the HCV to other treatments; and/or

(ii) alleviating or reducing the incidence of resistance of the HCV to DAAs or treatments; and/or

(iii) reversing resistance of the HCV to other DAAs or treatments; and/or

(iv) potentiating the activity against the HCV of other DAAs or treatments; and/or

(v) delaying or preventing the onset of resistance in the HCV to other DAAs or treatments;

which method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329.

3.19A A compound for use, use or method according to any one of Embodiments 3.6, 3.9, 3.10, 3.11 and 3.17 wherein the subject is one who has been co-infected with HCV and another virus such as HBV or HIV.

3.19B A compound for use, use or method according to any one of Embodiments 3.4 to 3.11 and 3.14 to 3.19 wherein the HCV infection is accompanied by infection with another virus such as HBV or HIV.

3.19C A compound, compound for use, use or method according to any one of Embodiments 3.1 to 3.19B wherein the HCV is selected from genotypes 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a and 6a.

3.19D A compound, compound for use, use or method according to any one of Embodiments 3.1 to 3.19B wherein the HCV is selected from genotypes 1a, 1b, 3a, 5a and 6a.

3.19E A compound, compound for use, use or method according to any one of Embodiments 3.1 to 3.19B wherein the HCV is selected from genotypes 1a, 1b and 3a.

The "other DAAs" referred to in Embodiments 3.17 to 3.19 may be any of the therapeutic agents listed in the section headed "Combination Therapy" below and in Embodiments 3.20 and 3.21.

Posology

The compounds as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 are generally administered to a human subject in need of such administration. The human subject will typically have been subjected to tests prior to treatment to establish whether a hepatitis C virus infection is present. The methods of diagnosing the hepatitis C virus infection (e.g. as defined above) may be standard methods well known to the skilled person.

The compounds of the invention will be administered in an effective amount, i.e. an amount which is effective to bring about the desired therapeutic effect

The amount of compound of the invention administered to the subject will depend on the nature of the viral infection and on the characteristics of the subject, such as general health, age, sex, body weight, ethnicity, tolerance to drugs and the presence of any other conditions such as diabetes. The skilled person will be able to determine appropriate dosages depending on these and other factors. Effective dosages for commonly used antiviral drugs are well known to the skilled person.

For example, a daily dose of the compound of formula (0) or formula (1) may be in the range from 100 picograms to 100 milligrams per kilogram of body weight, more typically 5 nanograms to 25 milligrams per kilogram of bodyweight, and more usually 10 nanograms to 15 milligrams per kilogram (e.g. 10 nanograms to 10 milligrams, and more typically 1 microgram per kilogram to 20 milligrams per kilogram, for example 1 microgram to 10 milligrams per kilogram) per kilogram of bodyweight although higher or lower doses may be administered where required. The compound of the formula (0) or formula (1) may be administered on a daily basis or on a repeat basis every 2, or 3, or 4, or 5, or 6, or 7, or 10 or 14, or 21, or 28 days for example, the duration of treatment depending on the particular HCV genotype and the potency of the compound of formula (0) or (1) alone or in combination with other therapeutic agents.

The compounds of the invention may be administered orally in a range of doses, for example 1 to 1500 mg (0.6 to 938 mg/m^2), or 2 to 800 mg (1.25 to 500mg/m^2), or 5 to 500 mg (3.1 to 312 mg/m^2), or 2 to 200 mg (1.25 to 125 mg/m^2) or 10 to 1000 mg (6.25 to 625 mg/m^2), particular examples of doses including 10 mg (6.25 mg/m^2), 20 mg (12.5 mg/m^2), 50 mg (31.3 mg/m^2), 80 mg (50 mg/m^2), 100 mg (62.5 mg/m^2), 200 mg (125 mg/m^2), 300 mg (187.5 mg/m^2), 400 mg (250 mg/m^2), 500 mg (312.5 mg/m^2), 600 mg (375 mg/m^2), 700 mg (437.5 mg/m^2), 800 mg (500 mg/m^2), 900 mg (562.5mg/m^2) and 1000 mg (625 mg/m^2). The compound may be administered once or more than once each day. The compound is typically administered continuously (i.e. taken every day without a break for the duration of the treatment regimen).

In certain circumstances, for example, when used in combination with an anti-cancer drug for treating hepatocellular carcinoma, the compound can be administered continuously or intermittently (i.e. taken continuously for a given period such as a week, then discontinued for a period such as a week and then taken continuously for another period such as a week and so on throughout the duration of the treatment regimen). More usually, the compound of formula (0) will be administered continuously.

Ultimately, however, the quantity of compound administered and the length of the treatment regimen will be at the discretion of a supervising physician.

Combination Therapy

The compounds of Embodiments 1.0 to 1.329 may be used alone or in combination with other therapeutic agents.

Accordingly, in another embodiment (Embodiment 3.20), the invention provides a combination of a compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 with at least one (e.g. 1, 2, 3 or 4, or more preferably 1, 2 or 3, and most preferably 2 to 3) other therapeutic agents selected from (a) interferons; (b) ribavirin and analogues thereof; (c) other HCV NS3 protease inhibitors; (d) alpha-glucosidase 1 inhibitors; (e) hepatoprotectants; (f) nucleoside or nucleotide inhibitors of HCV NS5B polymerase; (g) non-nucleoside inhibitors of HCV NS5B polymerase; (h) HCV NS5A inhibitors; (i) TLR-7 agonists; (j) cyclophillin inhibitors; (k) HCV IRES inhibitors; (l) pharmacokinetic enhancers; (m) immunoglobulins; (n) immunomodulators; (o) anti-inflammatory agents; (p) antibiotics; (q) HCV NS3 helicase inhibitors; (r) HCV NS4a antagonists; (s) HCV NS4b binding inhibitors; (t) HCV p7 inhibitors; (u) HCV core inhibitors; and (v) HCV entry inhibitors; (w) diacylglycerol acyltransferase type 1 inhibitors (DGAT-1).

Within Embodiment 3.20, examples of other therapeutic agents are as follows:

Examples of interferons are pegylated rIFN-alpha 2b (PEG-Intron), pegylated rIFN-alpha 2a (Pegasys), rIFN-alpha 2b (Intron A), rIFN-alpha 2a (Roferon-A), interferon alpha (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfanative, Multiferon, subalin), interferon alfacon-1 (Infergen), interferon alpha-nl (Wellferon), interferon alpha-n3 (Alferon), Interferon alpha 5 (Digna), injectable HDV-interferon, omega interferon (Intarcia), interferon-beta (Avonex, DL-8234), interferon-omega (omega DUROS, Biomed 510), Zalbin (Albuferon, albinterferon alpha-2b), IFN alpha-2b XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, glycosylated interferon alpha- 2b (AVI-005), PEG-[iota]nfergen, PEGylated interferon lambda-1 (PEGylated IL-29) and belerofon.

Examples of ribavirin and its analogues include ribavirin *per se* (Rebetol, Copegus) and taribavirin (Viramidine).

Examples of HCV NS3 protease inhibitors are boceprevir (SCH-503034), telaprevir (VX-950), TMC-435, BI-201335, Vaniprevir (MK-7009), VX-500, VX-985, VX-813, BMS-650032,GS-9451, GS-9256, MK-5172, ACH-1625, ACH-2684,PHX-1766, Danoprevir (ITMN-191/R7227), IDX-320, ABT-450, AVL-181, TG2349, AVL-192.

Examples of alpha-glucosidase 1 inhibitors celgosivir (MX-3253) and Miglitol, UT- 231 B.

Examples of hepatoprotectants are IDN-6556, ME 3738, LB-84451, silibilin, MitoQ.

Examples of nucleoside or nucleotide inhibitors of HCV NS5B polymerase are R7128 (RO5024048), IDX-184, BCX-4678, PSI-7977, PSI-938, TMC649128, INX-189, BMS-791325, PSI 353661, ALS2200, ALS2158, GS6620.

Examples of non-nucleoside inhibitors of HCV NS5B polymerase Filibuvir (PF-868554), VX-759, VX-222, BI207127, Tegobuvir (GS-9190), IDX-375, Setrobuvir (ANA-598, VCH-916, MK- 3281, VBY-708, A848837, ABT-333, A-48547, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, ABT 072, GS9669, TMC647055.

Examples of HCV NS5A inhibitors Daclatasvir (BMS790052), BMS-824393, AZD-7295, AZD-2836 (A-831), EDP-239, PPI-461, PPI-1301, PPI668, ACH 2928, ACH3102, GS5885, GSK2336805, IDX719.

Examples of TLR-7 agonists are ANA-975, ANA-773 and SM-360320.

Examples of cyclophillin inhibitors are Alisporivir (DEBIO-025), SCY-635 and NIM811.

An example of an HCV IRES inhibitor is MCI- 067.

An example of an HCV NS4a antagonist is ACH-1095.

An example of an HCV NS4b binding inhibitor is clemizole (Eiger).

Examples of pharmacokinetic enhancers are BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629 and roxythromycin.

Examples of immunostimulants include Zadaxin (SciClone).

Examples of HCV entry inhibitors are Pro-206, ITX-5061, SP-30.

An example of an HCV p7 inhibitor is BIT-225.

An example of a DGAT-1 inhibitor is LCQ908.

Examples of other drugs used for treating HCV and which may be combined with the compounds of Embodiments 1.0, 1.00 and 1.1 to 1.329 include nitazoxanide (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanide and VX-497

(merimepodib), SCV-07, Lenocta, CTS-1027, JKB-122, CF-102, PYN17, PYN18, IMMU-105, CYT-107, GSK-2336805, GSK-2485852.

In a further embodiment (Embodiment 3.21), the invention provides a combination of a compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 with at least one (e.g. 1, 2, 3 or 4, or more preferably 1, 2 or 3, and most preferably 2 to 3) other therapeutic agents selected from (a) interferons; (b) ribavirin and analogues thereof; (c) other HCV NS3 protease inhibitors; (d) alpha-glucosidase 1 inhibitors; (e) hepatoprotectants; (f) nucleoside or nucleotide inhibitors of HCV NS5B polymerase; (g) non-nucleoside inhibitors of HCV NS5B polymerase; (h) HCV NS5A inhibitors; (i) TLR-7 or TLR-9 agonists; (j) cyclophillin inhibitors; (k) HCV IRES inhibitors; (l) pharmacokinetic enhancers; (m) immunoglobulins; (n) immunomodulators; (o) anti-inflammatory agents; (p) antibiotics; (q) HCV NS3 helicase inhibitors; (r) HCV NS4a antagonists; (s) HCV NS4b binding inhibitors; (t) HCV p7 inhibitors; (u) HCV core inhibitors; and (v) HCV entry inhibitors; (w) diacylglycerol acyltransferase type 1 inhibitors (DGAT-1); (x) TLR-3 agonist vaccine adjuvants; (y) viral assembly inhibitors; (z) HIV inhibitors; (aa) viral serine protease inhibitors; (ab) viral polymerase inhibitors; (ac) viral helicase inhibitors; (ad) immunomodulating agents; (ae) antioxidants; (af) antibacterial agents; (ag) therapeutic vaccines; (ah) hepatoprotectant agents; (ai) antisense agents; and (aj) internal ribosome entry site inhibitors.

Within Embodiment 3.21, examples of other therapeutic agents are as follows:

Examples of interferons are pegylated rIFN-alpha 2b (PEG-Intron,Redipen, Sylatron, C-Pegferon, Cylatron, SCH-054031, PEG-IFN-alfa2b, Peginterferon alfa-2b, Virtron, SCH-54031, ViraferonPeg), pegylated rIFN-alpha 2a (Pegasys), rIFN-alpha 2b (Intron A, IFN-alpha2b, YM-14090, DepoInterferon alpha, Alfratronol; Viraferon, Sch-30500), BIP-48 (Peginterferon alfa 2b 48kDa), rIFN-alpha 2a (Roferon-A, Canferon A, Alphaferon, Interferon alfa-2a, Ro-22-8181, Roceron-A), interferon alpha (Omniferon, Alfanative, Multiferon), YPEG-IFN-alfa2a (Y-peginterferon alfa-2a) interferon alfacon-1 (Infergen, Advaferon, Inferax), interferon alpha-nl (Wellferon, Sumiferon, Sumiferon MP), interferon alpha 2b (Hanferon, SC Interferon-alpha, HL-143), peg Inerferon alpha 2b (P-1101), InferoXen, interferon alpha-n3 (Alferon Naturaferon, Alferon LDO, Human leukocyte interferon alpha, Alferon N Gel, Cellferon, Altemol, Alferon N Injection), Interferon alpha 5 (NAHE-001), injectable HDV-interferon, omega interferon (Intarcia), interferon-beta (Avonex, DL-8234, rHuIFN-beta, Fibroblast interferon, IFN-beta, DL-8234, R-Frone, Feron, Frone), PEG-interferon beta (PEGylated interferon beta, TRK-560) interferon-omega (omega DUROS, Biomed 510),), Interferon beta-1a (Rebif, IFN-beta1a, IFN-B-1a) Interferon gamma-1b (Actimmune, Imukin 1, Immukin, DasKloster-1001-01, DasKloster-1001), IFN alpha-2b XL, BLX-883 (Locteron, CR2b), DA-3021, glycosylated interferon alpha- 2b (AVI-005), PEG-[iota]nfergen, PEGylated interferon lambda-1 (PEGylated IL-29, BMS-914143, PEG-rIL-29, PEG-Interleukin-29) , belerofon, LAPS-IFN alpha (HM-10660A), Alfaferone

(Interferon alpha lozenges, BALL-1 IFN-alpha, Natural human lymphoblastoid interferon alfa, Veldona, OPC-18), BBT-012, and Peginterferon alfa-2b/ ribavirin (Pegetron).

Examples of ribavirin and its analogues include ribavirin *per se* (Rebetol, Copegus, C-Virin; Ravanex, Virazide, Virazole, Ribacine,Cotronak, Viramid) and taribavirin (KD-024, AVS-206, Taribavirin hydrochloride, Viramidine hydrochloride,ICN-3142, Ribamidine hydrochloride, AVS-000206,Viramidine).

Examples of HCV NS3 protease inhibitors are boceprevir (SCH-503034, victrelis), telaprevir (VX-950, incivek, incivo), Simeprevir (TMC-435), Faldaprevir (BI-201335), Vaniprevir (MK-7009), VX-985, VX-813, VBY-376 , Asunaprevir (BMS-650032),GS-9451, GS-9256 (GS-337152), MK-5172, Sovaprevir (ACH-1625), Neceprevir (ACH-2684),PHX-1766, Danoprevir (ITMN-191/R7227), ABT-450, AVL-181, TG2349, AVL-192, Ossirene (PRX-0002/AS101, PRX-0001/AS101,IVX-Q-101, WAX-120337, AS-101), BL-8030.

Examples of alpha-glucosidase 1 inhibitors celgosivir (VIR-222, MBI-3253, Bucast,MDL-28574, Bu-cast, MX-3253), Brazaves (Zavesca, NB-DNJ, Vevesca, N-Bu-DNJ, N-Butyl-deoxynojirimycin, Miglustat, OGT-918, SC-48334) ,Miglitol (Diastabol, Glyset, Plumarol, Seibule).

Examples of hepatoprotectants are Emricasan (IDN-6556, PF-03491390, PF-3491390) , Nivocasan (LB-84451), silibilin (Siliphos, Silybin-Phytosome, Silipide, Silybin phosphatidylcholine complex, IdB-1016), MitoQ (Mitoubiquinone mesylate, Mitoquinone mesylate), Molixan (BAM-205, NOV-205), Silymarin (Legalon).

Examples of nucleoside or nucleotide inhibitors of HCV NS5B polymerase are Mericitabine (R7128,RO5024048, MCB, R-4048, RG-7128,RO-5024048), IDX-184, IDX-19368, IDX-19370, BCX-5191 BCX-4678, Sofosbuvir (PSI-7977, GS7977), PSI 353661 (PSI-661), ALS2200, ALS2158, GS6620, T-1106).

Examples of non-nucleoside inhibitors of HCV NS5B polymerase Filibuvir (PF-868554), VX-759, Lomibuvir (VX-222, VCH-222), BI207127, Tegobuvir (GS-9190, GS-333126), IDX-375, PPI-383, VLS-732, Setrobuvir (ANA-598, RG-7790), VCH-916, MK- 3281, A848837, ABT-333, A-48547, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, GSK-2485852, ABT 072, GS9669, TMC647055, BMS-791325, PPI-383 .

Examples of HCV NS5A inhibitors Daclastavir (BMS790052), BMS-824393, AZD-7295, AZD-2836 (A-831), EDP-239, PPI-461, PPI-1301, PPI-668, ABT-267, ACH 2928, ACH3102, GS5885, GSK2336805, IDX719.

Examples of TLR-7 or TLR-9 agonists are ANA-773 (RG-7795), GS-9620, Resiquimod (R-848, VML-600, S-28463), SD-101, ProMune (PF-03512676, CpG B ODN, Agatolimod sodium, VaxImmune, CpG ODN 2006, CpG-2006, PF-3512676, CpG-7909), MCT-465.

Examples of cyclophillin inhibitors are Alisporivir (DEBIO-025, UNIL-025, DEB-025), SCY-635, BC556 and NIM811.

An example of an HCV IRES inhibitor is MCI- 067.

An example of an HCV NS4a antagonist is ACH-1095 (ACH-0141095, GS-9525)

An example of an HCV NS4b binding inhibitor is clemizole (Reactrol, Klemidox, Histacuran, Allercur, Clemizole hydrochloride, Eiger).

Examples of pharmacokinetic enhancers are Paradisin C (BAS-100), SPI-452, PF-4194477, GS9350 (Gilead) and ritonavir.

Examples of immunostimulants include Zadaxin (Thymalfasin, Thymosin alpha 1, TA-1), and SM-360320.

Examples of HCV entry inhibitors are ITX-5061, ITX-4520, SP-30, HCV1 MAbM (BL-HCV1), E1E2-VLP and HCV E1E2/MF59C.1 (E1E2/MF59C.1, HCV E1E2MF59) .

An example of an HCV p7 inhibitor is BIT-225.

An example of a DGAT-1 inhibitor is Pradigastat (LCQ-908A, LCQ908)

An example of a TLR-3 agonist is Ampligen (Rintatolimod; Atvogen)

Examples of other drugs used for treating HCV and which may be combined with the compounds of Embodiments 1.0 to 1.329 include nitazoxanide (PH-5776, Heliton, Cryptaz, Colufase, Daxon, Alinea, NTZ), PYN-17 (altirex), KPE02003002, KRN-7000, civacir, GI-5005, , PTX-111, ITX2865, TT-033i (OBP-701, TT-033), ANA 971, NOV-205, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, , Tarvacin (Bavituximab, Ch3G4), Nivolumab (BMS-936558, MDX-1106, ONO-4538,), Oglufanide and VX-497 (merimepodib), Golotide (Golotimod,SCV-07), Lenocta, CTS-1027, JKB-122, CF-102 (Cl-IB-MECA), PYN18, IMMU-105, CYT-107, , , EPB-415, EPB-500, EPB-200, BL-8020, UT- 231 B, Nivocasan (GS9450), MK-8742, MK-2748, RO-5466731, RO-5428029, BMS-929075, CH-6808755, JNJ-47910382, VL-01, Vacc-HCV, HS-HIV/SIV, TT-034 (PF-05095808), PHN-121, HCV-003 (AdCh3NSmut/MVA-NSmut), MK-6325, MG-1105, RO-5303253, SB-9200, PerCvax (Ad6NSmut/AdCh3NSmut), TerCvax (AdCh3NSmut/Ad6NSmut), IPH-1201, REP-2055 (REP-9AC), V-5 Immunitor,), Miravirsen (LNA-anti-mRNA-122,SPC-3649, LNA-antimiR-122), HepTide, PF-4136309 (INCB-8761), Pidilizumab (CT-011), (-)-Epicatechin gallate (ECG, (-)-Epicatechin-3-gallate), CYT-107 (CYT-99-007, rhIL-7, Recombinant interleukin-7), ChronVac-C, KPE-00001133, TG-4040 (MVA-HCV), Nurelin (ADS-5102, ADA;

ADS-5101, EXP-105-1, Adamantamine hydrochloride, Lysovir, Mantadix, Hofcomant, Cerebramed, Amantadine hydrochloride, NSC-83653, Symmetrel), Teavigo (Sunphenon, Epigallocatechin-3-gallate, (-)-Epigallocatechin gallate, (-)-EGCG, Epigallocatechin gallate), Prevascar (Ilodecakin, Interleukin-10, IL-10, Tenovil, Sch-52000, rIL-10, rhIL-10), Oxocebron (Ryoxon, WF10, Ancloximex, Oxilium, Oxoferin, Oxoviron, Immunokine, Animexan, Oxomexan, Oxovasin, Oxovir, Macrokine, TCDO, WF-10), Thymogen (IM-862,Oglufanide disodium, Glufanide, Timogen), Civacir (Hepatitis C immune globulin (human), Nabi-Civacir), Phosphostim (IPH-1101, BrHPP sodium salt, Bromohydrin pyrophosphate), Transvax(TM) (IC-41, Peptide Vaccine IC41, hepatitis C vaccine).

In a preferred embodiment (Embodiment 3.13), the invention provides a combination of a compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 with another therapeutic agent selected from telaprevir and boceprevir and combinations thereof, optionally with a further therapeutic (e.g. antiviral) agent such as interferon and/or ribavarin.

Combinations with anti-cancer agents

One consequence of infection with hepatitis C virus can be the subsequent development of hepatocellular carcinoma. Combinations of compounds of the invention with anti-cancer drugs may be used to treat hepatocellular carcinoma and in particular early stage hepatocarcinoma.

Accordingly, in further embodiments, the invention provides:

3.22 A combination of a compound according to any one of Embodiments 1.0 to 1.329 and an anti-cancer drug, and more particularly an anti-cancer drug effective in treating hepatocellular carcinoma.

3.23 A combination according to Embodiment 3.22 for use in treating hepatocellular carcinoma.

3.24 The use of a combination according to Embodiment 3.23 for the manufacture of a medicament for the treatment of hepatocellular carcinoma.

3.25 A method of treating hepatocellular carcinoma in a subject in need of such treatment, which method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of a combination as defined in Embodiment 3.22.

3.26 A combination, compound for use, use or method according to any one of Embodiments 3.22 to 3.25 wherein the anti-cancer drug is any one or more (e.g. 1, 2 or 3) selected from 131I-metuximab, AEG-35156, alloCIK, ALN-VSP, alpha-fetoprotein cancer vaccine, apatinib mesylate, ARENEGYR (NGR-TNF, NGR-hTNF), avastin, axitinib, AZD-1480, baclofen, bavituximab, (Tarvacin), BCT-100 (PEG-BCT-100), belinostat, bevacizumab, brivanib alaninate, cabozantinib (cabozantinib S-malate, BMS-907351, XL-184), camptothecin, capecitabine,

paclitaxel (e.g. cationic lipid complexed paclitaxel nanoparticles), CF-102 (Cl-IB-MECA), cisplatin, cixutumumab, CMS-024, CreaVax-HCC, CryoStim, CT-011, curaxin, darinaparsin (Zinapar), dasatinib, dovitinib lactate, doxorubicin, DW-166HC, ENZ-2968 (EZN-2968, SPC-2968), everolimus, EZN-2968 (ENZ-2968; SPC-2968), ficlatuzumab, flavopiridol, foretinib, fotemustine, ganetespib, GC-33 (RG-7686), golvatinib tartrate, GPC3(144-152)/IFA, GPC3(298-306)/IFA, GWN (ONO-7268MX1), HAP-302 (TH-302), hepacid (Melanocid, Pegylated arginine deiminase 20000), Immuncell-LC, ImmuCyst, kanglaite, KD-018, KD-025, lansoprazole, lenalidomide, lenvatinib mesylate, linifanib, LY-2157299, mapatumumab, MB-07133 (MB-7133), MEDI-573, melphalan, mepacrine (quinacrine), miriplatin, mitomycin, mitoxantrone, MK-2206 (NSC-749607), MS-20, muparfostat, nemorubicin, nimotuzumab, nintedanib, oncolytic HSV, OPB-31121, orantinib, oxiplatin, pidilizumab, pasireotide, PD-0332991, peretinoin, pexastimogene devacirepvec, Poly-ICLC (Hiltonol), provecta (Xantryl, Rose Bengal disodium), ramucirumab, recentin (AZD-2171), refametinib, regorafenib, resminostat, rF-CEA-TRICOM/rV-CEA-TRICOM; CEA-TRICOM, Rose Bengal Sodium, SB-31 (SB Injection, deoxypodophyllotoxin), selumetinib (selumetinib sulfate), sirolimus (Rapamune), sorafenib, tamibarotene, tarceva, talaporfin, TB-403 (Anti-PIGF), temsirolimus, thalidomide, thymalfasin, tigatuzumab, tivantinib, TKM-080301 (PLK1-SNALP; TKM-PLK1), TLC-388, TRC-105, trebananib, tremelimumab, TS-1 (combination of tegafur, gimeracil and oteracil), tyroserleutide (L-Tyrosyl-L-seryl-L-leucine), tyroservaltide (Tyroservatide), vargatef, velcade, veliparib hydrochloride, YN-968D1, zinostatin and zybrestat (Combretastatin A-4).

Pharmaceutical Formulations

While it is possible for the active compound to be administered alone, it is preferable to present it as a pharmaceutical composition (e.g. formulation).

Accordingly, in another embodiment (Embodiment 4.1) of the invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising at least one compound of the formula (0) as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 together with at least one pharmaceutically acceptable excipient.

The pharmaceutically acceptable excipient(s) can be selected from, for example, carriers (e.g. a solid, liquid or semi-solid carrier), adjuvants, diluents, fillers or bulking agents, granulating agents, coating agents, release-controlling agents, binding agents, disintegrants, lubricating agents, preservatives, antioxidants, buffering agents, suspending agents, thickening agents, flavouring agents, sweeteners, taste masking agents, stabilisers or any other excipients conventionally used in pharmaceutical compositions. Examples of excipients for various types of pharmaceutical compositions are set out in more detail below.

The term "pharmaceutically acceptable" as used herein pertains to compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of a subject (e.g. a human subject) without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio. Each excipient must also be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation.

Pharmaceutical compositions containing compounds of the formula (0) can be formulated in accordance with known techniques, see for example, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA.

The pharmaceutical compositions can be in any form suitable for oral, parenteral, topical, intranasal, intrabronchial, sublingual, ophthalmic, otic, rectal, intra-vaginal, or transdermal administration. Where the compositions are intended for parenteral administration, they can be formulated for intravenous, intramuscular, intraperitoneal, subcutaneous administration or for direct delivery into a target organ or tissue by injection, infusion or other means of delivery. The delivery can be by bolus injection, short term infusion or longer term infusion and can be via passive delivery or through the utilisation of a suitable infusion pump or syringe driver.

Pharmaceutical formulations adapted for parenteral administration include aqueous and non-aqueous sterile injection solutions which may contain anti-oxidants, buffers, bacteriostats, co-solvents, surface-active agents, organic solvent mixtures, cyclodextrin complexation agents, emulsifying agents (for forming and stabilizing emulsion formulations), liposome components for forming liposomes, gellable polymers for forming polymeric gels, lyophilisation protectants and combinations of agents for, *inter alia*, stabilising the active ingredient in a soluble form and rendering the formulation isotonic with the blood of the intended recipient. Pharmaceutical formulations for parenteral administration may also take the form of aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents (R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2) 2004, p 201-230).

The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example sealed ampoules, vials and prefilled syringes, and may be stored in a freeze-dried (lyophilised) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example water for injections, immediately prior to use.

The pharmaceutical formulation can be prepared by lyophilising a compound of formula (0), or sub-groups thereof. Lyophilisation refers to the procedure of freeze-drying a composition. Freeze-drying and lyophilisation are therefore used herein as synonyms.

Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders,

granules and tablets.

Pharmaceutical compositions of the present invention for parenteral injection can also comprise pharmaceutically acceptable sterile aqueous or non-aqueous solutions, dispersions, suspensions or emulsions as well as sterile powders for reconstitution into sterile injectable solutions or dispersions just prior to use. Examples of suitable aqueous and nonaqueous carriers, diluents, solvents or vehicles include water, ethanol, polyols (such as glycerol, propylene glycol, polyethylene glycol, and the like), carboxymethylcellulose and suitable mixtures thereof, vegetable oils (such as sunflower oil, safflower oil and corn oil), and injectable organic esters such as ethyl oleate. Proper fluidity can be maintained, for example, by the use of thickening materials such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersions, and by the use of surfactants.

The compositions of the present invention may also contain adjuvants such as preservatives, wetting agents, emulsifying agents, and dispersing agents. Prevention of the action of microorganisms may be ensured by the inclusion of various antibacterial and antifungal agents, for example, paraben, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, and the like. It may also be desirable to include agents to adjust tonicity such as sugars, sodium chloride, and the like. Prolonged absorption of the injectable pharmaceutical form may be brought about by the inclusion of agents which delay absorption such as aluminum monostearate and gelatin.

In one preferred embodiment of the invention, the pharmaceutical composition is in a form suitable for i.v. administration, for example by injection or infusion. For intravenous administration, the solution can be dosed as is, or can be injected into an infusion bag (containing a pharmaceutically acceptable excipient, such as 0.9% saline or 5% dextrose), before administration.

In another preferred embodiment, the pharmaceutical composition is in a form suitable for sub-cutaneous (s.c.) administration.

Pharmaceutical dosage forms suitable for oral administration include tablets (coated or uncoated), capsules (hard or soft shell), caplets, pills, lozenges, syrups, solutions, powders, granules, elixirs and suspensions, sublingual tablets, wafers or patches such as buccal patches.

Thus, tablet compositions can contain a unit dosage of active compound together with an inert diluent or carrier such as a sugar or sugar alcohol, eg; lactose, sucrose, sorbitol or mannitol; and/or a non-sugar derived diluent such as sodium carbonate, calcium phosphate, calcium carbonate, or a cellulose or derivative thereof such as microcrystalline cellulose (MCC), methyl cellulose, ethyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, and starches such as corn starch. Tablets may also contain such standard ingredients as binding and granulating agents such as polyvinylpyrrolidone, disintegrants (e.g. swellable crosslinked polymers such as crosslinked

carboxymethylcellulose), lubricating agents (e.g. stearates), preservatives (e.g. parabens), antioxidants (e.g. BHT), buffering agents (for example phosphate or citrate buffers), and effervescent agents such as citrate/bicarbonate mixtures. Such excipients are well known and do not need to be discussed in detail here.

Tablets may be designed to release the drug either upon contact with stomach fluids (immediate release tablets) or to release in a controlled manner (controlled release tablets) over a prolonged period of time or within a specific region of the GI tract.

Capsule formulations may be of the hard gelatin or soft gelatin variety and can contain the active component in solid, semi-solid, or liquid form. Gelatin capsules can be formed from animal gelatin or synthetic or plant derived equivalents thereof.

The solid dosage forms (eg; tablets, capsules etc.) can be coated or un-coated. Coatings may act either as a protective film (e.g. a polymer, wax or varnish) or as a mechanism for controlling drug release or for aesthetic or identification purposes. The coating (e.g. a Eudragit ™ type polymer) can be designed to release the active component at a desired location within the gastro-intestinal tract. Thus, the coating can be selected so as to degrade under certain pH conditions within the gastrointestinal tract, thereby selectively release the compound in the stomach or in the ileum, duodenum, jejenum or colon.

Instead of, or in addition to, a coating, the drug can be presented in a solid matrix comprising a release controlling agent, for example a release delaying agent which may be adapted to release the compound in a controlled manner in the gastrointestinal tract. Alternatively the drug can be presented in a polymer coating e.g. a polymethacrylate polymer coating, which may be adapted to selectively release the compound under conditions of varying acidity or alkalinity in the gastrointestinal tract. Alternatively, the matrix material or release retarding coating can take the form of an erodible polymer (e.g. a maleic anhydride polymer) which is substantially continuously eroded as the dosage form passes through the gastrointestinal tract. In another alternative, the coating can be designed to disintegrate under microbial action in the gut. As a further alternative, the active compound can be formulated in a delivery system that provides osmotic control of the release of the compound. Osmotic release and other delayed release or sustained release formulations (for example formulations based on ion exchange resins) may be prepared in accordance with methods well known to those skilled in the art.

The compound of formula (0) or formula (1) may be formulated with a carrier and administered in the form of nanoparticles, the increased surface area of the nanoparticles assisting their absorption. In addition, nanoparticles offer the possibility of direct penetration into the cell. Nanoparticle drug delivery systems are described in "Nanoparticle Technology for Drug Delivery", edited by Ram B Gupta and Uday B. Kompella, Informa Healthcare, ISBN

9781574448573, published 13th March 2006. Nanoparticles for drug delivery are also described in J. Control. Release, 2003, 91 (1-2), 167-172, and in Sinha *et al.,* Mol. Cancer Ther. August 1, (2006) *5,* 1909.

The pharmaceutical compositions typically comprise from approximately 1% (w/w) to approximately 95%, preferably% (w/w) active ingredient and from 99% (w/w) to 5% (w/w) of a pharmaceutically acceptable excipient or combination of excipients. Preferably, the compositions comprise from approximately 20% (w/w) to approximately 90%,% (w/w) active ingredient and from 80% (w/w) to 10% of a pharmaceutically excipient or combination of excipients. The pharmaceutical compositions comprise from approximately 1% to approximately 95%, preferably from approximately 20% to approximately 90%, active ingredient. Pharmaceutical compositions according to the invention may be, for example, in unit dose form, such as in the form of ampoules, vials, suppositories, pre-filled syringes, dragées, tablets or capsules.

The pharmaceutically acceptable excipient(s) can be selected according to the desired physical form of the formulation and can, for example, be selected from diluents (e.g solid diluents such as fillers or bulking agents; and liquid diluents such as solvents and co-solvents), disintegrants, buffering agents, lubricants, flow aids, release controlling (e.g. release retarding or delaying polymers or waxes) agents, binders, granulating agents, pigments, plasticizers, antioxidants, preservatives, flavouring agents, taste masking agents, tonicity adjusting agents and coating agents.

The skilled person will have the expertise to select the appropriate amounts of ingredients for use in the formulations. For example tablets and capsules typically contain 0-20% disintegrants, 0-5% lubricants, 0-5% flow aids and/or 0-99% (w/w) fillers/ or bulking agents (depending on drug dose). They may also contain 0-10% (w/w) polymer binders, 0-5% (w/w) antioxidants, 0-5% (w/w) pigments. Slow release tablets would in addition contain 0-99% (w/w) release-controlling (e.g. delaying) polymers (depending on dose). The film coats of the tablet or capsule typically contain 0-10% (w/w) polymers, 0-3% (w/w) pigments, and/or 0-2% (w/w) plasticizers.

Parenteral formulations typically contain 0-20% (w/w) buffers, 0-50% (w/w) cosolvents, and/or 0-99% (w/w) Water for Injection (WFI) (depending on dose and if freeze dried). Formulations for intramuscular depots may also contain 0-99% (w/w) oils.

Pharmaceutical compositions for oral administration can be obtained by combining the active ingredient with solid carriers, if desired granulating a resulting mixture, and processing the mixture, if desired or necessary, after the addition of appropriate excipients, into tablets, dragee

cores or capsules. It is also possible for them to be incorporated into a polymer or waxy matrix that allows the active ingredients to diffuse or be released in measured amounts.

The compounds of the invention can also be formulated as solid dispersions. Solid dispersions are homogeneous extremely fine disperse phases of two or more solids. Solid solutions (molecularly disperse systems), one type of solid dispersion, are well known for use in pharmaceutical technology (see (Chiou and Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971)) and are useful in increasing dissolution rates and increasing the bioavailability of poorly water-soluble drugs.

This invention also provides solid dosage forms comprising the solid solution described above. Solid dosage forms include tablets, capsules, chewable tablets and dispersible or effervescent tablets. Known excipients can be blended with the solid solution to provide the desired dosage form. For example, a capsule can contain the solid solution blended with (a) a disintegrant and a lubricant, or (b) a disintegrant, a lubricant and a surfactant. In addition a capsule can contain a bulking agent, such as lactose or microcrystalline cellulose. A tablet can contain the solid solution blended with at least one disintegrant, a lubricant, a surfactant, a bulking agent and a glidant. A chewable tablet can contain the solid solution blended with a bulking agent, a lubricant, and if desired an additional sweetening agent (such as an artificial sweetener), and suitable flavours. Solid solutions may also be formed by spraying solutions of drug and a suitable polymer onto the surface of inert carriers such as sugar beads ('non-pareils'). These beads can subsequently be filled into capsules or compressed into tablets.

The pharmaceutical formulations may be presented to a patient in "patient packs" containing an entire course of treatment in a single package, usually a blister pack. Patient packs have an advantage over traditional prescriptions, where a pharmacist divides a patient's supply of a pharmaceutical from a bulk supply, in that the patient always has access to the package insert contained in the patient pack, normally missing in patient prescriptions. The inclusion of a package insert has been shown to improve patient compliance with the physician's instructions.

Compositions for topical use and nasal delivery include ointments, creams, sprays, patches, gels, liquid drops and inserts (for example intraocular inserts). Such compositions can be formulated in accordance with known methods.

Examples of formulations for rectal or intra-vaginal administration include pessaries and suppositories which may be, for example, formed from a shaped moldable or waxy material containing the active compound. Solutions of the active compound may also be used for rectal administration.

Compositions for administration by inhalation may take the form of inhalable powder compositions or liquid or powder sprays, and can be administrated in standard form using

powder inhaler devices or aerosol dispensing devices. Such devices are well known. For administration by inhalation, the powdered formulations typically comprise the active compound together with an inert solid powdered diluent such as lactose.

The compounds of the formula (0) or formula (1) will generally be presented in unit dosage form and, as such, will typically contain sufficient compound to provide a desired level of biological activity. For example, a formulation may contain from 1 nanogram to 2 grams of active ingredient, e.g. from 1 nanogram to 2 milligrams of active ingredient. Within these ranges, particular sub-ranges of compound are 0.1 milligrams to 2 grams of active ingredient (more usually from 10 milligrams to 1 gram, e.g. 50 milligrams to 500 milligrams), or 1 microgram to 20 milligrams (for example 1 microgram to 10 milligrams, e.g. 0.1 milligrams to 2 milligrams of active ingredient).

For oral compositions, a unit dosage form may contain from 1 milligram to 2 grams, more typically 10 milligrams to 1 gram, for example 50 milligrams to 1 gram, e.g. 100 miligrams to 1 gram, of active compound.

The active compound will be administered to a patient in need thereof (for example a human or animal patient) in an amount sufficient to achieve the desired therapeutic effect.

Where the compound of formula (0) or formula (1) is used in combination with another therapeutic agent (such as another antiviral (e.g. anti-HCV) compound as defined above, the active components of the combination can be physically associated or non-physically associated as defined in the "Definitions" section above. Thus, the other therapeutic agent may be formulated separately to the compound of formula (0) or formula (1) or may be formulated together with the compound of formula (0) or formula (1). In one embodiment (Embodiment 4.2), the compound of formula (0) or formula (1) is formulated together with one or more other therapeutic agents.

Accordingly, in another embodiment (Embodiment 4.2) of the invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising at least one compound of the formula (0) as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 together with at least one other therapeutic agent as defined herein and at least one pharmaceutically acceptable excipient.

The other therapeutic agent or agents can be any one or more of the agents listed under categories (a) to (z) above.

For example, the pharmaceutical compositions may contain 1, 2 or 3 other therapeutic agents, more typically, 1 or 2 other therapeutic agents.

The one or more other therapeutic agents may be intimately mixed with the compound of formula (0) and formulated together to give a homogeneous composition, or they may be

presented in discrete sub-units (e.g. granules, layers, beads or minitablets) which are formulated to give a heterogeneous composition.

Thus, the composition may be presented as a multilayer tablet with one layer comprising the compound of formula (0) and optionally one or more other therapeutic agents and one or more further layers each containing one or more other therapeutic agents.

For example, the composition may take the form of a bilayer or trilayer tablet, with one layer containing the compound of formula (0) and the other layer or layers containing other therapeutic agents as hereinbefore defined.

Where tablet contains two or more layers, one or more layers may be provided with a release delaying-coating that delays release of the compound of formula (0) or another therapeutic agent, for example so that it is released at a different time, or at a different rate, or in a different region of the gastrointestinal tract, from other active agents in the composition.

Alternatively, instead of being presented in separate layers, the tablet composition may be formed from compressed granules wherein two or more different types of granule are present, each type of granule containing a different active agent. For example, the tablet may comprise one type of granules containing a compound of formula (0) and one or more further types of granules containing other therapeutic agents.

As an alternative to tablets, the compositions may be presented as capsules. The capsules may contain a solid, semi-solid or liquid filling in which the compound of formula (0) and the other therapeutic agents form a homogeneous mix, or the capsule may contain a filling in which the compound of formula (0) and the other therapeutic agents form a heterogeneous mix. Thus, the capsule may contain two or more different types of granules, beads or minitablets, wherein each type of granule, bead or minitablet contains a different therapeutic agent or combination of therapeutic agents. For example, one type of granule, bead or minitable may contain a compound of formula (0) and one or more further types of granule, bead or minitablet may contain other therapeutic agents. As with the tablet compositions described above, the various different sub-units (e.g. granules, beads of minitablets) may be formulated for release at different times, different rates or in different parts of the gastrointerstinal tract.

The combination of active agents may also be presented as a pharmaceutical kit, pharmaceutical pack or patient pack in which the compound of formula (0) and one or more other therapeutic agents are co-packaged or co-presented (e.g. as part of an array of unit doses); optionally together with instructions for their use.

EXAMPLES

The invention will now be illustrated, but not limited, by reference to the specific embodiments described in the following examples. In the examples, the following abbreviations are used.

Abbreviations

Aq	Aqueous
DBU	1,8-Diazabicycloundec-7-ene
DCE	1,2-Dichloroethane
DCM	Dichloromethane
DIPEA	N,N-Diisopropylethylamine
DMA	Dimethylacetamide
DMF	*N,N*-Dimethylformamide
DMSO	Dimethylsulfoxide
Et_2O	Diethyl ether
EtOAc	Ethyl acetate
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate
Hplc	High pressure liquid chromatography
IPA	Isopropyl alcohol (2-propanol)
MeCN	Acetonitrile
MeOH	Methanol
Min	Minutes
MS	Mass Spectrometry
NMP	N-Methylpyrrolidinone
NMR	Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy
Sat.	Saturated
TBME	Methyl *tert*-butyl ether
THF	Tetrahydrofuran
TMS-Cl	Trimethylsilyl chloride

Analytical LC-MS system and method description

In the following examples, compounds were characterised by mass spectroscopy using the systems and operating conditions set out below. Where atoms with different isotopes are present and a single mass quoted, the mass quoted for the compound is the monoisotopic mass (i.e. ^{35}Cl; ^{79}Br etc.).

Waters Platform LC-MS system:

HPLC System:	Waters 2795
Mass Spec Detector:	Micromass Platform LC

PDA Detector: Waters 2996 PDA

- **Platform MS conditions:**

Capillary voltage: 3.6 kV (3.40 kV on ES negative)
Cone voltage: 30 V
Source Temperature: 120 °C
Scan Range: 125-800 amu
Ionisation Mode: ElectroSpray Positive or
ElectroSpray Negative or
ElectroSpray Positive & Negative

Waters Fractionlynx LC-MS system:

HPLC System: 2767 autosampler – 2525 binary gradient pump
Mass Spec Detector: Waters ZQ
PDA Detector: Waters 2996 PDA

- **Fractionlynx MS conditions:**

Capillary voltage: 3.5 kV (3.25 kV on ES negative)
Cone voltage: 40 V (25 V on ES negative)
Source Temperature: 120 °C
Scan Range: 125-800 amu
Ionisation Mode: ElectroSpray Positive or
ElectroSpray Negative or
ElectroSpray Positive & Negative

Agilent 1200SL-6140 LC-MS system - RAPID:

HPLC System: Agilent 1200 series SL
Mass Spec Detector: Agilent 6140 single quadrupole
Second Detector: Agilent 1200 MWD SL

- **Agilent MS conditions:**

Capillary voltage: 4000V on ES pos (3500V on ES Neg)
Fragmentor/Gain: 100
Gain: 1
Drying gas flow: 7.0 L/min
Gas Temperature: 345 °C
Nebuliser Pressure: 35 psig

Scan Range:	125-800 amu
Ionisation Mode:	ElectroSpray Positive-Negative switching

Agilent 1100 LC-MS system:

HPLC System:	Agilent 1100 series
Mass Spec Detector:	Bruker Esquire 3000 Plus Ion Trap

- **Agilent 1100 MS conditions:**

System	:	Bruker Esquire 3000 Plus Ion Trap MS
Ion Polarity	:	Positive
Ion Source Type	:	ESI
Nebuliser	:	50 psi
Dry Gas	:	10 l/min
Dry Temperature	:	350°C
Target Mass	:	400 m/z
Scan Range	:	50 m/z -1000 m/z

Mass Directed Purification LC-MS System

Preparative LC-MS is a standard and effective method used for the purification of small organic molecules such as the compounds described herein. The methods for the liquid chromatography (LC) and mass spectrometry (MS) can be varied to provide better separation of the crude materials and improved detection of the samples by MS. Optimisation of the preparative gradient LC method will involve varying columns, volatile eluents and modifiers, and gradients. Methods are well known in the art for optimising preparative LC-MS methods and then using them to purify compounds. Such methods are described in Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64 and Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9.

Several systems for purifying compounds via preparative LC-MS are described below although a person skilled in the art will appreciate that alternative systems and methods to those described could be used. From the information provided herein, or employing alternative chromatographic systems, a person skilled in the art could purify the compounds described herein by preparative LC-MS.

Preparative LC-MS system description:

Waters Fractionlynx system:

- **Hardware:**

2767 Dual Loop Autosampler/Fraction Collector
2525 preparative pump
CFO (column fluidic organiser) for column selection
RMA (Waters reagent manager) as make up pump
Waters ZQ Mass Spectrometer
Waters 2996 Photo Diode Array detector
Waters ZQ Mass Spectrometer

- **Waters MS running conditions:**

Capillary voltage: 3.5 kV (3.2 kV on ES Negative)
Cone voltage: 25 V
Source Temperature: 120 °C
Scan Range: 125-800 amu
Ionisation Mode: ElectroSpray Positive or
ElectroSpray Negative

Agilent 1100 LC-MS preparative system:

- **Hardware:**

Autosampler: 1100 series "prepALS"
Pump: 1100 series "PrepPump" for preparative flow gradient and 1100 series "QuatPump" for pumping modifier in prep flow
UV detector: 1100 series "MWD" Multi Wavelength Detector
MS detector: 1100 series "LC-MSD VL"
Fraction Collector: 2 x "Prep-FC"
Make Up pump: "Waters RMA"
Agilent Active Splitter

- **Agilent MS running conditions:**

Capillary voltage: 4000 V (3500 V on ES Negative)
Fragmentor/Gain: 150/1
Drying gas flow: 12.0 L/min
Gas Temperature: 350 °C
Nebuliser Pressure: 50 psig
Scan Range: 125-800 amu
Ionisation Mode: ElectroSpray Positive or
ElectroSpray Negative

- **Columns:**

A range of commercially available columns – both achiral and chiral - were used such that, in conjunction with the changes in mobile phase, organic modifier and pH, they enabled the greatest cover in terms of a broad range of selectivity. All columns were used in accordance with the manufacturers recommended operating conditions. Typically 5 micron particle sized columns were used where available. For example, columns from Waters (including but not limited to XBridge™ Prep OBD™ C18 and Phenyl, Atlantis® Prep T3 OBD™ and Sunfire™ Prep OBD C18 5 µm 19 x 100 mm), Phenomenex (including but not limited to Synergy MAX-RP and LUX™ Cellulose-2), Astec (Chirobiotic™ columns including but not limited to V, V2 and T2) and Diacel® (including but not limited to Chiralpak® AD-H) were available for screening.

- **Eluents:**

Mobile phase eluent was chosen in conjunction with column manufacturers recommended stationary phase limitations in order to optimise a columns separation performance.

- **Methods:**

Achiral Preparative Chromatography

The compound examples described have undergone HPLC purification, where indicated, using methods developed following recommendations as described in Snyder L. R., Dolan J. W., High-Performance Gradient Elution The Practical Application of the Linear-Solvent-Strength Model, Wiley, Hoboken, 2007.

Chiral Preparative Chromatography

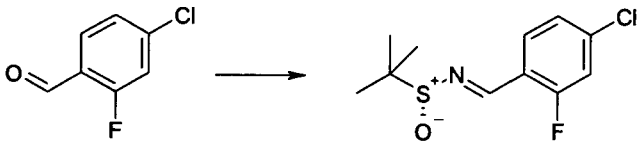
Preparative separations using Chiral Stationary Phases (CSPs) are the natural technique to apply to the resolution of enantiomeric mixtures. Equally, it can be applied to the separation of diastereomers and achiral molecules. Methods are well known in the art for optimising preparative chiral separations on CSPs and then using them to purify compounds. Such methods are described in Beesley T. E., Scott R.P.W.; Chiral Chromatography; Wiley, Chichester, 1998.

Salt Formation

Target molecules containing a basic centre were routinely converted to the corresponding hydrochloride salt by treatment with for example sat. HCl in EtOAc or 4M HCl in dioxane, followed by evaporation. Trituration with a suitable solvent such as Et_2O and collection by filtration followed by drying under vacuum gave the target molecule as a solid.

Preparation of Key Intermediates

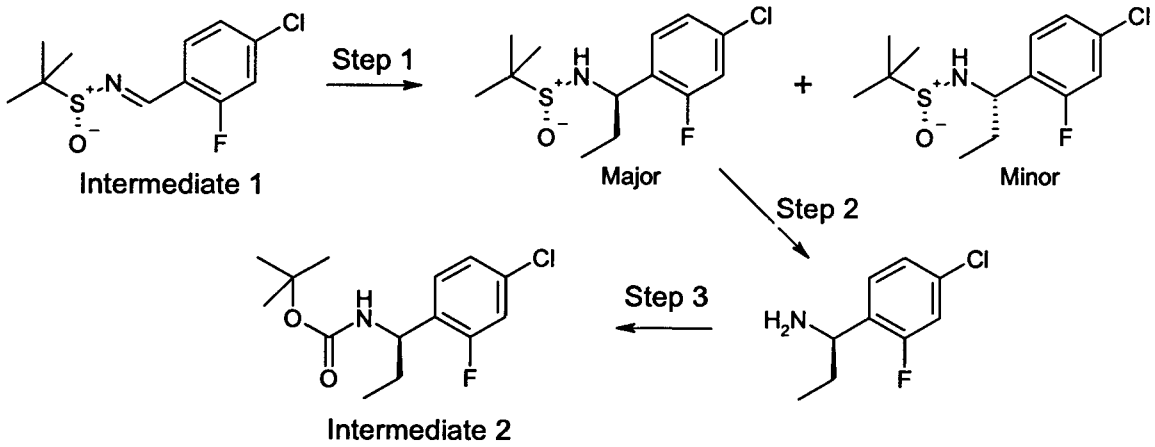
Intermediate 1



Intermediate 1

To a solution of 4-chloro-2-fluoro-benzaldehyde (198.9 g, 1.254 mol, 1.0 eq) in DCM (2.5 ml) was added (R)-(+)-2-methyl-2-propanesulfinamide (159.6 g, 1.317 mol, 1.1 eq). To this was added a solution of titanium (IV) ethoxide (571.8 g, 2.008 mol, 1.6 eq) in DCM (500 ml) and the reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with DCM (2 L), $Na_2SO_4.10H_2O$ (2.00 Kg, 6.21 mol, 5.0 eq) was added and the mixture was stirred for 1 h. The mixture was filtered through Celite (1 Kg), eluting with DCM (2 x 2 L). The filtrate was concentrated *in vacuo* and the sample dissolved in DCM (2 L). The solution was washed with 10% citric acid solution (2 x 500 ml) and water (500 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was slurried in heptanes (200 ml) at 40 °C for 1 hour and then cooled to room temperature and stirred overnight. The stirred suspension was cooled to 0 °C for 1 hour then filtered, washed with cold heptanes (50 ml) and dried in an oven at 40 °C under vacuum overnight to give 237 g of material. The filtrate was concentrated *in vacuo*, the residue recrystallised from refluxing heptanes (100 ml), cooled to 0 °C, filtered and washed with cold heptanes (20 ml). The solids were dried in an oven at 40 °C under vacuum overnight to give 14.1 g of material which was blended with the 237 g previously isolated to give (R)-(+)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-meth-(E)-ylideneamide (256.7 g, ^1H NMR >95%, 0.981 mol, 78% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.82 (1H, s), 7.96-7.90 (1H, m), 7.25-7.17 (2H, m), 1.25 (9H, s).

Intermediate 2



Intermediate 2

Step 1 To a solution of (R)-(+)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-meth-(E)-ylideneamide (50 g, 0.191 mol, 1.0 eq) in THF (1 L) at -75 °C was added 3M ethylmagnesium bromide in Et_2O (127.4 ml, 0.382 mol, 2.0 eq) slowly at <-65 °C over 30 min.

The reaction was stirred for 2.5 h at <-65 °C before addition of sat. ammonium chloride solution (500 ml). The solution was diluted with water (250 ml) and the organic layer separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 500 ml) and the combined organic layers were washed with brine (500 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to afford 59 g of crude material (3:1 mixture of diastereomers by ^1H NMR). The crude material was purified by chromatography (silica, 1 Kg) eluting with 20% EtOAc/heptanes up to 30% EtOAc to give (R)-(+)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-propyl]-amide (19.9 g, ^1H NMR >95%, 0.0682 mol, 34% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.27-7.21 (1H, m), 7.13-7.04 (2H, m), 4.43 (1H, q), 3.50 (1H, d), 2.02-1.72 (2H, m), 1.21 (9H, s), 0.89 (3H, t).

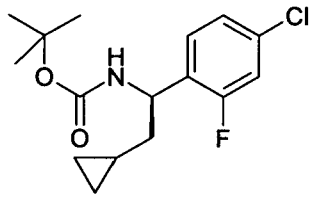
Step 2 To a solution of (R)-(+)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-propyl]-amide (19.9 g, 68.2 mmol, 1.0 eq) in EtOAc (500 ml) was added 2.1M HCl in dioxane (69 ml, 137.1 mmol, 2.0 eq) slowly. The reaction was stirred at room temperature under N_2 for 30 min. The solvents were removed *in vacuo* and the crude material slurried in 3:1 heptane:Et_2O (200 ml) for 20 min then filtered and the cake washed with heptanes (2 x 50 ml). The cake was dried in an oven at 35 °C under vacuum for 30 min to give (R)-1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-propylamine hydrochloride (19.6 g, ^1H NMR >95% excluding solvents, 77% active, 67.7 mmol, 99% yield). 1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.81 (3H, s), 7.77 (1H, t), 7.52 (1H, dd), 7.41 (1H, dd), 4.33 (1H, q), 2.08-1.76 (2H, m), 0.76 (3H, t).

Step 3 To a suspension of (R)-1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-propylamine hydrochloride (19.6 g, 67.7 mmol, 1.0 eq) in THF (330 ml) at room temperature was added di-tert-butyl dicarbonate (19.8 g, 90.7 mmol, 1.3 eq) and the reaction was stirred at room temperature overnight. To this was added water (330 ml) and EtOAc (330 ml). The layers were separated, the aqueous layer was extracted with EtOAc (330 ml), the combined organics were washed with brine (330 ml), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOAc (100 ml) and washed with an aqueous 10% citric acid solution (2 x 50 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with 5:1 heptane/EtOAc (100 ml) to give a white crystaline solid which was slurried in heptanes (100 ml) to give 5 g of material. The liquors were concentrated *in vacuo* then slurried in heptanes (50 ml) to give 10 g of material. The liquors were concentrated *in vacuo* and then slurried in heptanes (10 ml) to give 3.9 g of material. The collected solids were oven dried at 45 °C under vacuum for 6 h to give 15.8 g of material. Of this, 9.2 g was dissolved in DCM (200 ml), washed with water (3 x 100 ml) and brine (100 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to provide [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (8.7 g, ^1H NMR >95%, 30.2 mmol 77% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.20-7.03 (3H, m), 4.93 (1H, s), 4.68 (1H, d), 1.77-1.69 (2H, m), 1.40 (9H, s), 0.88 (3H, t). MS: 310.0 ($[M+Na]^+$).

Intermediate 3

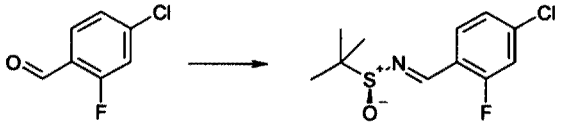
[(S)-1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester can be prepared using the route towards Intermediate 2 using the minor diastereoisomer from Step 1. Analytical data identical to the R-enantiomer.

Intermediate 4



To a suspension of (*1R*)-1-(4-chloro-2-fluorophenyl)-2-cyclopropylethan-1-amine hydrochloride (500 mg, 2.0 mmol) in DCM (15 mL) was added triethylamine (0.84 mL, 6 mmol, 3 eq.) followed by Boc anhydride (458 mg, 2.1 mmol, 1.05 eq.) and the reaction mixture was stirred for 4 hours. Further DCM (40 mL) was added and the solution was washed with water (20 mL), 1M HCl (20 mL) and then water (20 mL) followed by brine (20 mL) before the organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to give [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-2-cyclopropyl-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (590 mg, 1.9 mmol, 94 %) as a white solid. $[M-H]^-$ 312

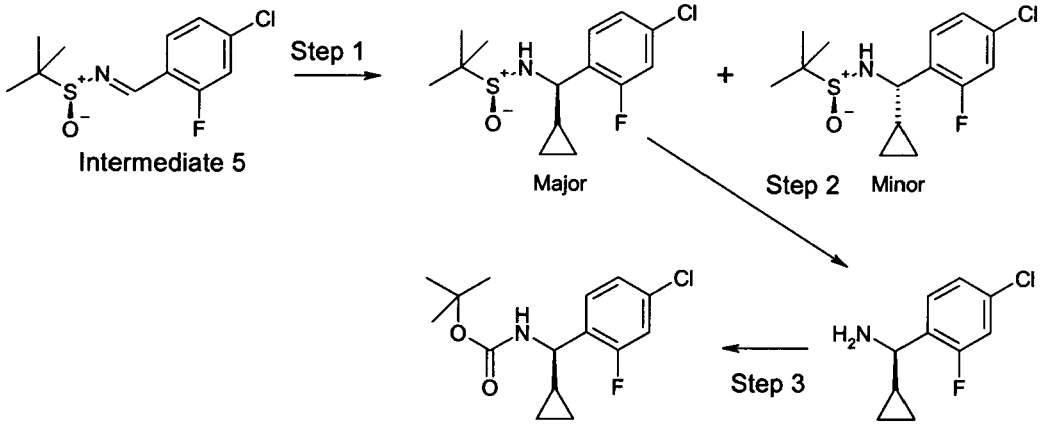
Intermediate 5



Intermediate 5

To 4-chloro-2-fluorobenzaldehyde (30.64 g, 193.2 mmol, 1.0 eq) in DCM (460 ml) was added (S)-(-)-2-methyl-2-propane sulfinamide (23.41 g, 193.2 mmol, 1.0 eq) followed by titanium (IV) ethoxide (88.1 g, 386 mmol, 2.0 eq). The reaction was stirred overnight before addition of DCM (1 L) and sodium sulfate decahydrate (310 g). After 30 min vigorous stirring, the mixture was filtered through Celite (500 g) and the cake washed with DCM (2 x 1 L). The organic liquors were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude compound was dissolved in DCM (500 ml), washed with 10% aq citric acid (200 ml), and saturated brine (100 ml), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo* to give (S)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-meth-(E)-ylideneamide (49.7 g, 1H NMR >95% excluding solvent, 46.7 g active, 178 mmol, 92% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.82 (1H, s), 7.96-7.90 (1H, dd), 7.24-7.16 (2H, m), 1.25 (9H, s).

Intermediate 6



Step 1 To a solution of (S)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-meth-(E)-ylideneamide (26.2 g, 0.1 mol, 1.0 eq) in anhydrous THF (700 ml) at -75 °C was added 0.5M cyclopropylmagensium bromide in THF (400 ml, 0.2 mol, 2.0 eq) dropwise at <-65 °C over 30 min. The reaction was stirred for 2 hours at <-65 °C then allowed to warm to room temperature and stirred for 4 hours. Saturated ammonium chloride solution (300 ml), was added, followed by water (150 ml). The layers were separated and the aqueous extracted with EtOAc (3 x 200 ml). The combined organic layers were washed with sat. brine (300 ml), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by column chromatography on silica (500 g), eluting with 10% EtOAc/heptanesup to 80% EtOAc. (*S*)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-cyclopropyl-methyl]-amide was isolated in two batches (combined yield 26.4 g, 86.9 mmol, 87%): 1st batch; 18.4 g ^{1}H NMR 4:1 mixture of diastereomers in favour of desired isomer, 2nd batch; 8 g ^{1}H NMR 19:1 mixture of diastereomers in favour of desired isomer. The 2nd batch was repurified by column chromatography on silica (500 g), eluting with 10% EtOAc/heptanesup to 80% EtOAc, to give 6.6 g of pure (S)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-cyclopropyl-methyl]-amide. 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.33 (1H, t), 7.11 (1H, dd), 7.08 (1H, dd), 3.86 (1H, dd), 3.56 (1H, d), 1.28-1.22 (1H, m), 1.18 (9H, s), 0.90-0.80 (1H, m), 0.74-0.64 (1H, m), 0.56-0.35 (2H, m).

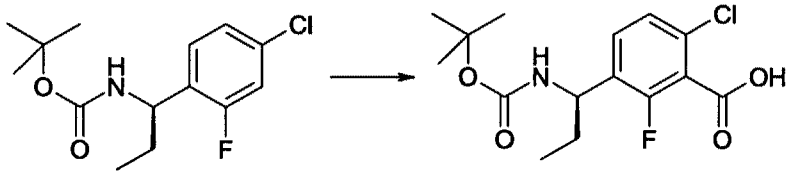
Step 2 & 3 To a solution of (S)-(-)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-cyclopropyl-methyl]-amide (6.6 g, 21.7 mmol, 1.0 eq) in EtOAc (150 ml) was added 2.1 M HCl in EtOAc (20.7 ml, 43.4 mmol, 2.0 eq) and the mixture stirred overnight, after which time analysis indicated complete deprotection. The mixture was concentrated *in vacuo*, the residue slurried in heptane/Et_2O (3/1, 100 ml) for 1 hour, filtered and sucked dry. The HCl salt was partitioned between DCM (100 ml) and sat aq $NaHCO_3$ (50 ml) and the mixture stirred vigorously for 10 min, the layers separated and the aqueous extracted with DCM. The combined organics were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*.

The resulting amine (3.6 g, 18.0 mmol, 1.0 eq) was dissolved in THF (60 ml) and Et_3N (3.8 ml, 27.0 mmol, 1.5 eq) added, followed by Boc_2O (5.17 g, 23.4 mmol, 1.3 eq). The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, additional Boc_2O (0.5 g) added and the mixture stirred for an additonal 1 hour, after which time analysis (LC) indicated complete conversion. Water (60 ml) was added, the layers separated and the aqueous extracted with EtOAc (2 x 60 ml). The combined organics were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. The residue was purified on silica (150 g) eluting with 100% heptanesto 20% EtOAc/heptane. The isolated material was slurried in heptanes(30 ml), the solid filtered, washed with heptanesand sucked dry to give [(R)-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-cyclopropyl-methyl]-carbamic acid tert-butyl ester (1.9 g). The filtrate was concentrated and the solid obtained reslurried in heptanes(10 ml) to provide additonal [(R)-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-cyclopropyl-methyl]-carbamic acid tert-butyl ester (1.2 g, combined yield 3.1 g, 10.3 mmol, 47.7%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.63 (1H, d), 7.52 (1H, t), 7.37 (1H, dd), 7.31 (1H, d), 4.22 (1H, t), 1.35 (9H, s), 1.16-1.03 (1H, m), 0.56-0.45 (1H, m), 0.45-0.27 (2H, m), 0.26-0.15 (1H, m).

Intermediate 7

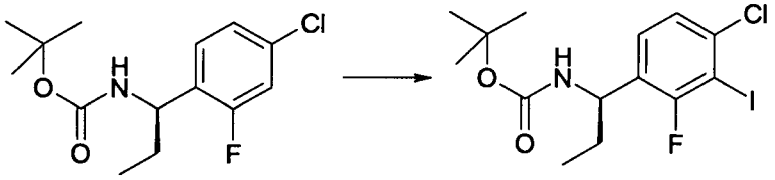
[(S)-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-cyclopropyl-methyl]-carbamic acid tert-butyl ester can be prepared using the route outlined towards Intermediate 6 above using the minor diastereoisomer from Step 1 in Step 2. Preferably, the route towards Intermediate 6 is repeated using Intermediate 1 in step 1. Analytical data identical to the R-enantiomer.

Intermediate 8



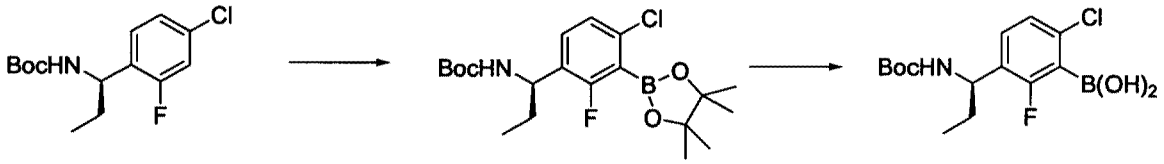
A solution of Intermediate 2 (1.00 g, 3.47 mmol) in THF (30 mL) was cooled under nitrogen to -78 degC and then nBuLi (2.5M in hexanes, 3.2 mL, 8.0 mmol, 2.3 eq.) was added dropwise. After 1h the solution was poured onto solid CO_2 and the resulting mixture warmed to room temperature. The solution was concentrated and then partitioned between EtOAc (50 mL) and water (50 mL) with 1 mL of 5M NaOH. The aqueous phase was acidified with 1M HCl and then extracted with EtOAc (50 mL). The latter organic phase was then washed with brine (10 mL), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to give 3-((R)-1-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-benzoic acid (980 mg, 2.95 mmol, 85 %) as a white solid. [M-H]- 330

Intermediate 9



To a flame dried flask under N_2 was charged a solution of Intermediate 2 (1.40 g, 4.84 mmol, 1.0 eq) in THF (36 ml). The stirred solution was cooled to -78 °C. To this was added 2.5M n-butyllithium in hexane (4.25 ml, 10.64 mmol, 2.2 eq) dropwise <-65 °C over 5 min. The reaction was allowed to warm to -59 °C then cooled to <-65°C for 1.5 h. To this was added a solution of I_2 (1.35 g, 5.32 mmol, 1.1 eq) in THF (6 ml) over 30 seconds. The reaction was stirred at <-65 °C for 30 min then quenched with water (45 ml) and allowed to warm to room temperature. The mixture was diluted with sat. aq. sodium thiosulphate (40 ml) then extracted with EtOAc (2 x 100 ml). The combined organics were washed with brine (100 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography (silica, 220 g) eluting with 1% MeOH/7% EtOAc/92% heptanes to give [(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-iodo-phenyl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (1.02 g, ^{1}H NMR >95%, 2.34 mmol, 48% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.25-7.14 (2H, m), 4.93 (1H, bs), 4.71-4.66 (1H, m), 1.80-1.69 (2H, m), 1.40 (9H, s), 0.89 (3H, t).

Intermediate 10

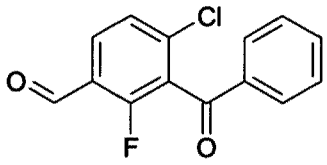


Step 1 To a solution of Intermediate 2 (1.00g, 3.48 mmol, 1.0 eq) in THF (30 ml) at -70°C was added n-Butyllithium (2.5M in hexanes, 1.39 ml, 3.48 mmol, 1.0 eq) at <-65°c over 5 mins. After stirring for 10 mins, sec-Butyllithium (1.4M in cyclohexane, 2.74 ml, 3.84 mmol, 1.1 eq) was added dropwise over 5 mins at <-65°C. After 1 hour, 2-Isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (1.29 g, 6.95 mmol, 2.0 eq) was added as a solution in THF (2 ml) at <-65°C. The reaction was stirred for 3 hours then quenched by addition of sat. ammonium chloride solution (20 ml). The mixture was allowed to warm to 0°C, before addition of water (10 ml) and extraction with Et_2O (2x30 ml). The organic layer was washed with sat. brine (30 ml), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by column chromatography on silica (50 g), eluting with 100% DCM. The product fractions were concentrated to give {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (490 mg, 1H NMR >95% excluding solvents, 88% active, 1.04 mmol, 30% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.20-7.02 (2H, m), 4.90 (1H, bs), 4.65 (1H, bs), 1.80-1.65 (2H, m), 1.45-1.30 (21H, m), 0.84 (3H, t).

Step 2 To {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (340 mg, 0.821 mmol, 1.0 eq) in acetone (30 ml) and water (30 ml) was added ammonium acetate (127 mg, 1.642 mmol, 2.0 eq) and then sodium metaperiodate (351 mg, 1.642 mmol, 2.0 eq). After stirring for 2 hour at 20°C, the acetone was removed *in vacuo*. The pH was adjusted to ~5 with 10% citric acid solution (5 ml) and extracted with DCM (20 ml and 10 ml). The organic layer was washed with sat. brine (5 ml), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to give a crude material (381 mg). The crude material was combined with a previous batch (350 mg crude) and was purified by column chromatography on silica (9 g) eluting 100% DCM up to 2% MeOH/DCM. The product containing fractions were concentrated to give [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl-3-boronic acid)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (330 mg, 1H NMR >95%, 1.00 mmol, 63% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.24-7.05 (2H, m), 4.95 (1H, bs), 4.66 (1H, bs), 3.64 (2H, s), 1.82-1.66 (2H, m), 1.39 (9H, bs), 0.87 (3H, t). LCMS: 354.1 (MNa^+).

Intermediate 11

3-Benzoyl-4-chloro-2-fluoro-benzaldehyde



Step 1 To a solution of 6-chloro-2-fluoro-3-methyl-benzoyl chloride (2.07g, 10.0mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (50ml), stirred under nitrogen in an acetonitrile/ CO_2 bath, was added tributyl phosphine (2.75ml, 11.0mmol). The mixture was stirred for 15 minutes before phenylmagnesium bromide (3M in diethyl ether, 3.67ml, 11.0mmol) was added dropwise. After 45 minutes, the reaction was quenched by addition of hydrochloric acid (2N, 50ml). The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic liquors were washed with sodium bicarbonate solution and brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica chromatography eluting with 0-10% diethyl ether/ petroleum ether furnishing (6-chloro-2-fluoro-3-methyl-phenyl)-phenyl-methanone as a yellow oil that slowly crystallised (1.12g, ca. 80% pure). Trituration with petroleum ether produced an analytically pure sample. MS: $[M+H]^+$ 249

Step 2 A mixture of (6-chloro-2-fluoro-3-methyl-phenyl)-phenyl-methanone (639mg, 2.57mmol), N-bromosuccinimide (549mg, 3.08mmol) and azobisisobutyronitrile (548mg, 3.34mmol) in carbon tetrachloride (10ml) was heated to 80degC under nitrogen. After 4 hours starting material plus mono and di-brominated species were evident. An additional 500mg then 600mg of both reagents were added over the course of 18 hours; no starting material remained. The mixture was allowed to cool, dichloromethane was added and the mixture was washed with

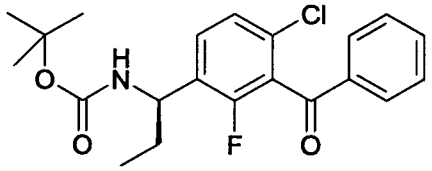
water (x2) before passing through a hydrophobic frit. The organic liquors were concentrated then purified by silica column chromatography eluting with 0-10% diethyl ether/ petroleum ether to produce the two products. (6-Chloro-3-dibromomethyl-2-fluoro-phenyl)-phenyl-methanone (582mg, ca. 85% pure) MS: $[M+NH_4]^+$ 242 and (3-bromomethyl-6-chloro-2-fluoro-phenyl)-phenyl-methanone (292mg, ca. 90% pure) MS: $[M+NH_4]^+$ 344

Step 3 A mixture of (3-bromomethyl-6-chloro-2-fluoro-phenyl)-phenyl-methanone (292mg, 0.896mmol), sodium bicarbonate (700mg, 8.33mmol) and dimethylsulfoxide (10ml) was heated to 80degC for 3 hours. The reaction mixture was then allowed to cool, ethyl acetate was added, and the mixture was washed with water, aqueous lithium chloride and brine before drying ($MgSO_4$) and concentrating *in vacuo*. The residue was purified by silica chromatography eluting with 0-20% ethyl acetate/ petroleum ether to furnish 3-benzoyl-4-chloro-2-fluoro-benzaldehyde (115mg oil, 90% clean). 1H NMR (400 MHz, CDCl3): 10.34 (1H, s), 7.97 (1H, dd), 7.91-7.86 (2H, m), 7.72-7.67 (1H, m), 7.55 (2H, t), 7.44 (1H, d), 7.28 (1H, s). MS: $[M+NH_4]^+$ 280

Step 4 A mixture of (6-chloro-3-dibromomethyl-2-fluoro-phenyl)-phenyl-methanone (582mg, 1.38mmol), silver nitrate (469mg, 2.76mmol), isopropanol (10ml) and water (2ml) was stirred at room temperature overnight. Dichloromethane was added and the mixture was filtered under suction washing with isopropanol. The organic liquors were concentrated then purified by silica chromatography eluting with 0-20% ethyl acetate/ petroleum ether furnishing 3-benzoyl-4-chloro-2-fluoro-benzaldehyde (222mg oil, 90% clean). Analytical data as above

Intermediate 12

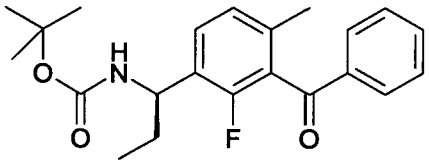
tert-Butyl N-[(1R)-1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)propyl]carbamate



To a stirred solution of Intermediate 2 (1 g, 3.48 mmol) in THF (27.8 mL) at -78 °C was added butyllithium solution (2.5 M in hexanes, 3.2 mL, 7.99 mmol) dropwise. The solution was stirred at -78 °C for 1 hour and then a solution of methyl benzoate (0.478 mL, 3.82 mmol) in THF (7.65 mL) was added dropwise. The reaction was stirred at -78 °C for 2 hours, and then quenched by the addition of saturated NH4Cl solution. Water and EtOAc were added, the phases separated and the aqueous phase was extracted into EtOAc (x2). The combined organic extracts were dried (Na2SO4), filtered and concentrated. Biotage column (25+M) eluting with a gradient of 0% EtOAc / petrol to 20% EtOAc / petrol gave tert-butyl N-[(1R)-1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)propyl]carbamate, 0.62 g, 46%. MS: [M-H]- 390.

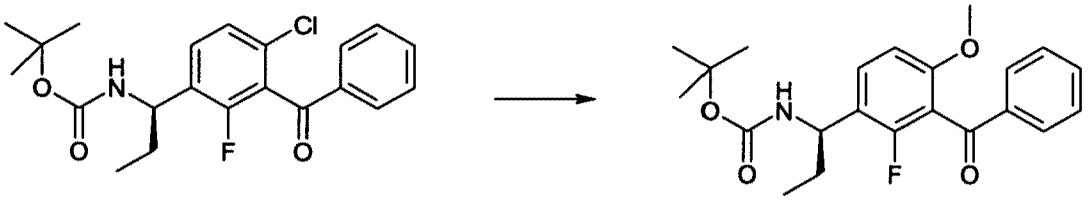
Intermediate 13

tert-Butyl N-[(1R)-1-(3-benzoyl-2-fluoro-4-methylphenyl)-propyl]carbamate



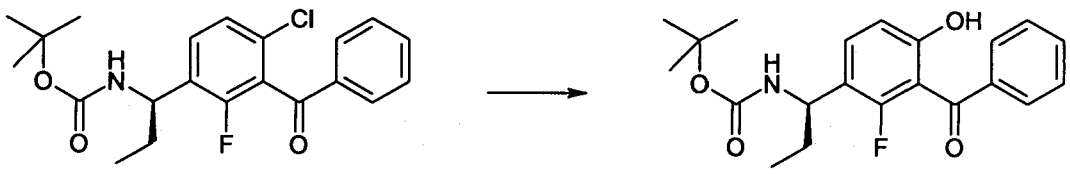
To a stirred mixture of Intermedidate 12 (0.2 g, 0.51 mmol), methylboronic acid (0.183 g, 3.06 mmol), S-Phos (0.021 g, 0.051 mmol), palladium(II) acetate (0.00573 g, 0.0255 mmol) and K3PO4 (0.217 g, 1.02 mmol) under vacuum, was added toluene (1.66 mL). The microwave vial was filled with nitrogen, evacuated and refilled with nitrogen twice before the tube was sealed and heated in the microwave at 120 °C for 40 minutes. The mixture was then diluted with EtOAc, filtered, and concentrated. Biotage column (25+M) eluting with a gradient of 0% EtOAc / petrol to 25% EtOAc / petrol gave tert-butyl N-[(1R)-1-(3-benzoyl-2-fluoro-4-methylphenyl)-propyl]carbamate, 0.178 g, 94%. MS: [M-H]- 370.

Intermediate 14



To a stirred mixture of Intermediate 12 (0.3 g, 0.766 mmol), potassium hydroxide (0.202 g, 3.06 mmol), 2-di-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0.026 g, 0.0612 mmol) and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (0.014 g, 0.0153 mmol) under vacuum, was added 1,4-dioxane (0.919 mL) followed by water (0.612 mL). The microwave vial was filled with nitrogen, evacuated and refilled with nitrogen twice before the tube was sealed and heated in the microwave at 120 °C for 40 minutes. Cetyltrimethylammonium bromide (0.0279 g, 0.0766 mmol) and iodomethane (0.0715 mL, 1.15 mmol) were added and the vial was heated in the microwave at 100 °C for 1.5 hours. The mixture was then diluted with EtOAc, filtered, washed with water, dried (Na2SO4), filtered and concentrated. Biotage column (25+M) eluting with a gradient of 10% EtOAc / petrol to 35% EtOAc / petrol gave tert-butyl N-[(1R)-1-(3-benzoyl-2-fluoro-4-methoxyphenyl)propyl]carbamate, 0.144 g, 49%. MS: [M-H]- 386.

Intermediate 15



To a stirred mixture of Intermediate 12 (0.5 g, 1.28 mmol), potassium hydroxide (0.253 g, 3.83 mmol), 2-di-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0.0433 g, 0.102 mmol) and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (0.0234 g, 0.0255 mmol) under vacuum, was added 1,4-dioxane (1.53 mL) followed by water (1.02 mL). The microwave vial was filled with nitrogen, evacuated and refilled with nitrogen twice before the tube was sealed and heated in the microwave at 120 °C for 40 minutes. The mixture was then diluted with EtOAc, filtered, washed with 5% citric acid solution, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was triturated with Et_2O giving tert-butyl N-[(1R)-1-(3-benzoyl-2-fluoro-4-hydroxyphenyl)propyl]-carbamate, 0.383 g, 80%. MS: [M-H]- 372.

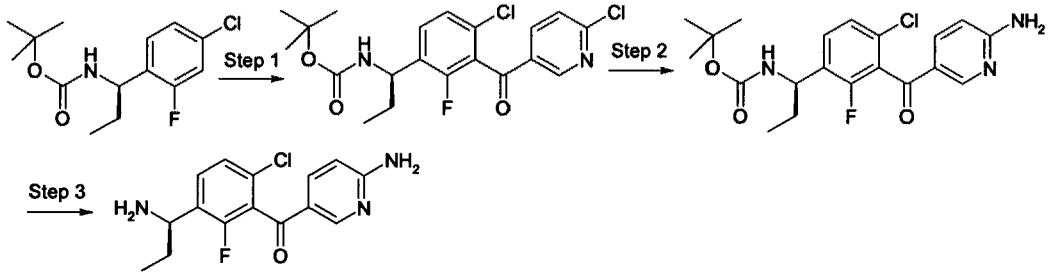
PREPARATION OF COMPOUNDS OF THE FORMULA (0)

The preparation of Examples of compounds of the formula (0) is set out in Sections A and B below.

Section A describes the synthesis of compounds of the formula (0) wherein R^2 is hydrogen whereas Section B mainly describes the synthesis of compounds of formula (0) wherein R^2 is other than hydrogen. In addition to having anti-HCV activity in their own right, the compounds of formula (0) wherein R^2 is hydrogen serve as intermediates for the preparation of compounds wherein R^2 is X-R^8.

A. Preparation of Compounds of the formula (0) in which R^2 is hydrogen

Example 1



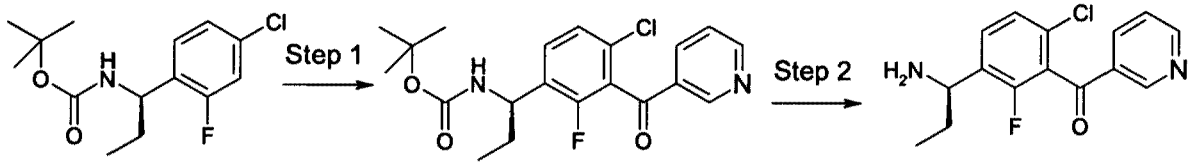
Step 1 To a solution of Intermediate 2 (8g, 27.8 mmol) in dry THF (200 mL) under nitrogen at -78 degC was added n-BuLi (2.5M in hexanes, 24.5 mL, 61.2 mmol, 2.2 eq.) dropwise and the solution stirred at -78 degC for 1h. Ethyl 6-chloronicotinate (4.3 mL, 30.6 mmol, 1.1 eq.) was added quickly and the reaction stirred for a further 30 min before it was quenched with NH_4Cl (aq.). Once warmed to room temperature, the mixture was partitioned between EtOAc (200 mL) and water (200 mL). The organic phase was washed with water (200 mL) and brine (100 mL) before it was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. The material was triturated with Et_2O twice to give 2 crops of {(R)-1-[4-chloro-3-(6-chloro-pyridine-3-

carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester, totalling (6.4g, 15 mmol, 54 %) between them. [MH]+ 371

Step 2 {(R)-1-[4-Chloro-3-(6-chloro-pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (6.4 g, 15 mmol) was suspended in 7M NH_3 in MeOH (32 mL) and split over 4 Reacti-vials and all heated at 100 degC overnight. The mixture was then evaporated down and purified by silica column, eluting 20-100 % EtOAc in petroleum ether to give {(R)-1-[3-(6-amino-pyridine-3-carbonyl)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (3.1 g, 7.6 mmol, 51 %). [MH]+ 408

Step 3 To a solution of {(R)-1-[3-(6-amino-pyridine-3-carbonyl)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (2.18 g, 4.43 mmol) in DCM (50 mL) was added 4M HCl in dioxane (7.75 mL, 31 mmol, 7 eq) and the reaction stirred for 18h. Complete conversion. Mixture was concentrated and then triturated with diethyl ether (50 mL) and the solid filtered off and dried in a vacuum oven to give [3-((R)-1-amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenyl]-(6-amino-pyridin-3-yl)-methanone (1.54 g, 4.35 mmol, 98 %) as a beige solid and the HCl salt

Example 2



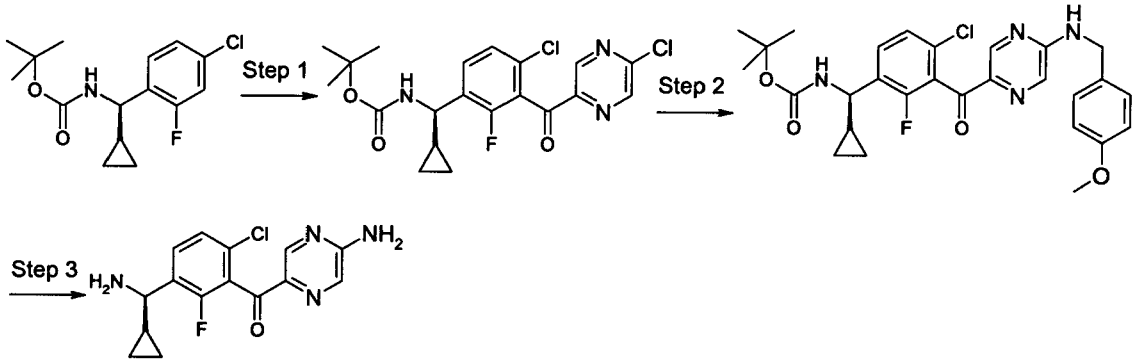
Intermediate 2

Step 1 To a solution of Intermediate 2 (13.7 g, 147.6 mmol) in dry THF (330 mL) under nitrogen at -78 degC was added nBuLi (2.5M in hexanes, 43.8 mL, 110 mmol, 2.3 eq.) dropwise and the solution stirred at -78 degC for 1h. Ethyl nicotinate (9.6 mL, 61.9 mmol, 1.3 eq.) was then added. Reaction left at -78 degC for 45 minutes and was then quenched first with MeOH (~10 mL) and then water (~20 mL). Concentrated and then partitioned between EtOAc (400 mL) and water (300 mL). Organic phase was washed with water (300 mL) and brine (100 mL) before it was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to give crude material (~23 g). Purified by silica column (65M on Biotage SP4) eluting 20-35 % EtOAc in petroleum ether over 15 column volumes to give {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (16.0 g, 40.7 mmol, 86 %). [MH]+ 393

Step 2 To a solution of {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (16.0 g, 40.7 mmol) in DCM (300 mL) was added 4M HCl in dioxane (41 mL, 162 mmol, 4 eq) and the reaction stirred for 18h. The mixture was concentrated and then triturated with diethyl ether (~200 mL) and the pale green solid filtered off and dried in a vacuum oven to give [3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenyl]-pyridin-3-

yl-methanone (15.0 g) as the HCl salt. Material contains about 1.3 g dioxane (from NMR ratio), which was not removed from vacuum oven drying.

Example 3



Step 1 Conducted as Step 1 towards Example 1 using Intermediate 6 and methyl 5-chloropyrazine-2-carboxylate. [M-H]- 438

Step 2 {(R)-[4-Chloro-3-(5-chloro-pyrazine-2-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-cyclopropyl-methyl}-carbamic acid tert-butyl ester (709mg, 1.61mmol), 4-methoxybenzylamine (0.232ml, 1.77mmol), triethylamine (0.448ml, 3.22mmol) and dimethylformamide (5ml) was heated to 80 deg C for 3 hours. The reaction was allowed to cool, ethyl acetate was added, and the mixture was washed with 10% aqueous lithium chloride solution and brine. The organic liquors were dried ($MgSO_4$) and concentrated. The residue was purified by column chromatography eluting with 10-50% ethyl acetate/ petroleum ether furnishing ((R)-{4-Chloro-2-fluoro-3-[5-(4-methoxy-benzylamino)-pyrazine-2-carbonyl]-phenyl}-cyclopropyl-methyl)-carbamic acid tert-butyl ester (512mg) as a yellow oil. [M+H]+ 541

Step 3 The product from Step 2 (512mg) was heated to 60 deg C in a solution of trifluoroacetic acid (3ml) and CDCl3 (1ml). After 2 hours the reaction was allowed to cool and was then cautiously added to 75ml water. The aqueous mixture was washed with ethyl acetate (x2) then basified with potassium hydroxide pellets (pH ~ 9). This mixture was extracted with dichloromethane (x2). These organic liquors were dried and concentrated to furnish the target compound as an oil (78mg). Further material was obtained from the ethyl acetate liquors after washing with bicarbonate solution, drying ($MgSO_4$) and concentrating (269mg) but was only 90% pure.

Example 4

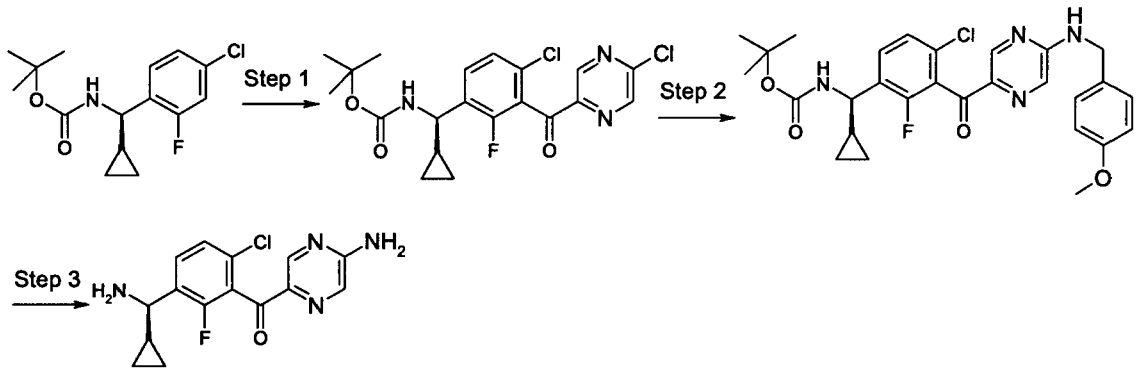
(1R)-1-(3-Benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)propan-1-amine

Example 4 was prepared from Intermediate 11 according to the procedures used in the synthesis of Intermediates 1 & 2.

Example 5

yl-methanone (15.0 g) as the HCl salt. Material contains about 1.3 g dioxane (from NMR ratio), which was not removed from vacuum oven drying.

Example 3



Step 1 Conducted as Step 1 towards Example 1 using Intermediate 6 and methyl 5-chloropyrazine-2-carboxylate. [M-H]- 438

Step 2 {(R)-[4-Chloro-3-(5-chloro-pyrazine-2-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-cyclopropyl-methyl}-carbamic acid tert-butyl ester (709mg, 1.61mmol), 4-methoxybenzylamine (0.232ml, 1.77mmol), triethylamine (0.448ml, 3.22mmol) and dimethylformamide (5ml) was heated to 80 deg C for 3 hours. The reaction was allowed to cool, ethyl acetate was added, and the mixture was washed with 10% aqueous lithium chloride solution and brine. The organic liquors were dried ($MgSO_4$) and concentrated. The residue was purified by column chromatography eluting with 10-50% ethyl acetate/ petroleum ether furnishing ((R)-{4-Chloro-2-fluoro-3-[5-(4-methoxy-benzylamino)-pyrazine-2-carbonyl]-phenyl}-cyclopropyl-methyl)-carbamic acid tert-butyl ester (512mg) as a yellow oil. [M+H]+ 541

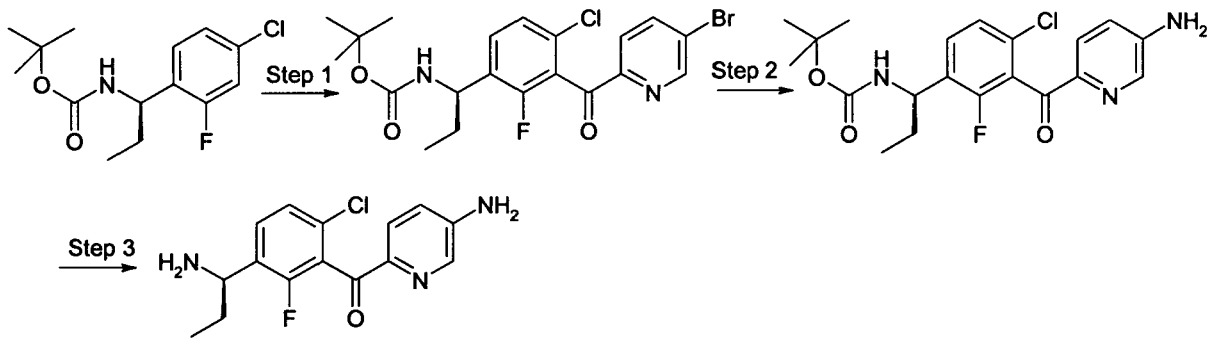
Step 3 The product from Step 2 (512mg) was heated to 60 deg C in a solution of trifluoroacetic acid (3ml) and CDCl3 (1ml). After 2 hours the reaction was allowed to cool and was then cautiously added to 75ml water. The aqueous mixture was washed with ethyl acetate (x2) then basified with potassium hydroxide pellets (pH ~ 9). This mixture was extracted with dichloromethane (x2). These organic liquors were dried and concentrated to furnish the target compound as an oil (78mg). Further material was obtained from the ethyl acetate liquors after washing with bicarbonate solution, drying ($MgSO_4$) and concentrating (269mg) but was only 90% pure.

Example 4

(1R)-1-(3-Benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)propan-1-amine

Example 4 was prepared from Intermediate 11 according to the procedures used in the synthesis of Intermediates 1 & 2.

Example 5



Step 1 Conducted according to Example 1 Step 1 using methyl 5-bromopyridine-2-carboxylate. [M+H]+ 471

Step 2 To a solution of {(R)-1-[3-(5-bromo-pyridine-2-carbonyl)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (371 mg, 0.79 mmol) in NMP (2 mL) was added copper (I) oxide (23 mg, 0.16 mmol, 0.2 eq.) and ammonium hydroxide (~29% in water, 2 mL) in a Reacti-vial and the mixture heated at 80 °C for 4 h. The mixture was partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL) and the organic phase extracted with further EtOAc (10 mL). Combined organic phase was washed with water (3 x 20 mL) and brine (10 mL) before it was dried (MgSO4), filtered and concentrated. Purified by silica column, 25 M, eluting 25-80 % EtOAc in petrol to give {(R)-1-[3-(5-amino-pyridine-2-carbonyl)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (226 mg, 0.55 mmol, 70 %). [M+H]+ 408

Step 3 The BOC group was removed using the procedure outlined in Example 1 Step 3.

Example 11

(R)-(3-Benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)(cyclopropyl)methanamine

(R)-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)(cyclopropyl)methanamine was prepared from Intermediate 11 according to the procedures used in the synthesis of Intermediates 1 & 6.

Example 19

5-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-benzoyl]-pyridine-2-carboxylic acid

To a stirred solution of Intermediate 2 (0.4 g, 1.39 mmol) in THF (10 mL) at -78 °C was added butyllithium solution (2.5 M in hexanes, 1.28 mL, 3.19 mmol) dropwise. The solution was stirred at -78 °C for 1 hour and then a solution of 5-(methoxycarbonyl)pyridine-2-carboxylic acid (0.252 g, 1.39 mmol) in THF (10 mL) pretreated with 60% NaH (0.061g, 1.59 mmol) for 15 mins was added dropwise. The reaction was stirred at -78 °C for 45 mins, and then quenched by the addition of saturated NH4Cl solution. Water and EtOAc were added and the phases were separated. The organic extract was dried (Na2SO4), filtered and concentrated. Biotage column eluting with a gradient of 0%-50% EtOAc / petrol gave 5-[3-((R)-1-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-benzoyl]-pyridine-2-carboxylic acid (0.06 g), MS: [M+H] 437.

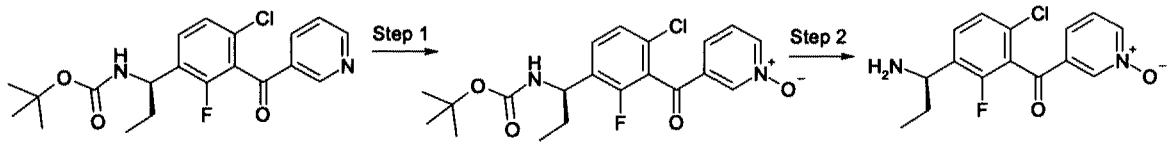
5-[3-((R)-1-*tert*-Butoxycarbonylamino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-benzoyl]-pyridine-2-carboxylic acid (0.06g, 0.137mmol) was treated with saturated HCl/EtOAc and stirred at ambient temperature for 1 hour. The resulting solid was filtered off and washed with ether to give 5-[3-((R)-1-amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-benzoyl]-pyridine-2-carboxylic acid (0.03g).

Example 22

5-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-benzoyl]-pyridine-2-carboxylic acid amide

To a solution of 5-[3-((R)-1-tert-Butoxycarbonylamino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-benzoyl]-pyridine-2-carboxylic acid (Example 19)) in dichloromethane (8ml) was added ammonium chloride (0.057 g, 0.65 mmol), DIPEA (0.137 mL, 0.78 mmol) and then HATU (0.06 g, 0.156 mmol) and the reaction stirred for 1 h. Further HATU totalling (0.12g, 0.312 mmol) added. The reaction performed on a further (57mg), both reactions combined and diluted with dichloromethane washed with water. The organic extract was dried (Na2SO4), filtered and concentrated. Purified by Prep HPLC to give {(R)-1-[3-(6-Carbamoyl-pyridine-3-carbonyl)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (0.042 g) MS: [M+H] 436 {(R)-1-[3-(6-Carbamoyl-pyridine-3-carbonyl)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (0.042g, 0.137 mmol) treated with saturated HCl/EtOAc stirred at ambient for 1hour, precipitate filtered and washed with ether to give 5-[3-((R)-1-amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-benzoyl]-pyridine-2-carboxylic acid amide (0.025g).

Example 25



Step 1 To a solution of {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (intermediate towards Example 2, 460mg, 1.2mmol) in dichloromethane (10ml) was cautiously added m-chloroperoxybenzoic acid (355mg, 2.1mmol). After stirring for 90 minutes, a spatula tip of additional reagent was added. After a further 90 minutes the reaction was washed with dilute sodium bicarbonate solution and sodium thiosulfate solution and was dried by hydrophobic frit. The organic liquors were concentrated then purified by column chromatography eluting with 0-20% methanol/ ethyl acetate to furnish the product of Step 1 as an oil (420mg). [M+H]+ 409

Step 2 The BOC group from {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(1-oxy-pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (420mg) was removed according to Example 1 Step 3 to furnish the desired product as a white solid (300mg). [M+H]+ 309

Example 37

(1R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-{[6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl]carbonyl}phenyl)propan-1-amine

To Pyrazole (0.016g, 0.23 mmol) in DMF (2ml) added sodium hydride (60%) (0.01g, 0.25 mmol) then stirred at ambient for 15 minutes. {(R)-1-[4-Chloro-3-(6-chloro-pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester [from Example 1, step 1] (0.1g, 0.23 mmol) in DMF (2ml) added dropwise, stirred at ambient for 1 hour, reaction quenched using water and extracted with EtOAc. The organic extract was dried (Na_2SO4), filtered and concentrated, MS: [M+H] 459. Residue treated with saturated HCl/EtOAc stirred at ambient for 1hour. Mixture was concentrated, solid triturated with EtOAc, filtered and washed with EtOAC to give (1R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-{[6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl]carbonyl}phenyl)propan-1-amine (0.06g).

Example 38

5-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-1,2-dihydropyridin-2-one

Step 1 {(R)-1-[4-Chloro-3-(6-chloro-pyridine-3-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (prepared as step 1, Example 1) (90.0 mg, 0.21 mmol) was dissolved in MeOH (2 mL) then sodium methoxide (25% w/w in MeOH) (50.0 mg, 0.23 mmol, 1.1 eq.) was added and the mixture was stirred at rt for 30 min. The mixture was then evaporated down and the crude tert-butyl N-[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(6-methoxypyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]-carbamate (~ 90.0 mg) was used in the next step. m/z: 422 .

Step 2 Tert-butyl N-[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(6-methoxypyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}-propyl]carbamate (90.0 mg, 0.21 mmol) was dissolved in 6M HCl in water (5.0 mL) and the reaction was heated at reflux for 8h. Complete conversion. Mixture was quenched with NaOH (5M) until pH ~ 5, then extracted with 4:1 $CHCl_3$:IPA (3 x 20 mL). Combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to give 5-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-1,2-dihydropyridin-2-one (56.2 mg, 88% yield).

Example 39

(1R)-1-(3-Benzoyl-2-fluoro-4-methylphenyl)propan-1-amine

A solution of Intermediate 13 (0.178 g, 0.479 mmol) in 4M HCl in 1,4-dioxane (0.958 mL) and DCM (2.4 mL) was stirred at room temperature for 2 hours giving a white precipitate. EtOAc was added, the solid was collected by filtration, washed with EtOAc (x2) and dried under vacuum to give (1R)-1-(3-benzoyl-2-fluoro-4-methylphenyl)propan-1-amine as the HCl salt, 0.109 g, 74%.

Example 43

(1R)-1-(3-Benzoyl-2,4-difluorophenyl)propan-1-amine

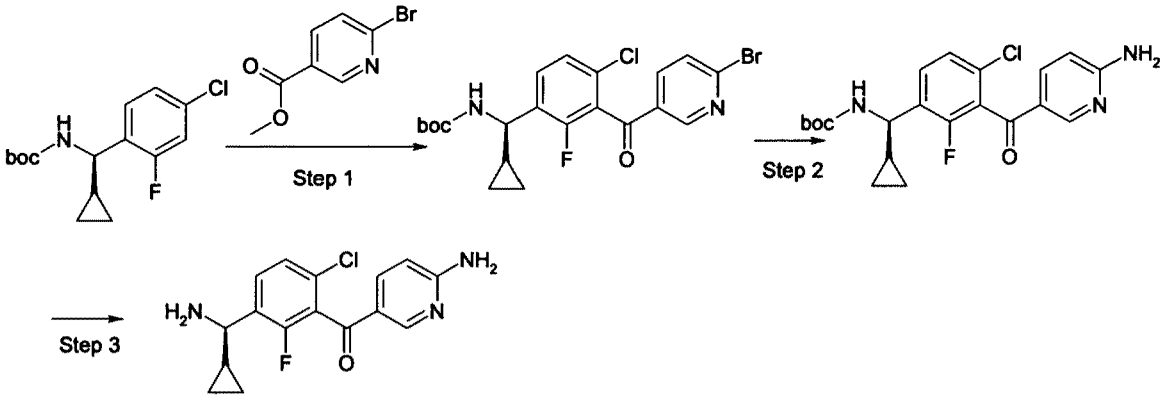
Prepared in a manner analogous to example 2, starting from 2,4-difluorobenzaldehyde and using benzoyl chloride in place of ethyl nicotinate in step 1.

Example 46

{1-[5-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-yl}methanol

To ethyl 1-[5-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylate (Example 41) (0.154g, 0.358 mmol) in THF (4 ml) at 0 °C was added 1M DiBAL-H /THF (0.78ml, 0.787 mmol) stirred at 0 °C for 15 minutes allowed to warm to ambient, further 1M DiBAL-H /THF (0.78ml, 0.787 mmol) added left further 30 minutes at ambient. Reaction quenched with Rochelles salt and extracted with EtOAc. The organic phase was dried (Na_2SO4), filtered and concentrated, purified by Prep HPLC to give {1-[5-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-yl}methanol (0.015g).

Example 47



Step 1 To a solution of tert-butyl N-[(R)-(4-chloro-2-fluorophenyl)(cyclopropyl)methyl]-carbamate (Intermediate 6, 6.0g, 20mmol) in tetrahydrofuran (100ml) stirred under nitrogen in a dry ice/ acetone bath was added n-butyl lithium (2.5M in hexanes, 18.5ml, 46mmol) keeping the temperature below -70 °C. The mixture was stirred at low temperature for 75 minutes before addition of methyl 6-bromonicotinate (4.3g, 20mmol) in tetrahydrofuran (24ml) in one portion. The resultant mixture was stirred at low temperature for 30 minutes before quenching with saturated ammonium chloride solution and warming to room temperature. The reaction was diluted with water and was extracted twice with ethyl acetate. The organic liquors were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated to an orange gum. The residue was purified on silica eluting with 0-40% ethyl acetate/ petrol furnishing the desired product (5.4g). [M-H] 481

Step 2 To each of 6 pressure vessels was added tert-butyl N-[(R)-{3-[(6-bromopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(cyclopropyl)methyl]carbamate (1.0g, 2.0mmol), N-methylpyrrolidin-2-one (4ml), copper II oxide (59mg, 0.4mmol) and 29% aqueous ammonia solution (4ml). The vessels were sealed and heated to 80 °C for 4 hours. The reaction mixtures were combined, water was added and the combined mixture was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic liquors were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The residue was purified by a combination of purification on silica eluting with

ethyl acetate/ petrol/ methanol mixtures and crystallisation from dichloromethane furnishing 2.67g of the desired material. [M+H] 420

Step 3 tert-butyl N-[(R)-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}-(cyclopropyl)methyl]carbamate (0.463g, 1.1mmol) was treated with a saturated hydrogen chloride solution in ethyl acetate at room temperature. The mixture was stirred for 3 hours then concentrated to furnish the target molecule as a hydrochloride salt as a white solid (0.38g).

Examples 49 & 50

Step 1 4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-benzoic acid methyl ester (prepared from methyl 4-hydroxymethyl benzoate as Organic Letters, 11(21), 4882-4885; 2009) and Intermediate 2 were coupled as Step 1 in the preparation of Example 2. [M-H]- 534

Step 2 ((R)-1-{3-[4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-benzoyl]-4-chloro-2-fluoro-phenyl}-propyl)-carbamic acid tert-butyl ester was deprotected as Step 2 in the preparation of Example 2. A mixture of the doubly deprotected product [3-((R)-1-amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenyl]-(4-hydroxymethyl-phenyl)-methanone (= Example 50) and the trans-esterified product acetic acid 4-[3-((R)-1-amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-benzoyl]-benzyl ester (= Example 49) was obtained. Separation was achieved by column chromatography with 0-8% ammonia in methanol/ dichloromethane.

Example 51

(1R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-{[2-(methylsulfanyl)pyrimidin-5-yl]carbonyl}phenyl)propan-1-amine

Step 1 To a solution of Intermediate 2 (400 mg, 1.39 mmol) in dry THF (10.0 mL) under nitrogen at -78 °C was added nBuLi (1.5 mL, 3.76 mmol, 2.7 eq.) dropwise and the solution stirred at -78 °C for 1h. 2-(methylsulfanyl)pyrimidine-5-carbaldehyde (236 mg, 1.53 mmol, 1.1 eq.) was dissolved in dry THF (2.0 mL) and then added. Reaction left at -78 °C for 45 minutes and was then quenched with water (~20 mL). Concentrated and then partitioned between EtOAc (30 mL) and water (30 mL). Organic phase was washed with water (30 mL) and brine (10 mL) before it was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to give crude material (~520 mg), which was used in Step 2 without further purification. m/z: 441 .

Step 2 Dess-Martin periodinane (243 mg, 0.572 mmol) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (1 mL) and then added dropwise to a solution of tert-butyl N-[(1R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-{hydroxy[2-(methylsulfanyl)pyrimidin-5-yl]methyl}phenyl)propyl]carbamate (194 mg, 0.439 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) and the solution was stirred at rt for 8h. After this time the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 (10 mL) and washed with saturated $NaHCO_3$ (10 mL). The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) and the combined organic extracts were washed with saturated Na_2SO_3 (10 mL) and brine (10 mL), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to give crude material (~200 mg). Purified by silica column (25M on

Biotage SP4) eluting 20-40 % EtOAc in petroleum ether over 15 column volumes to give tert-butyl N-[(1R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-{[2-(methylsulfanyl)pyrimidin-5-yl]carbonyl}phenyl)propyl]-carbamate (100 mg, 0.23 mmol, 0.52 %). m/z: 439 .

Step 3 To a solution of tert-butyl N-[(1R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-{[2-(methylsulfanyl)pyrimidin-5-yl]carbonyl}phenyl)propyl]carbamate (20.0 mg, 0.04 mmol) in DCM (1 mL) was added 4M HCl in dioxane (0.04 mL, 0.16 mmol, 4 eq) and the reaction stirred for 18h. The mixture was concentrated and then triturated with diethyl ether (~5 mL) and the pale green solid filtered off and dried in a vacuum oven to give (1R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-{[2-(methylsulfanyl)pyrimidin-5-yl]carbonyl}phenyl)propan-1-amine (17.0 mg).

Example 55

[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenyl]-(1H-pyrazol-4-yl)-methanone

Step 1 To a mixture of Intermediate 10 (50 mg, 0.15 mmol), dimethylsulfamoylpyrazole-4-carboxylic acid (40 mg, 018 mmol, 1.2 eq.), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mg, 0.005 mmol, 3 mol%) and K_3PO_4 (64 mg, 0.30 mmol, 2 eq.) in dioxane was added diethyldicarbonate (33 uL, 0.23 mmol, 1.5 eq.). The mixture was purged with N_2 via a needle through the solution and then heated in the microwave at 120 °C for 30 min. Mixture was partitioned between EtOAc (15 mL) and water (15 mL) and the organic phase washed with water (10 mL) and brine (10 mL) before it was dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed in vacuo. Purified by silica column, 12M, eluting 10-60% EtOAc in petrol over 20 column volumes. Concentrated to give {(R)-1-[4-Chloro-3-(1-dimethylsulfamoyl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (34 mg, 0.07 mmol, 46%). [MH]- 487 LCMS showed about 13 % boronic acid present.

Step 2 {(R)-1-[4-Chloro-3-(1-dimethylsulfamoyl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (34 mg) was dissolved in MeOH (2 mL) and cHCl (0.2 mL) added. The solution was heated to 70 °C for 2 h then concentrated and the salt formed by addition of 1.1 eq. of HCl in ether to a solution in DCM. Evaporated down, but NMR shows impurity. Purified by prep-HPLC, formic acid method 1. Concentrated and the HCl salt formed by addition of 5 eq. HCl in ether (2M) to a solution of the compound in DCM/MeOH. Evaporated and triturated with ether to give [3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenyl]-(1H-pyrazol-4-yl)-methanone (4 mg) as a white solid.

Example 59

3-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-benzoyl]-benzoic acid

Step 1 To a solution of Intermediate 2 (300 mg, 1.04 mmol) in dry THF (9 mL) under nitrogen at -78 °C was added nBuLi (2.5M in hexanes, 0.96 mL, 2.4 mmol, 2.3 eq.) dropwise and the solution stirred at -78 °C for 1h. A solution of the isophthalic acid 1-tert-butyl ester 3-methyl ester (271 mg, 1.15 mmol, 1.1 eq.) in THF (2 mL) was added and the reaction kept at -

78 °C for 40 minutes. The reaction was quenched with water and allowed to warm to room temperature. Further water and ethyl acetate (20 mL) was added and the layers separated. The organic phase was washed with water (20 mL) and brine (10 ml) before it was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. Purified by silica column (25M), eluting 0-15 % EtOAc in petrol to give 3-[3-((R)-1-tert-Butoxycarbonylamino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-benzoyl]-benzoic acid tert-butyl ester (223 mg, 0.56 mmol, 54 %) as a colourless oil. Put straight on to next reaction - NMR/LCMS not taken.

Step 2 To a solution of 3-[3-((R)-1-tert-Butoxycarbonylamino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-benzoyl]-benzoic acid tert-butyl ester (219 mg, 0.45 mmol) in DCM (5mL) was added 4M HCl in dioxane (0.445 mL, 1.78 mmol, 4 eq) and the reaction stirred for 18h. Complete conversion. Mixture was concentrated and then triturated with diethyl ether (~1 mL) and the solid filtered off to give 3-[3-((R)-1-amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-benzoyl]-benzoic acid (154 mg, 0.41 mmol, 92%). [M+H]+ 336

Example 60

7-({3-[(1R)-1-Aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}-carbonyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-one

Steps 1-2 The method of Example 51 was followed using 4-nitro-3-(phenylmethoxy)-benzylaldehyde as the starting material in Step 1, to give tert-butyl N-[(1R)-1-(3-{[3-(benzyloxy)-4-nitrophenyl]carbonyl}-4-chloro-2-fluorophenyl)propyl]carbamate $[M-H]^-$ 541

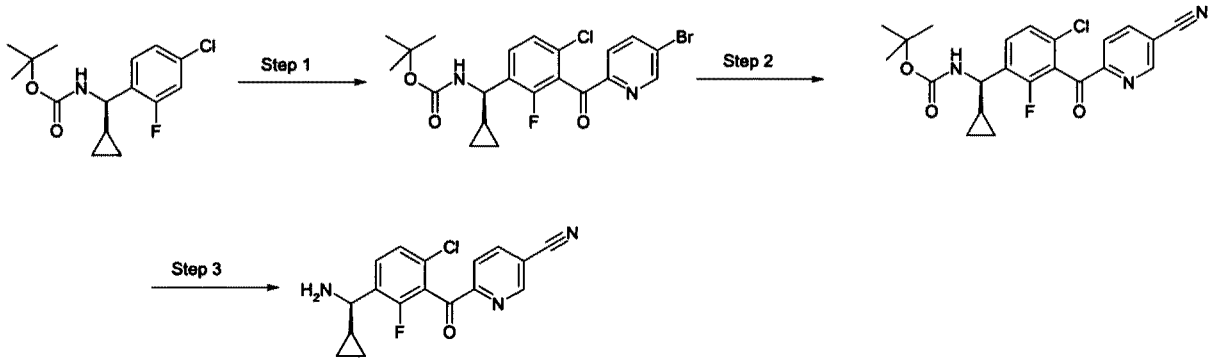
Step 3 A mixture of tert-butyl N-[(1R)-1-(3-{[3-(benzyloxy)-4-nitrophenyl]carbonyl}-4-chloro-2-fluorophenyl)propyl]carbamate (obtained from Step 2 above) (185mg, 0.341mmol), iron powder (190mg, 3.41mmol), ammonium chloride (182mg, 3.41mmol), methanol (5ml) and water (2ml) was heated to 80 deg C for 45 minutes. The reaction was allowed to cool and was then filtered through GF-A paper washing with methanol. The liquors were concentrated and water was added to the residue. The mixture was extracted with dichloromethane. The organic liquors were passed through a hydrophobic frit and concentrated to furnish an oil (144mg). $[M+H]^+$ 513

Step 4 Chloroacetyl chloride (0.323ml, 4.05mmol) was added to a mixture of tert-butyl N-[(1R)-1-(3-{[4-amino-3-(benzyloxy)phenyl]carbonyl}-4-chloro-2-fluorophenyl)propyl]carbamate (1.6g, 3.12mmol), triethylamine (0.651ml, 4.68mmol) and dichloromethane (30ml) at room temperature. After 30 minutes a small additional portion of chloroacetyl chloride was added and in 60 minutes the reaction was complete. The reaction mixture was washed with dilute citric acid solution and dilute sodium bicarbonate and then concentrated. The residue was purified on silica eluting with 30-70% ethyl acetate/ petrol to furnish tert-butyl N-[(1R)-1-(3-{[3-(benzyloxy)-4-(2-chloroacetamido)-phenyl]-carbonyl}-4-chloro-2-fluorophenyl)propyl]carbamate as a yellow oil (1.754g). [M-H]- = 587

Step 5 Boron trichloride (1M in dichloromethane, 8.7ml, 8.7mmol) was cautiously added to a solution of tert-butyl N-[(1R)-1-(3-{[3-(benzyloxy)-4-(2-chloroacetamido)-phenyl]-carbonyl}-4-chloro-2-fluorophenyl)propyl]carbamate (1.7g, 2.88mmol) in dichloromethane (40ml) stirred in an ice/ water bath. After 75 minutes the reaction was poured onto ice water and saturated sodium bicarbonate solution was added. After the ice had dissolved, the volatiles were removed under vacuum and the aqueous mix was extracted with twice with ethyl acetate. The combined organic liquors were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated to furnish a yellow oil (1.1g), $[M+H]^+$ 399, which was used without purification in Step 5.

Step 6 To the crude oil from Step 5 was added dimethylformamide (20ml) and potassium carbonate (571mg, 4.14mmol). The mixture was heated to 60 deg C for 30 minutes. The reaction was allowed to cool and then was concentrated. Water was added and the residue was extracted with ethyl acetate (x2). The combined organic liquors were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The residue was purified on silica eluting with 0-20% ammonia in methanol/ dichloromethane. Further purification by prep HPLC furnished clean 7-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}-carbonyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-one.

Example 62



Step 1 Conducted according to Example 1 Step 1 from Intermediate 6 using methyl 5-bromopyridine-2-carboxylate. [M+H]+ 483

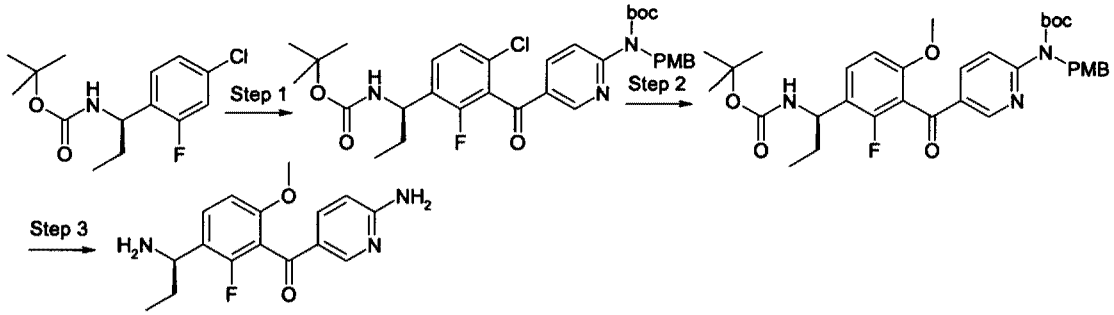
Step 2 A mixture of aryl bromide (423 mg, 0.87 mmol) from Step 1, zinc cyanide (51 mg, 0.44 mmol, 0.5 eq.), $Pd_2(dba)_3$ (40 mg, 0.04 mmol, 0.05 eq.), dppf (48 mg, 0.09 mmol, 0.1 eq.) and poly(methylhydrosiloxane) (0.06 mL) in dry DMF (12 mL) under a flush of nitrogen was heated at 100 °C for 1.5 h. Cooled and concentrated before it was partitioned between EtOAc (150 mL) and aqueous sodium bicarbonate (150 mL). Organic phase washed with further aqueous sodium bicarbonate (100 mL) then water (100 mL) and brine (50 mL) before it was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. Purified by silica chromatography, 25M, eluting 10-60 % EtOAc in petrol to give {(R)-[4-chloro-3-(5-cyano-pyridine-2-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-cyclopropyl-methyl}-carbamic acid tert-butyl ester (189 mg, 0.44 mmol). 1H NMR (400 MHz,

Me-d3-OD): 8.97 (1H, s), 8.46 (1H, dd), 8.34 (1H, d), 7.59 (1H, t), 7.34 (1H, d), 4.31 (1H, s), 1.41 (9H, s), 1.24-1.11 (1H, m), 0.63 (1H, s), 0.58-0.47 (1H, m), 0.47-0.38 (1H, m), 0.38-0.27 (1H, m)

Step 3 The BOC group was removed using the procedure outlined in Example 1 Step 3.

Example 63

6-(4-Methoxy-benzylamino)-nicotinic acid methyl ester (0.6g, 2.2 mmol) was dissolved in DCM (60 ml) and DMAP (30mg) was added, followed by Boc_2O 2.4 g, 11mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight, . Reaction diluted with DCM then washed with sat. bicarbonate then brine The organics were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified on Biotage eluting from 0-10% EtOAc/petrol to give 6-[tert-Butoxycarbonyl-(4-methoxy-benzyl)-amino]-nicotinic acid methylester (0.68g) . [MH]+ 373



Step 1 Step 1 was carried out following the procedures described for Example1 step 1 using 6-[tert-butoxycarbonyl-(4-methoxy-benzyl)-amino]-nicotinic acid methylester

Step 2 Carried out using the method described for Intermediate 14.

Step 3 {5-[3-((R)-1-tert-Butoxycarbonylamino-propyl)-2-fluoro-6-methoxy-benzoyl]-pyridin-2-yl}-(4-methoxy-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester (0.063g, 0.1mmol) treated with TFA (2ml) in DCM (3ml) over 48hours, still PMB group present heated at 70 °C for 3 hours. Reaction evaporated to dryness then triturated with diethyl ether to give [3-((R)-1-Amino-propyl)-2-fluoro-6-methoxy-phenyl]-(6-amino-pyridin-3-yl)-methanone (0.018g) . [M-NH_2]+ 287

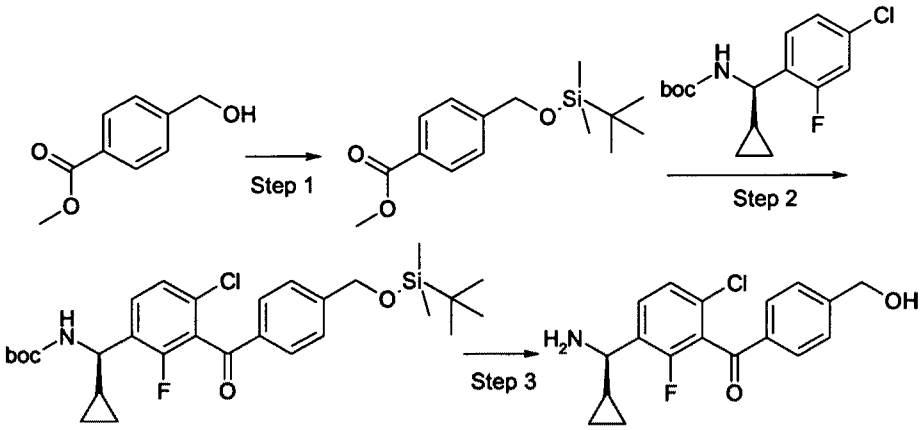
Example 65

[3-(1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenyl]-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-ethanone

To a solution of Example 50 (431mg, 1.19mmol) in tetrahydrofuran (10ml) was added borane-tetrahydrofuran complex (1M in tetrahydrofuran, 4.2ml) and the mixture was heated to 60 ° C. After 90 minutes further borane (3ml) was added and the mixture was stirred for a further 30 minutes. The mixture was then allowed to cool and was quenched cautiously with methanol. The mixture was heated for 5 minutes and was then concentrated in vacuo. The residue was treated with methanol and 2N aqueous hydrochloric acid and heated to 60 °C for 30 minutes.

The mixture was then concentrated to remove methanol then poured into saturated sodium bicarbonate solution. This was extracted twice with ethyl acetate. The organic liquors were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The residue was purified on silica eluting with 0-20% methanol/ dichloromethane but required further purification by prep HPLC to give clean material.

Example 68



Step 1 To a solution of methyl 4-(hydroxymethyl)benzoate (1.0g, 6.02mmol) and 1H-imidazole (533mg, 7.83mmol) in N,N-dimethylformamide (10ml) stirred at room temperature was added tert-butyl(chloro)dimethylsilane (1.09g, 7.23mmol). After 60 minutes, aqueous bicarbonate solution was added and the mixture was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic liquors were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The residue was purified on silica eluting 0-15% ethyl acetate/ petrol. The product-containing fractions were concentrated and re-concentrated from toluene to furnish the desired compound as a colourless oil (1.7g). [M+H] 281

Step 2 n-Butyl lithium (2.5M in hexanes, 2.0ml, 5.0mmol) was added slowly to a solution of tert-butyl N-[(R)-(4-chloro-2-fluorophenyl)(cyclopropyl)methyl]carbamate (Intermediate 6, 600mg, 2.0mmol) in tetrahydrofuran (20ml) stirred under nitrogen in a dry ice/ acetone bath. The anion was allowed to form over 60 minutes and then a solution of the product from Step 1 (methyl 4-{[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-methyl}benzoate, 673mg, 2.4mmol) in tetrahydrofuran (5ml). The mixture was stirred for a further 60 minutes before the reaction was quenched by addition of saturated ammonium chloride solution and allowed to warm to room temperature. The mixture was extracted twice with ethyl acetate; the combined liquors were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The residue was purified on silica eluting with 0-25% ethyl acetate/ petrol furnishing the desired product as a colourless oil (91mg). [$M+NH_4^+$] 565

Step 3 tert-Butyl N-[(R)-{3-[(4-{[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]methyl}phenyl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(cyclopropyl)methyl]carbamate (265mg, 0.48mmol) was treated with a 4M

hydrogen chloride solution in 1,4-dioxane (5ml) at room temperature for 60 minutes. Material that had precipitated out was re-dissolved by the addition of methanol before the mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was re-concentrated from methanol before the addition of a small amount of ethyl acetate and diethyl ether to elicit precipitation. The solids were collected by filtration and were dried in a vacuum oven furnishing [4-({3-[(R)-amino(cyclopropyl)methyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)phenyl]methanol hydrochloride as a white solid (138mg)

Example 72 and 73

5-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-benzoyl]-2-methoxy-benzonitrile

Step 1 Example 1 Step 1 but using methyl 4-chloro-3-bromobenzoate to give {1-[3-(3-bromo-4-chloro-benzoyl)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester

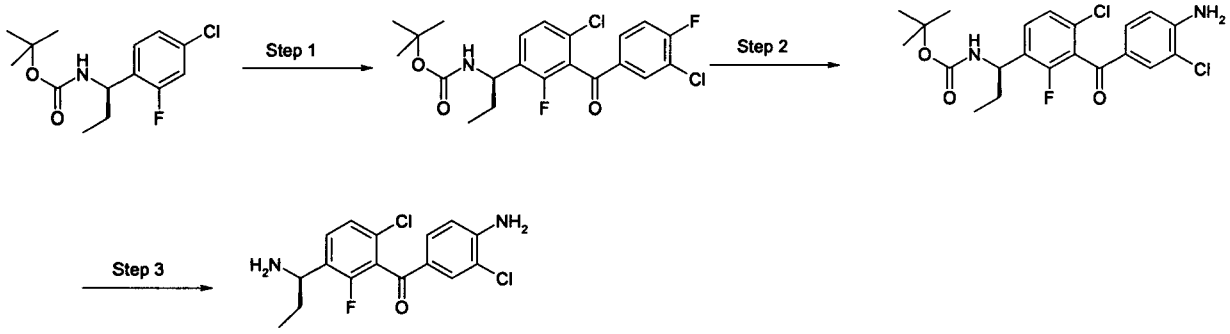
Step 2 Procedure described for Example 62, step 2 to give {1-[4-Chloro-3-(4-chloro-3-cyano-benzoyl)-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester. $[M-H]^-$ 449

Step 3 Step 3 was carried out using the procedure described for Example 1, step 2. Both ammonia and methanol displacement products were obtained and separated by column chromatography (eluting 10-50 % EtOAc in petroleum ether) in a roughly 1:1 mixture of {(R)-1-[3-(4-amino-3-cyano-benzoyl)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester ($[M-H]^-$ 430) and {(R)-1-[4-chloro-3-(3-cyano-4-methoxy-benzoyl)-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester ($[M-H]^-$ 445)

Step 4 To a solution of {(R)-1-[3-(4-amino-3-cyano-benzoyl)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (66 mg, 0.15 mmol) in DCM (2 mL) was added 4M HCl in dioxane (0.19 mL, 0.76 mmol, 5 eq.) and the reaction mixture was stirred for 60 hours. The mixture was partitioned between DCM (10 mL) and water (10 mL) made basic with 5M NaOH. The aqueous phase was extracted with furher DCM (10 mL) and then the combined organics were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to give 2-Amino-5-[3-((R)-1-amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-benzoyl]-benzonitrile (46 mg, 0.14 mmol) as a viscous gum.

Step 5 To a solution of {(R)-1-[4-Chloro-3-(3-cyano-4-methoxy-benzoyl)-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (59 mg, 0.13 mmol) in DCM (2 mL) was added 4M HCl in dioxane (0.17 mL, 0.66 mmol, 5 eq.) and the reaction mixture was stirred for 60 hours. The mixture was partitioned between DCM (10 mL) and water (10 mL) made basic with 5M NaOH. The aqueous phase was extracted with furher DCM (10 mL) and then the combined organics were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to give 5-[3-((R)-1-amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-benzoyl]-2-methoxy-benzonitrile (41 mg, 0.12 mmol) as a viscous gum.

Example 74

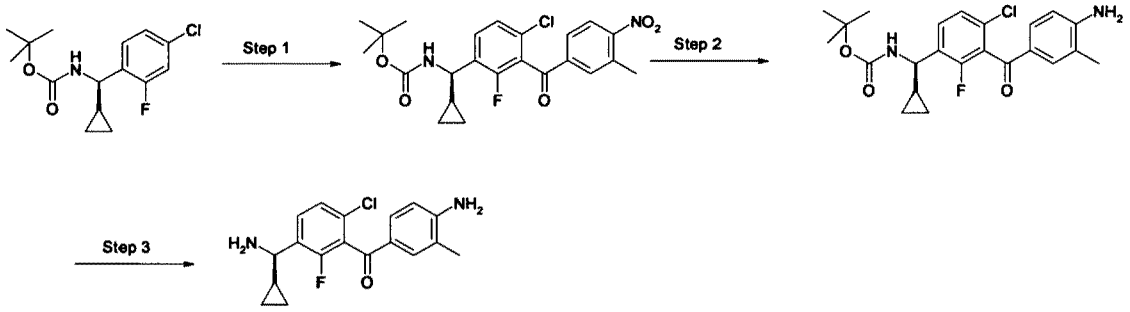


Step 1 Step 1 was carried out using the procedure described for Example 1 Step 1 using methyl 4-fluoro-3-chlorobenzoate. $[M-H]^-$ 442

Step 2 Procedure as for Example 1, step 2. $[M-H]^-$ 439

Step 3 Procedure as for Example 72, Step 4.

Example 77



Step 1 Conducted according to Example 1 Step 1, from Intermediate 6 using methyl 4-nitro-3-methylbenzoate. $[M-H]^-$ 461

Step 2 To a solution of {(R)-[4-Chloro-2-fluoro-3-(3-methyl-4-nitro-benzoyl)-phenyl]-cyclopropyl-methyl}-carbamic acid tert-butyl ester (608 mg, 1.31 mmol) from step 1 in acetic acid (15 mL) was added zinc dust (859 mg, 13.1 mmol, 10 eq.) and the reaction stirred for 45 minutes. The reaction mixture was filtered and then the filtrate concentrated. The residue was partitioned between EtOAc (30 mL) and sat. aq. sodium bicarbonate (20 mL). The organic phase then washed with water (20 mL) and brine (10 mL) before it was dried ($MgSO_4$), filtered and then concentrated to give {(R)-[3-(4-amino-3-methyl-benzoyl)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-cyclopropyl-methyl}-carbamic acid tert-butyl ester (570 mg, 1.31 mmol, 100 %) as a yellow gum. $[M-H]^-$ 431

Step 3 To a solution of {(R)-[3-(4-amino-3-methyl-benzoyl)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-cyclopropyl-methyl}-carbamic acid tert-butyl ester (570 mg, 1.32 mmol) in DCM (6 mL) was added 4M HCl in dioxane (1.65 mL, 6.58 mmol, 5 eq) and the reaction stirred for 18 hours. The resulting mixture was partitioned between DCM (50 mL) and water (20 mL) and basified with NaOH. Not all of the compound dissolved and so the aqueous phase was extracted with 4:1

$CHCl_3$:IPA (2x30 mL). The combined organics were washed with brine (20 mL) and then dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to give [3-((R)-amino-cyclopropyl-methyl)-6-chloro-2-fluoro-phenyl]-(4-amino-3-methyl-phenyl)-methanone (451 mg).

Example 80

3-[3-((R)-1-Amino-propyl)-2-fluoro-6-methoxy-benzoyl]-benzonitrile.

Step 1 The BOC derivative of Example 18 (0.5g, 0.96 mmol) (prepared according to the method of Benzylamine 2 step1 but using methyl 3-cyanobenzoate) was treated according to the conditions described for the preparation of Intermediate 14 to replace the chlorine atom with a methoxy group. The resulting mixture of ester, acid and amide was used without purification in Step 2.

Step 2 The mixture formed in Step 1 was taken up in THF/H_2O [4:1] (10ml), treated with LiOH (120mgs) and stirred at RT overnight, after which no ester was visible. The reaction mixture was evaporated to dryness and used without purification in Step 3.

Step 3 The mixture from Step 2 was taken up in DMF (20ml), cooled to 0°C, treated with DIPEA (2ml), ammonium chloride (0.257g) and HATU (0.548g) and the resulting mixture stirred at RT for 48 hours. After this time, approximately 50% of the acid still remained and therefore the same quantities of reagents were added and the mixture was stirred at RT overnight. The reaction mixture was then diluted with water and extracted with EtOAc (x2), the organic phases were combined, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The crude product was passed through a Biotage column eluting with a gradient of 0% EtOAc / petrol to 100 % EtOAc / petrol to give {(R)-1-[3-(3-Carbamoyl-benzoyl)-2-fluoro-4-methoxy-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (360mg)) MS: $[M+NH_4]^+$ 374

Step 4 A mixture of {(R)-1-[3-(3-carbamoyl-benzoyl)-2-fluoro-4-methoxy-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (269 mg, 0.62 mmol) from Step 3, ethyl dichlorophosphate (0.14 mL, 1.25 mmol, 2 eq.) and DBU (0.28 mL, 1.87 mmol, 3 eq.) in DCM (3 mL) was stirred for 24 hours. The mixture was then diluted with DCM (15 mL) and water (15 mL) and the organic phase was washed with brine, isolated by phase separation and concentrated to give crude {(R)-1-[3-(3-cyano-benzoyl)-2-fluoro-4-methoxy-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester which was used in the next step. $[M-H]^-$ 411

Step 5 {(R)-1-[3-(3-Cyano-benzoyl)-2-fluoro-4-methoxy-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (200 mg) was dissolved in DCM (5 mL), 4M HCl in dioxane (485 uL, 1.94 mmol, 4 eq) was added and the reaction mixture was stirred for 5 hours. Water was then added and the mixture was made basic with 1M NaOH. The organic phase was isolated by phase separator and combined and concentrated to give 3-[3-((R)-1-amino-propyl)-2-fluoro-6-methoxy-benzoyl]-benzonitrile.

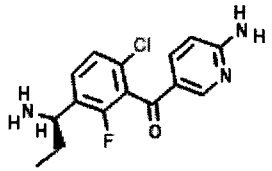
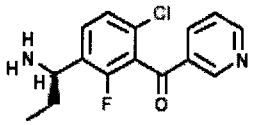
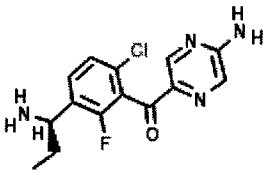
Characterising data

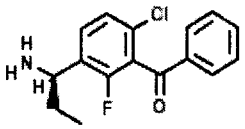
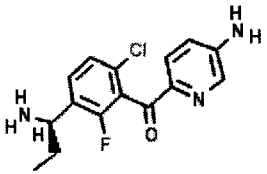
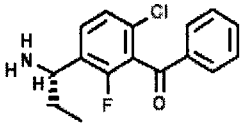
By following the methods described above or methods similar or analogous thereto, the compounds of Examples 1 to 80 were prepared, Characterising data for each of the examples, and details of the synthetic methods used to prepare the compounds, are set out in Table 1 below.

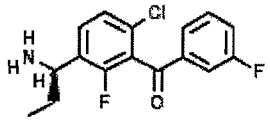
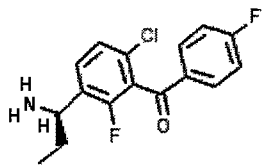
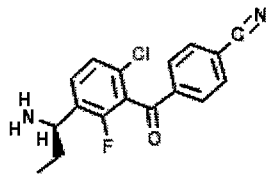
The numbers in the first column of the table are the Example numbers.
The MS data refer to the molecular ion $[M+H]^+$ unless stated otherwise.

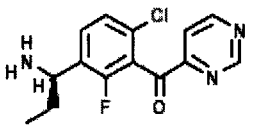
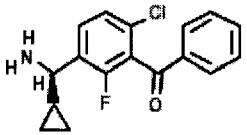
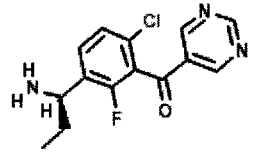
Table 1

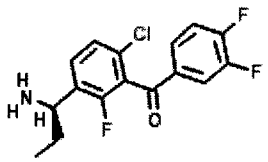
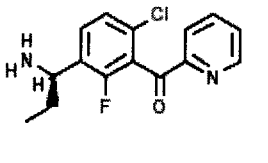
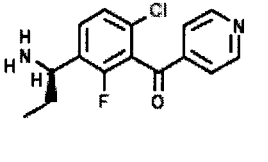
Examples

Ex.	Structure	Name	Salt	NMR Data	MS Data	Method
1		5-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-pyridin-2-amine	Hydrochloride (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.42-8.30 (2H, m), 7.74 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.19 (1H, d), 4.55 (1H, dd), 2.20-2.04 (2H, m), 1.00 (3H, t).	m/z: 308	Example 1
2		(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}-propan-1-amine	HCl (1:1)	NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.00-8.86 (2H, m), 8.86-8.65 (3H, m), 8.27 (1H, d), 7.94 (1H, t), 7.76-7.64 (2H, m), 4.5 (1H, under water peak) 2.12-1.99 (1H, m), 1.99-1.84 (1H, m), 0.84 (3H, t).	m/z: 293	Example 2
3		5-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-pyrazin-2-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.87-8.65 (4H, m), 8.01-7.72 (4H, m), 7.56 (1H, d), 4.38 (1H, s), 2.10-1.95 (1H, m), 1.92-1.73 (1H, m), 0.87-0.70 (3H, m).	m/z: 309	Example 3

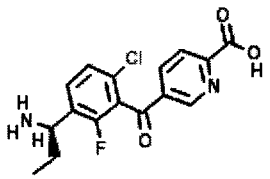
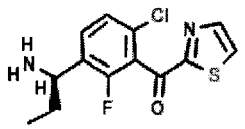
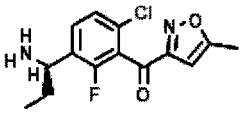
4		(1R)-1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)propan-1-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.72 (3H, s), 7.91 (1H, t), 7.81 (3H, dd), 7.72-7.55 (3H, m), 4.41 (1H, dd), 2.12-1.97 (1H, m), 1.97-1.81 (1H, m), 0.83 (3H, t).	m/z: 292	Example 4
5		6-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-pyridin-3-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.24 (1H, d), 7.94 (1H, d), 7.76 (1H, t), 7.61 (1H, d), 7.53 (1H, dd), 4.55 (1H, dd), 2.20-1.97 (2H, m), 1.00 (3H, t).	m/z: 308	Example 5
6		(1S)-1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)propan-1-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.72 (3H, s), 7.91 (1H, t), 7.81 (3H, dd), 7.72-7.55 (3H, m), 4.41 (1H, dd), 2.12-1.97 (1H, m), 1.97-1.81 (1H, m), 0.83 (3H, t).	m/z: 292	Isolated as a byproduct during the synthesis of Example 4

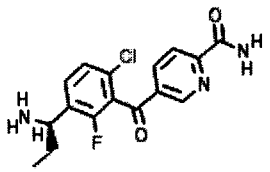
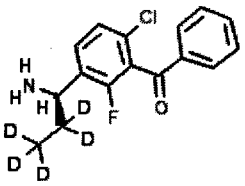
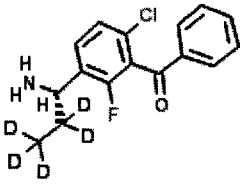
7		(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(3-fluorophenyl)carbonyl]-phenyl}propan-1-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.67 (3H, s), 7.91 (1H, t), 7.74-7.56 (5H, m), 4.41 (1H, dd), 2.11-1.98 (1H, m), 1.98-1.82 (1H, m), 0.84 (3H, t).	m/z: 310	Prepared as Example 2 using 3-fluorobenzoyl chloride
8		(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(4-fluorophenyl)carbonyl]-phenyl}propan-1-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.98-7.87 (2H, m), 7.68 (1H, t), 7.57 (1H, d), 7.38-7.26 (2H, m), 4.53 (1H, dd), 2.18-2.01 (2H, m), 0.99 (3H, t).	m/z: 310	As Example 4 using 4-fluorophenyl-magnesium bromide in step 1, intermediate 11
9		4-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-benzonitrile	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.05-7.92 (4H, m), 7.72 (1H, t), 7.60 (1H, d), 4.54 (1H, dd), 2.17-1.97 (2H, m), 0.99 (3H, t)	m/z: 317	As Example 2 using 4-cyanobenzoyl chloride

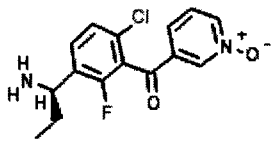
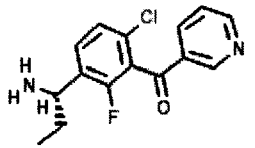
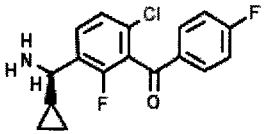
10		(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyrimidin-4-yl)carbonyl]phenyl}-propan-1-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.42 (1H, s), 9.28 (1H, d), 8.68 (3H, s), 8.21 (1H, d), 7.92 (1H, t), 7.66 (1H, d), 4.42 (1H, s), 2.10-1.96 (1H, m), 1.93-1.79 (1H, m), 0.83 (3H, t).	m/z: 294	Prepared as Example 2 using Methyl 1,3-pyrimidine-4-carboxylate
11		(R)-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)-(cyclopropyl)-methanamine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.91-7.81 (2H, m), 7.81-7.70 (2H, m), 7.65-7.47 (3H, m), 3.89 (1H, d), 1.57-1.43 (1H, m), 0.96-0.83 (1H, m), 0.83-0.72 (1H, m), 0.72-0.61 (1H, m), 0.53-0.41 (1H, m).	m/z: 287 $[M-NH_2]^+$	Example 11
12		(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyrimidin-5-yl)carbonyl]phenyl}-propan-1-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.45 (0.5H, s), 9.17 (1H, s), 8.79 (0.5H, d), 7.80-7.51 (2.5H, m), 6.06 (0.5H, s), 4.55 (1H, q), 2.18-2.04 (2H, m), 1.06-0.94 (3H, m).	m/z: 294	As Example 2 using ethyl -5-pyrimidinecarboxylate

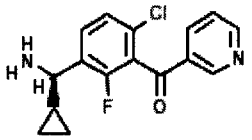
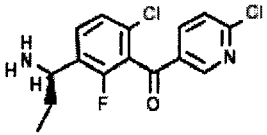
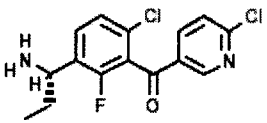
13		(1R)-1-{4-chloro-3-[(3,4-difluorophenyl)carbonyl]-2-fluorophenyl}propan-1-amine	HCl (1:1)	1H NMR (DMSO-d6): 8.56 (3H, s), 7.98-7.82 (2H, m), 7.75-7.63 (3H, m), 4.42 (1H, dd), 2.07-1.95 (1H, m), 1.95-1.83 (1H, m), 0.84 (3H, t).	m/z: 328	Prepared as for Example 2, but using methyl 3,4-difluorobenzoate in step 1
14		(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-2-yl)carbonyl]phenyl}propan-1-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.64 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.19-8.05 (1H, m), 7.76-7.56 (2H, m), 7.51 (1H, d), 4.51 (1H, dd), 2.18-1.94 (2H, m), 0.99 (3H, t).	m/z: 293	Prepared as Example 2 using methyl pyridine-2-carboxylate
15		(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-4-yl)carbonyl]phenyl}propan-1-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.14-9.04 (2H, m), 8.31-8.22 (2H, m), 7.81 (1H, t), 7.65 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 2.19-1.99 (2H, m), 1.01 (3H, t).	m/z: 293	Prepared as Example 2 using methyl pyridine-4-carboxylate

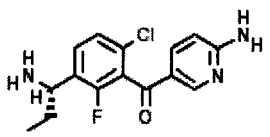
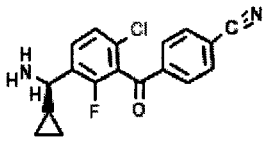
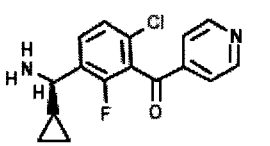
16		(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(1,2-thiazol-5-yl)carbonyl]phenyl}propan-1-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.69 (1H, d), 7.73 (1H, t), 7.66 (1H, d), 7.61 (1H, dd), 4.55 (1H, dd), 2.19-1.95 (2H, m), 1.00 (3H, t).	m/z: 299	As for Example 2 using isothiazole-5-carboxylic acid methyl ester in step 1.
17		(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(5-methoxypyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propan-1-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.59 (1H, d), 8.38 (1H, s), 7.86 (1H, t), 7.73 (1H, t), 7.60 (1H, d), 4.53 (1H, dd), 3.99 (3H, s), 2.17-1.95 (2H, m), 0.99 (3H, t).	m/z: 323	As Example 2 using methyl-5-methoxypyridine-3-carboxylate
18		3-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)benzonitrile	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.20-8.13 (2H, m), 8.13-8.06 (1H, m), 7.85-7.76 (1H, m), 7.72 (1H, t), 7.61 (1H, d), 4.54 (1H, t), 2.17-1.98 (2H, m), 1.00 (3H, t).	m/z: 317	As Example 2 using methyl-3-cyanobenzoate

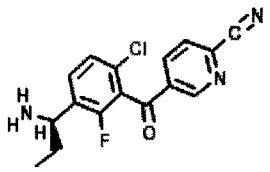
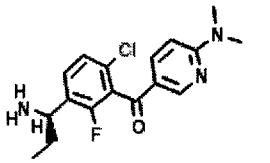
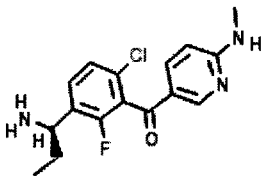
19		5-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)pyridine-2-carboxylic acid	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.98 (1H, s), 8.45 (1H, d), 8.35 (1H, d), 7.75 (1H, t), 7.62 (1H, d), 4.59-4.52 (1H, m), 2.18-1.98 (2H, m), 1.06-0.95 (3H, m)	m/z: 337	Example 19
20		(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(1,3-thiazol-2-yl)carbonyl]phenyl}propan-1-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.65 (3H, s), 8.48 (1H, d), 8.27-8.20 (1H, m), 7.90 (1H, t), 7.67 (1H, d), 4.43 (1H, dd), 2.07-1.96 (1H, m), 1.91-1.80 (1H, m), 0.87-0.75 (3H, m).	m/z: 299	Prepared as Example 2 using ethyl thiazole-2-carboxylate
21		(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)carbonyl]phenyl}propan-1-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.66 (3H, s), 7.92 (1H, t), 7.67 (1H, d), 6.91 (1H, s), 4.47-4.35 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.10-1.93 (1H, m), 1.92-1.76 (1H, m), 0.87-0.69 (3H, m).	m/z: 297	Prepared as Example 2 using Methyl 5-methyl-3-isoxazole carboxylate

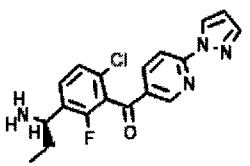
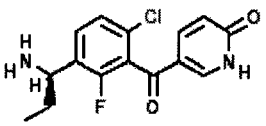
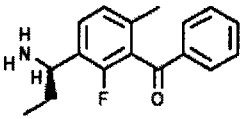
22		5-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)pyridine-2-carboxamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.04 (1H, s), 8.41-8.34 (1H, m), 8.31 (1H, d), 7.73 (1H, t), 7.62 (1H, d), 4.55 (1H, t), 2.16-2.04 (2H, m), 1.01 (3H, t).	m/z: 336	Example 22
23		(1R)-1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)(2,2,3,3,3-D)propan-1-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.55 (3H, s), 7.90-7.74 (4H, m), 7.72-7.58 (3H, m), 4.41 (1H, s).		Prepared as for Example 4 but using D5-ethyl magnesium bromide in step 2.
24		(1S)-1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)(2,2,3,3,3-D)propan-1-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.54 (3H, s), 7.90-7.74 (4H, m), 7.74-7.57 (3H, m), 4.41 (1H, s).		Prepared as for Example 4 but using D5-ethyl magnesium bromide in step 2.

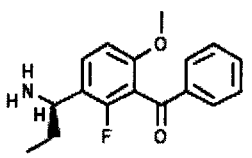
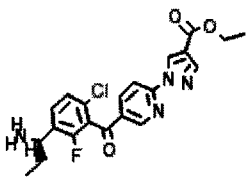
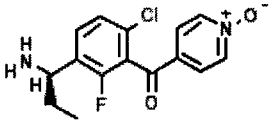
25		[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenyl]-(1-oxy-pyridin-3-yl)-methanone	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.66 (3H, s), 8.56 (1H, dd), 8.45 (1H, s), 7.93 (1H, t), 7.76-7.62 (3H, m), 4.42 (1H, d), 2.09-2.00 (1H, m), 1.95-1.86 (1H, m), 0.85 (3H, t).	m/z: 309	Example 25
26		(1S)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propan-1-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.20 (1H, s), 9.05 (1H, d), 8.72 (1H, d), 8.10-7.99 (1H, m), 7.78 (1H, t), 7.64 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 2.19-2.00 (2H, m), 1.01 (3H, t).	m/z: 293	Prepared as Example 2 using Intermediate 3
27		(R)-{4-chloro-2-fluoro-3-[(4-fluorophenyl)carbonyl]phenyl}(cyclopropyl)methanamine	HCl (1:1)	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.72 (3H, br s), 7.98-7.87 (3H, m), 7.66 (1H, d), 7.48-7.42 (2H, m), 3.82 (1H, d), 1.48-1.35 (1H, m), 0.69-0.53 (3H, m), 0.34-0.29 (1H, m).	m/z: 305 $[M-NH_2]^+$	Prepared according to Example 2 using Intermediate 6 and ethyl 4-fluorobenzoate

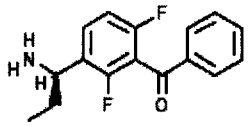
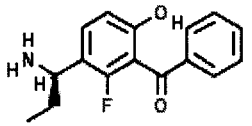
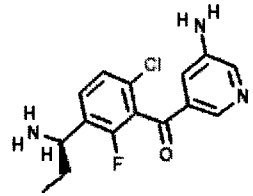
28		(R)-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}(cyclopropyl)methanamine	HCl (1:1)	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.92 (2H, m), 8.88 (3H, br s), 8.30-8.26 (1H, m), 8.03 (1H, t), 7.73-7.66 (2H, m), 3.79 (1H, dd), 1.48-1.44 (1H, m), 0.73-0.65 (2H, m), 0.59-0.52 (1H, m), 0.36-0.29 (1H, m).	m/z: 305	Prepared according to Example 2 using Intermediate 6 and ethyl nicotinate
29		(1R)-1-{4-chloro-3-[(6-chloropyridin-3-yl)carbonyl]-2-fluorophenyl}propan-1-amine	HCl (1:1)	1H NMR (270 MHz, Me-d3-OD): 8.70 (1H, m), 8.27 (1H, dd), 7.80-7.67 (2H, m), 7.56 (1H, d), 4.50 (1H, m), 2.19-1.96 (2H, m), 0.97 (3H, t)	m/z: 327	Prepared according to Example 2 using methyl 6-chloronicotinate
30		(1S)-1-{4-chloro-3-[(6-chloropyridin-3-yl)carbonyl]-2-fluorophenyl}propan-1-amine	None	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.73 (1H, d), 8.29 (1H, dd), 7.77 (1H, t), 7.71 (1H, d), 7.60 (1H, d), 4.55 (1H, dd), 2.22-1.96 (2H, m), 0.99 (3H, t).	m/z: 326	Prepared as Example 2 using Intermediate 3 and ethyl 6-chloropyridine-3-carboxylate

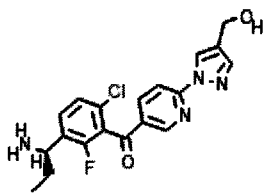
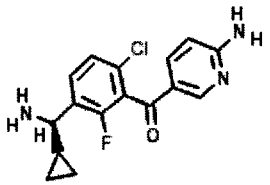
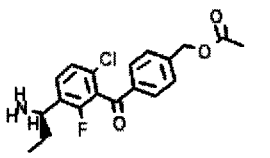
31		5-({3-[(1S)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)pyridin-2-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.36-8.32 (2H, m), 7.73 (1H, t), 7.60 (1H, dd), 7.16 (1H, dd), 4.55 (1H, dd), 2.20-1.97 (2H, m), 1.00 (3H, t).	m/z: 308	Prepared as Example 1 using Intermediate 3
32		4-({3-[(R)-amino(cyclopropyl)methyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)benzonitrile	HCl (1:1)	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.76 (3H, br s), 8.11 (2H, d), 8.02-7.96 (3H, m), 7.69 (1H, d), 3.82 (1H, dd), 1.46-1.38 (1H, m), 0.86-0.53 (3H, m), 0.35-0.29 (1H, m).	m/z: 329	Prepared according to Example 2 using Intermediate 6 and ethyl 4-cyanobenzoate
33		(R)-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-4-yl)carbonyl]phenyl}(cyclopropyl)methanamine	HCl (1:1)	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.94 (2H, m), 8.86 (3H, br s), 8.05 (1H, t), 7.79-7.69 (3H, m), 3.90-3.80 (1H, m), 1.52-1.39 (1H, m), 0.79-0.66 (2H, m), 0.60-0.55 (1H, m), 0.36-0.29 (1H, m).	m/z: 305	Prepared according to Example 2 using Intermediate 6 and methyl isonicotinate

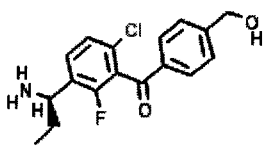
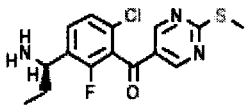
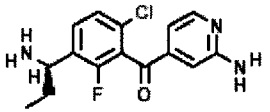
34		5-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)pyridine-2-carbonitrile	Trifluoro-acetate (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.06 (1H, d), 8.44 (1H, dd), 8.16-8.07 (1H, m), 7.74 (1H, t), 7.63 (1H, d), 4.54 (1H, dd), 2.16-2.00 (2H, m), 1.00 (3H, t).	m/z: 318	As Example 2 using 2-cyano-5-ethoxycarbonylpyridine
35		5-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-N,N-dimethylpyridin-2-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.31-8.21 (2H, m), 7.71 (1H, t), 7.59 (1H, d), 7.24 (1H, d), 4.54 (1H, dd), 3.37 (6H, s), 2.17-1.99 (2H, m), 1.00 (3H, t).	m/z: 336	As Example 1 using dimethylamine in step 2
36		5-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-N-methylpyridin-2-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.25 (2H, s), 7.74 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.27-7.03 (1H, m), 4.55 (1H, dd), 3.15 (3H, s), 2.18-1.98 (2H, m), 1.00 (3H, t)	m/z: 322	As Example 1 using methylamine in step 2

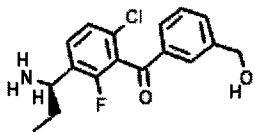
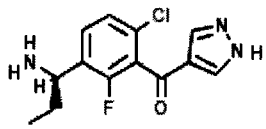
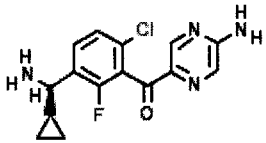
37		(1R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-{[6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl]carbonyl}phenyl)propan-1-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.81 (1H, d), 8.70 (1H, d), 8.39 (1H, dd), 8.17 (1H, d), 7.87 (1H, d), 7.72 (1H, t), 7.61 (1H, d), 6.62 (1H, dd), 4.55 (1H, dd), 2.18-2.00 (2H, m), 1.01 (3H, t).	m/z: 359	Example 37
38		5-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-1,2-dihydropyridin-2-one	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.03 (1H, dd), 7.91 (1H, d), 7.68 (1H, t), 7.57 (1H, d), 6.62 (1H, d), 4.53 (1H, dd), 2.18-1.96 (2H, m), 1.05-0.84 (3H, m).	m/z: 309	Example 38
39		(1R)-1-(3-benzoyl-2-fluoro-4-methylphenyl)propan-1-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.86-7.81 (2H, m), 7.72 (1H, tt), 7.56 (3H, q), 7.33 (1H, d), 4.48 (1H, dd), 2.23 (3H, s), 2.16-1.94 (2H, m), 0.97 (3H, t).	m/z: 272	Example 39

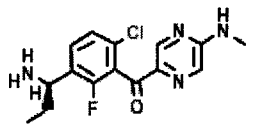
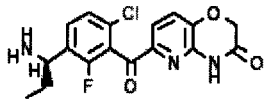
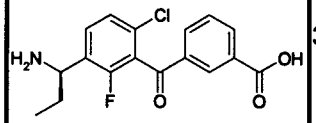
40		(1R)-1-(3-benzoyl-2-fluoro-4-methoxyphenyl)propan-1-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.85-7.79 (2H, m), 7.69 (1H, tt), 7.63 (1H, t), 7.57-7.50 (2H, m), 7.13 (1H, dd), 4.45 (1H, dd), 3.81 (3H, s), 2.16-1.95 (2H, m), 0.98 (3H, t).	m/z: 271 $[M-NH_2]^+$	As for Example 39 starting with intermediate 14.
41		ethyl 1-[5-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylate	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.16 (1H, s), 8.87 (1H, d), 8.46 (1H, dd), 8.29-8.18 (2H, m), 7.74 (1H, t), 7.63 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 4.37 (2H, q), 2.18-2.04 (2H, m), 1.40 (3H, t), 1.01 (3H, t).	m/z: 431	As Example 37 using ethyl-4-pyrazole carboxylate
42		[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenyl]-(1-oxy-pyridin-4-yl)-methanone	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.71 (3H, s), 8.39 (2H, d), 7.92 (1H, t), 7.79 (2H, d), 7.70 (1H, d), 4.41 (1H, s), 2.10-1.96 (1H, m), 1.96-1.82 (1H, m), 0.83 (3H, t).	m/z: 309	Prepared as Example 25 using intermediate from step 1 towards Example 15

43		(1R)-1-(3-benzoyl-2,4-difluorophenyl)propan-1-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.88 (2H, d), 7.83-7.68 (2H, m), 7.59 (2H, t), 7.38-7.29 (1H, m), 4.53 (1H, dd), 2.19-1.95 (2H, m), 1.05-0.84 (3H, m).	m/z: 276	Example 43
44		4-[(1R)-1-aminopropyl]-2-benzoyl-3-fluorophenol	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.86 (2H, dd), 7.68 (1H, tt), 7.57-7.50 (2H, m), 7.47 (1H, t), 6.89 (1H, dd), 4.41 (1H, dd), 2.15-1.93 (2H, m), 0.97 (3H, t).	m/z: 272 $[M-H]^-$	As for Example 39 starting with Intermediate 15.
45		5-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)pyridin-3-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.63 (3H, s), 8.24 (1H, d), 8.09 (1H, s), 7.87 (1H, t), 7.69 (1H, d), 7.52 (1H, s), 4.49-4.37 (1H, m), 3.55 (3H, s), 2.09-1.95 (1H, m), 1.95-1.81 (1H, m), 0.83 (3H, t).	m/z: 308	Prepared as Example 5 using methyl 5-bromonicotinate

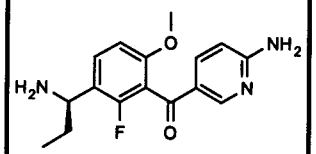
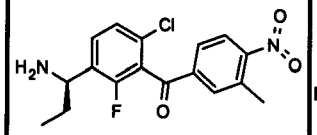
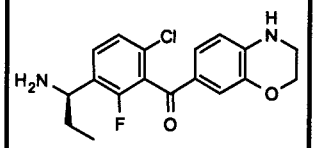
46		{1-[5-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-yl}methanol	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.78 (1H, d), 8.65 (1H, s), 8.37 (1H, dd), 8.17-8.08 (1H, m), 7.85 (1H, s), 7.68 (1H, t), 7.46 (1H, d), 4.62 (2H, s), 4.13 (1H, t), 1.90-1.70 (2H, m), 0.92 (3H, t).	m/z: 389	Example 46
47		5-({3-[(R)-amino(cyclopropyl)methyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)pyridin-2-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.42-8.29 (2H, m), 7.84 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.18 (1H, d), 3.90 (1H, d), 1.60-1.45 (1H, m), 0.97-0.83 (1H, m), 0.82-0.63 (2H, m), 0.54-0.40 (1H, m).	m/z: 303 $[M-NH_2]^+$	Example 47
There is no Example 48						
49		[4-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)phenyl]methyl acetate	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.63 (3H, s), 7.87 (1H, t), 7.81 (2H, d), 7.67 (1H, d), 7.59 (2H, d), 5.20 (2H, s), 4.41 (1H, dd), 2.11 (3H, s), 2.08-1.96 (1H, m), 1.96-1.82 (1H, m), 0.83 (3H, t).	m/z: 364	Example 49

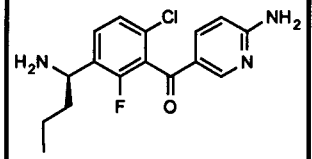
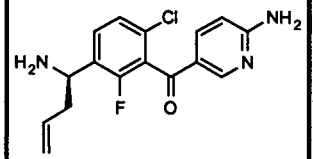
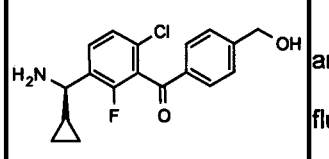
50		[4-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)phenyl]methanol	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.70 (3H, s), 7.89 (1H, t), 7.77 (2H, d), 7.66 (1H, d), 7.54 (2H, d), 5.45 (1H, s), 4.61 (2H, s), 4.41 (1H, t), 2.11-1.97 (1H, m), 1.97-1.81 (1H, m), 0.83 (3H, t).	m/z: 322	Example 50
51		(1R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-{[2-(methylsulfanyl)pyrimidin-5-yl]carbonyl}phenyl)propan-1-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.90 (2H, s), 7.72 (1H, t), 7.61 (1H, d), 4.54 (1H, dd), 2.66 (3H, s), 2.18-1.98 (2H, m), 0.99 (3H, t).	m/z: 340	Example 51
52		4-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)pyridin-2-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.07 (1H, d), 7.79 (1H, t), 7.63 (1H, d), 7.45 (1H, s), 7.22 (1H, dd), 4.56 (1H, dd), 2.20-1.98 (2H, m), 1.06-0.87 (3H, m).	m/z: 308	Prepared as Example 5 using methyl 2-bromopyridine-4-carboxylate
There is no Example 53						

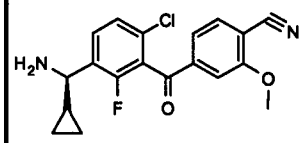
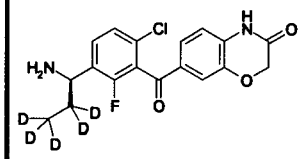
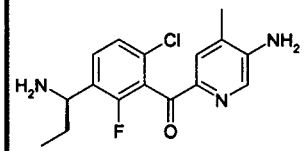
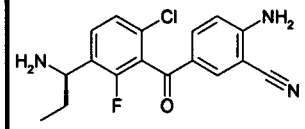
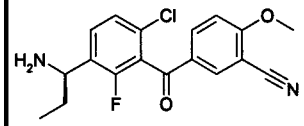
54		[3-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)phenyl]methanol	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.68 (3H, s), 7.89 (1H, t), 7.81 (1H, s), 7.73-7.62 (3H, m), 7.57 (1H, t), 5.39 (1H, s), 4.57 (2H, s), 4.42 (1H, s), 2.11-1.95 (1H, m), 1.95-1.81 (1H, m), 0.83 (3H, t).	m/z: 322	Prepared as Example 50 using methyl 3-hydroxymethyl benzoate
55		(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(1H-pyrazol-4-yl)carbonyl]phenyl}propan-1-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.05 (2H, s), 7.63 (1H, t), 7.54 (1H, d), 4.58-4.46 (1H, m), 2.17-1.96 (2H, m), 0.99 (3H, t).	m/z: 282	Example 55
56		5-({3-[(R)-amino(cyclopropyl)methyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)pyrazin-2-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.80 (3H, d), 8.72 (1H, d), 7.99-7.69 (3H, m), 7.55 (1H, d), 3.84 (1H, d), 1.46-1.33 (1H, m), 0.75-0.61 (2H, m), 0.61-0.49 (1H, m), 0.31 (1H, dd).	m/z: 641 $[2M+H]^+$	Prepared as Example 3 using Intermediate 6

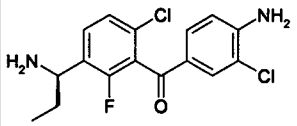
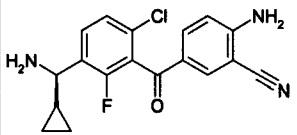
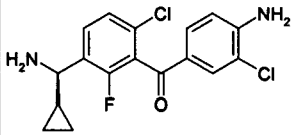
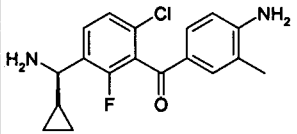
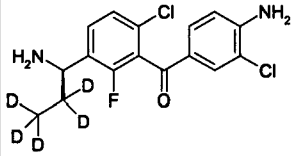
57		5-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-N-methylpyrazin-2-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.77 (1H, d), 8.65 (3H, s), 8.46 (1H, d), 7.90 (1H, d), 7.78 (1H, t), 7.55 (1H, d), 2.92 (3H, d), 2.08-1.94 (1H, m), 1.94-1.77 (1H, m), 0.81 (3H, t).	m/z: 323	Prepared as Example 3 using 8M methylamine in ethanol in step 2
58		6-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-2H,3H,4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.93 (1H, d), 7.68-7.55 (1H, m), 7.55-7.41 (2H, m), 4.81-4.76 (2H, m), 4.51 (1H, dd), 2.17-1.95 (2H, m), 1.01 (3H, t).	m/z: 364	Prepared as Example 51 using 3-oxo-2H,3H,4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazine-6-carbaldehyde
59		3-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-benzoyl]-benzoic acid	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.42-8.28 (2H, m), 8.13 (1H, d), 7.78-7.65 (2H, m), 7.60 (1H, d), 4.54 (1H, dd), 2.19-1.96 (2H, m), 0.99 (3H, t).	m/z: 336	Example 59

60		7-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-one	Hydrochloride (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 11.23 (1H, s), 8.56 (3H, s), 7.83 (1H, t), 7.65 (1H, d), 7.43 (1H, dd), 7.28 (1H, d), 7.07 (1H, d), 4.69 (2H, s), 4.42 (1H, s), 2.08-1.99 (1H, m), 1.95-1.81 (1H, m), 0.83 (3H, t).	m/z: 363	Example 60
61		6-({3-[(R)-amino(cyclopropyl)methyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)pyridin-3-amine	Hydrochloride (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.08 (1H, d), 7.96 (1H, d), 7.74 (1H, t), 7.54 (1H, d), 7.32 (1H, dd), 3.88 (1H, d), 1.57-1.44 (1H, m), 0.96-0.83 (1H, m), 0.82-0.61 (2H, m), 0.53-0.41 (1H, m)	m/z: 318 $[M-H]^-$	Prepared according to Example 5 from intermediate 6
62		6-({3-[(R)-amino(cyclopropyl)methyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)pyridine-3-carbonitrile	Hydrochloride (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.97 (1H, d), 8.50 (1H, dd), 8.38 (1H, d), 7.74 (1H, t), 7.52 (1H, d), 3.89 (1H, d), 1.54-1.41 (1H, m), 0.95-0.83 (1H, m), 0.82-0.60 (2H, m), 0.52-0.40 (1H, m).	m/z: 313 $[M-NH_2]^+$	Example 62

63		5-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-2-fluoro-6-methoxyphenyl}carbonyl) pyridin-2-amine	Trifluoroacetate (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.21 (1H, s), 8.11 (1H, d), 7.63 (1H, t), 7.14 (1H, d), 6.86 (1H, d), 4.45 (1H, dd), 3.85 (3H, s), 2.13-1.98 (2H, m), 0.97 (3H, t).	m/z: 287 $[M-NH_2]^+$	Example 63
64		(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(3-methyl-4-nitrophenyl)carbonyl]phenyl}propan-1-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.07 (1H, d), 7.92 (1H, s), 7.83 (1H, dd), 7.73 (1H, t), 7.60 (1H, d), 4.54 (1H, dd), 2.60 (3H, s), 2.20-1.96 (2H, m), 1.00 (3H, t).	m/z: 350	Prepared according to Example 77, step 1 and then Example 1, step 3
65		(1R)-1-{4-chloro-3-[(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)carbonyl]-2-fluorophenyl}propan-1-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.61 (3H, d), 7.78 (1H, t), 7.58 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.14 (1H, d), 6.99 (1H, s), 6.63 (1H, d), 4.40 (1H, s), 4.12 (2H, s), 3.40 (2H, s), 2.08-1.96 (1H, m), 1.93-1.79 (1H, m), 0.82 (3H, t).	m/z: 349	Example 65

66		5-({3-[(1R)-1-aminobutyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)pyridin-2-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.33 (2H, d), 7.73 (1H, t), 7.59 (1H, d), 7.15 (1H, d), 4.62 (1H, t), 2.09-2.01 (2H, m), 1.48-1.29 (2H, m), 1.01 (3H, t).	m/z: 322	As intermediate 2 using n-PrMgCl in step1 then as Example 1
67		5-({3-[(1R)-1-aminobut-3-en-1-yl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)pyridin-2-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.36-8.25 (2H, m), 7.73 (1H, t), 7.59 (1H, d), 7.14 (1H, d), 5.83-5.71 (1H, m), 5.31-5.20 (2H, m), 4.76-4.66 (1H, m), 2.88-2.74 (2H, m).	m/z: 320 (Fragment)	As intermediate 2 using allylMgBr in step1 then as Example 1
68		[4-({3-[(R)-amino(cyclopropyl)methyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)phenyl]methanol	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.62 (3H, s), 7.90 (1H, t), 7.77 (2H, d), 7.73-7.63 (1H, m), 7.56 (2H, d), 5.48 (1H, t), 4.62 (2H, d), 3.86 (1H, d), 1.46-1.35 (1H, m), 0.76-0.68 (1H, m), 0.68-0.52 (2H, m), 0.38-0.29 (1H, m).	m/z: 317 $[M-NH_2]^+$	Example 68

69		4-({3-[(R)-amino(cyclopropyl)methyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-2-methoxybenzonitrile	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.88-7.76 (2H, m), 7.71 (1H, s), 7.59 (1H, d), 7.36 (1H, d), 4.06 (3H, s), 3.92-3.86 (1H, m), 1.58-1.40 (1H, m), 0.98-0.83 (1H, m), 0.81-0.61 (2H, m), 0.55-0.38 (1H, m).	m/z: 342 $[M-NH_2]^+$	As example 62 using methyl 4-bromo-3-methoxybenzoate in step 1
70		7-({3-[(1R)-1-amino(2,2,3,3,3-deutero)propyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-one	None	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.61 (1H, t), 7.46-7.36 (3H, m), 7.01 (1H, d), 4.67 (2H, s), 4.12 (1H, s).	m/z: 368	As intermediate 2 using D5-ethyl magnesium bromide in step 1 then as Example 60
71		(5-Amino-4-methyl-pyridin-2-yl)-[3-((R)-1-amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenyl]-methanone	-		m/z: 322	Prepared according to Example 5 using methyl 4-methyl-5-bromopyridine-2-carboxylate. Last step according to Example 72, step 4
72		2-Amino-5-[3-((R)-1-amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-benzoyl]-benzonitrile	-		m/z: 332	Example 72
73		5-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-benzoyl]-2-methoxy-benzonitrile	-		m/z: 347	Example 73

74		(4-Amino-3-chloro-phenyl)-[3-((R)-1-amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenyl]-methanone	-		m/z: 339 [M-H[-]	Example 74
75		2-Amino-5-[3-((R)-amino-cyclopropyl-methyl)-6-chloro-2-fluoro-benzoyl]-benzonitrile	-		m/z: 342 [M-H]-	Prepared according to Example 72 from Intermediate 6
76		(4-Amino-3-chloro-phenyl)-[3-((R)-amino-cyclopropyl-methyl)-6-chloro-2-fluoro-phenyl]-methanone	-		m/z: 351 [M-H]-	Prepared according to Example 74 from Intermediate 6. Final step as per Example 77, step 3.
77		[3-((R)-Amino-cyclopropyl-methyl)-6-chloro-2-fluoro-phenyl]-(4-amino-3-methyl-phenyl)-methanone	-		m/z: 331 [M-H]-	Example 77.
78		(4-Amino-3-chloro-phenyl)-[3-((R)-(1-amino-(2,2,3,3,3-deutero)propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenyl]-methanone	-		m/z: 344 [M-H]-	Prepared according to Example 74 except deuterated ethyl Grignard used to make equivalent of Intermediate 2

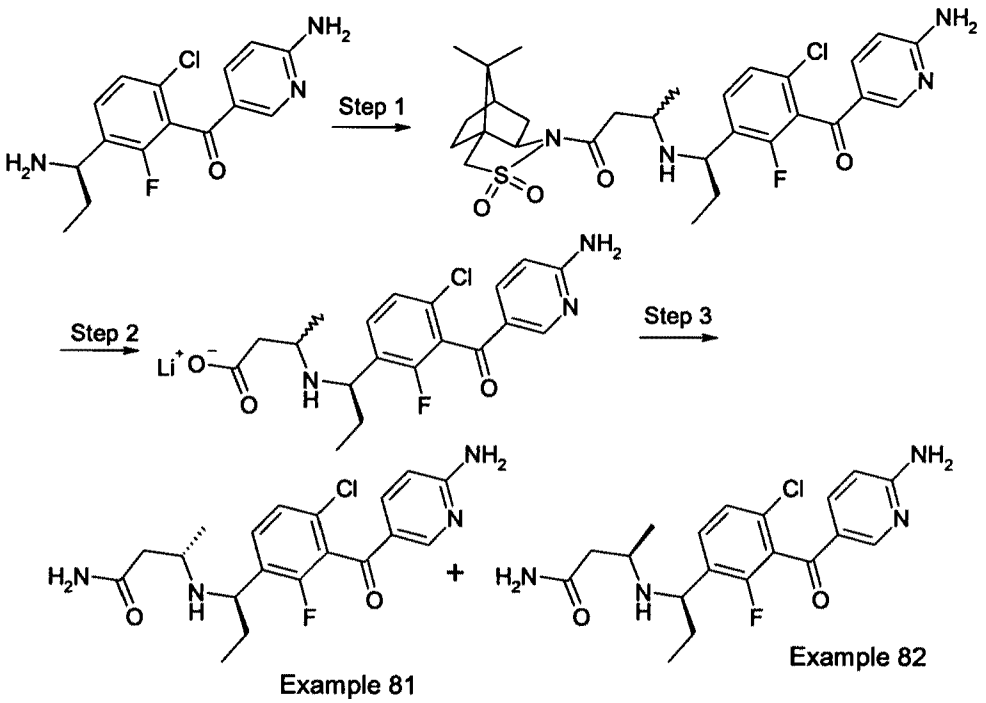
79		4-Amino-3-methyl-phenyl)-[3-((R)-(1-amino-(2,2,3,3,3-deutero)propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenyl]-methanone	-		m/z: 326	Prepared according to Example 77 except deuterated ethyl Grignard used to make equivalent of Intermediate 2
80		3-[3-((R)-1-Amino-propyl)-2-fluoro-6-methoxy-benzoyl]-benzonitrile	-		m/z: 296 $[M-NH_2]^+$	Example 80

B. Preparation of Compounds of formula (0) in which R^2 is a group X-R^8

This section mainly describes the preparation of compounds of the formula (0) wherein R^2 is X-R^8 from the compounds of the formula (0) in which R^2 is hydrogen.

Example 81

(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]-amino}butanamide

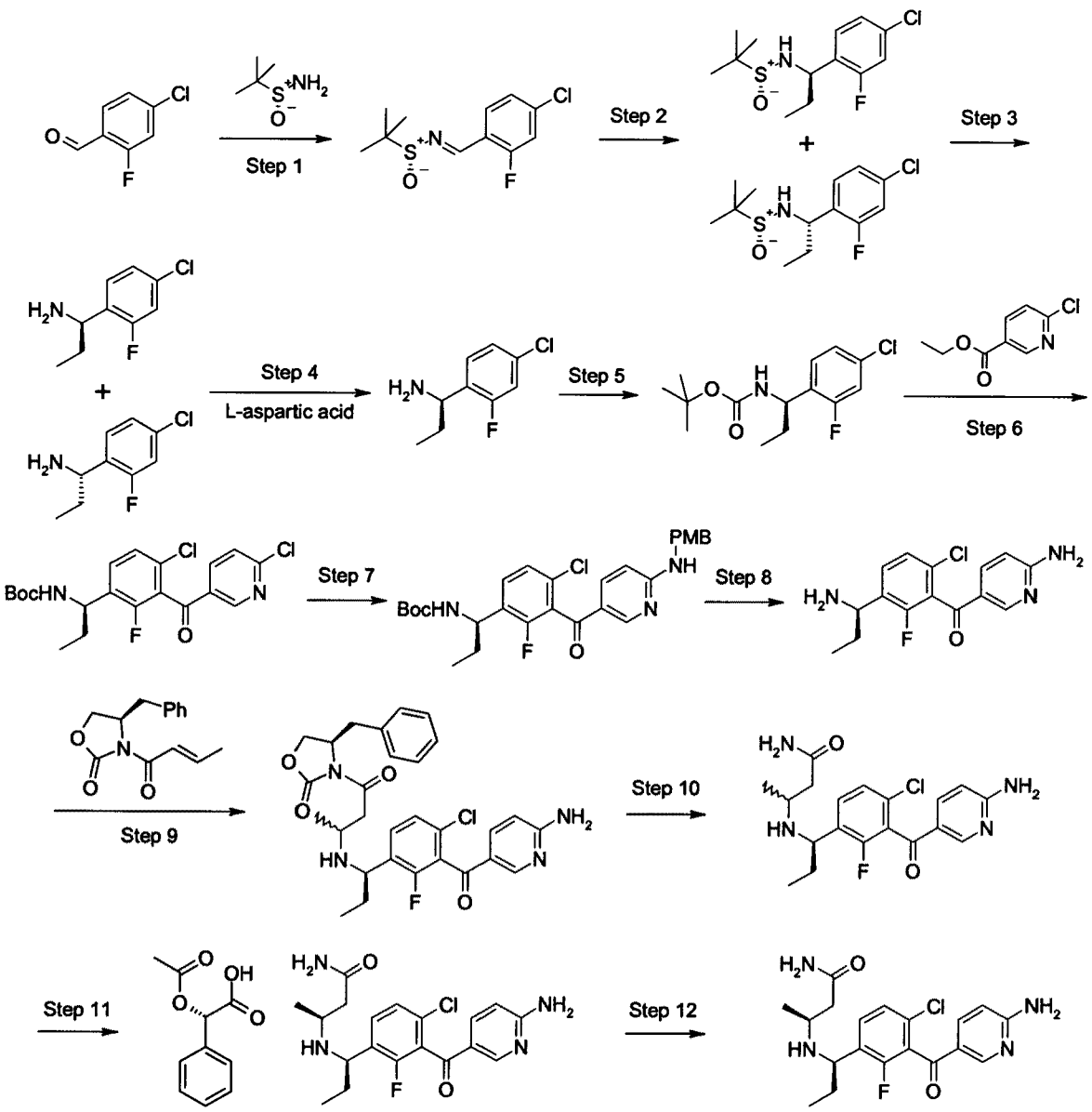


Step 1 The benzylamine hydrochloride compound of Example 1 (300 mg, 0.87 mmol) was partitioned between DCM (15 mL) and water (15 mL) with enough NaOH (5M) added to bring the pH to ~12. Organic layer was isolated by phase separator and concentrated. The residue was dissolved in THF (1 mL) and lithium perchlorate (130 mg, 1.09 mmol, 1.4 eq.) and the (N-crotonyl)-(2R)-bornane-10,2-sultam (296 mg, 1.05 mmol, 1.2 eq.) were added. The reaction was stirred at room temperature for 3 days. Partitioned between EtOAc (30 mL) and water (20 mL) and the organic phase washed with brine (10 mL) before it was dried (MgSO4), filtered and concentrated to give crude product (507 mg) which was used directly in the next reaction. [MH]+ 591

Step 2 The residue from step 1 (507 mg) was dissolved in THF (4 mL) before addition of LiOH (72 mg) dissolved in water (1mL). Reaction stirred for 4h. Concentrated to dryness and then used directly in next step. [MH]+ 394

Step 3 To a solution of 3-{(R)-1-[3-(6-amino-pyridine-3-carbonyl)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propylamino}-butyric acid lithium salt (570 mg) in DMF (7 mL) was added ammonium chloride (233 mg, 4.3 mmol), DIPEA (1.05 mL, 6 mmol) and then HATU (491 mg, 2.07 mmol) and the reaction stirred for 3 h. The mixture was partitioned between EtOAc (20 mL) and water (15 mL). The aqueous phase was extracted with further EtOAc (20 mL). The combined organic phase was washed with water (20 mL) and brine (10 mL) before it was dried (MgSO4), filtered and concentrated. Purified by SCX, washing with MeOH and eluting with about 0.2M NH3 in MeOH and concentrated. The (semi-)preparative stereoselective chromatography was carried out using a pre-packed Chiralpak AD-H column (250 mm × 20 mm I.D., d_p = 5 µm), produced by Chiral Technologies Europe (Illkirch, France). Mobile phase elution was made isocratically using *n*-heptane / 2-propanol / Diethylamine (80/20/0.2 v/v) at a flow of 19 ml/min. The main diastereoisomer was dissolved in DCM and then 1.1 eq. 2M HCl in ether was added to form the mono-hydrochloride salt. The solid was filtered off to give the title compound (36 mg) [M+H]+ 393 for ^{35}Cl. Further title compound (13 mg) was isolated by flushing the sinter with MeOH, concentrating and drying in a vacuum oven.

Example 81 – Alternative Synthesis



Step 1 - To a mixture of 4-chloro-2-fluorobenzaldehyde (1340 g, 8.45 moles, 1.0 eq), dichloromethane (7.0 L) and (R)-(+)-2-methyl-2-propanesulfinamide (1073 g, 8.87 moles, 1.05 eq) was added Cs_2CO_3 (3028 g, 9.29 mol, 1.1 eq) and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature, after which time NMR confirmed the reaction to be complete. The reaction mixture was then filtered through a Celite pad and the solids retained by the filter were washed several times with dichloromethane before concentrating the combined dichloromethane filtrates and azeotroping with toluene (2 × 1.5 L) to remove residual water. The product was further dried under high vacuum at 35 °C to give Intermediate 1 as a yellow solid (2.2 kg).

Step 2 - Three runs were carried out in parallel and combined in the work-up. Intermediate 1 (733 g, 2.8 mol, 1.0 eq) was dissolved in THF (13.8 L) and placed under nitrogen and the solution was cooled to below -70 °C (CO_2/acetone bath) before adding ethylmagnesium bromide (3.0M in Et_2O, 1.6 L, 4.8 mol, 1.7 eq) in 100 ml portions, keeping the internal temperature below -70 °C, over a period of approximately two hours. The reaction mixture was then stirred at -78°C for one hour, quenched by the dropwise addition of sat NH_4Cl (3L) and stirred overnight. The organic layer was then removed, the aqueous layer was re-extracted with EtOAc (3 × 2 L), and the organic extracts were combined and washed with saturated brine (2L). The combined organics from three runs were combined and evaporated to dryness to give (R)-(+)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-propyl]-amide as a pale yellow solid (2491.0 g, 101.6%).

Step 3 - Two runs were put on in parallel and combined in the workup. (R)-(+)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-propyl]-amide (1245.5 g, 4.27 mol, 1.0 eq) from Step 2 was dissolved in methanol (5.5 L) and placed under nitrogen before adding 4 M HCl in 1,4-dioxane (1.3 L, 5.2 mol, 1.22 eq) over approximately 20 minutes and allowing the reaction mixture to return to room temperature over one hour. The combined reaction mixtures from two runs were combined and the solvent was evaporated to give a semi-solid (2881 g) which was dried overnight under high vacuum to give a pale yellow solid (2520.1 g). The solid was split into two equal portions and to each was added petrol (40-60) (2.2 L) and diethyl ether (2.2 L). The suspended solids in each case were stirred for one hour, then isolated by filtration, washed with petrol (700 ml) and air dried (1909.7 g). The solids were then stirred with 2M NaOH (7 L), the resulting mixture was extracted with ethyl acetate (2 × 2.75 L) and the combined organic extracts were washed with saturated brine (2 L) and then were evaporated to give 1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-propylamine as a yellow oil (1493g).

Step 4 - Three runs were carried out in parallel and combined in the work-up. A mixture of 1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-propylamine (497.6 g, 2.65 mol, 1.0 eq) from Step 3, ethanol and water (3.1 L ethanol/1.3 L water) and L-aspartic acid (353 g, 2.65 mol, 1.0 eq) was heated to 72 °C (oil bath) for 1 hour and then allowed to cool to room temperature. The resulting precipitate was filtered off, washed with ethanol (2 L) and air dried to give a white solid (4381.6 g – contains solvent, dry weight estimated by ^1H NMR at 2674.2 g), which was split into four. To each of the four portions was added a mixture of ethanol and water (11.9 L EtOH, 4.9 L H_2O) and the resulting mixture was then stirred at room temperature overnight before isolating the solid by filtration, washing with ethanol, and drying the solid in a vacuum oven overnight at 40 °C, to give (R)-1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-propylamine as the aspartate salt, a white solid (1409.2 g). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6):

7.56 (1H, t), 7.34 (1H, dd), 7.29 (1H, dd), 4.03 (1H, t), 3.68 (1H, dd), 2.67 (1H, dd), 2.38 (1H, dd), 1.69-1.49 (2H, m), 0.80 (3H, t).

Step 5 - To (R)-1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-propylamine aspartate salt (1409.2 g, 4.39 mol, 1.0 eq) in THF (7.0 L) was added 2 M NaOH (3.5 L, 7.03 mol, 1.6 eq), and the mixture was stirred at room temperature for one hour before adding sat brine (1.8 L) to the mixture. The organic layer was removed, the aqueous layer was re-extracted with THF (2.2 L) and the organic extracts were combined before adding 2 M NaOH (3.5 L, 7.03 mol, 1.6 eq), then Boc_2O (1150.6 g, 5.27 mol, 1.2 eq) in THF (1.3 L). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight, the organic layer was removed and the aqueous layer was re-extracted with EtOAc (3 L). The organic extracts were combined, washed with sat brine (2.0 L), then evaporated to dryness at 40 °C to give crude product as a white solid which was dried a vacuum oven at room temperature (1393 g).

A mixture of the crude product (1393 g), IPA (6.0 L) and water (1.2 L)was heated to 50 °C (oil bath) for 1 hour and then allowed to cool to room temperature with stirring overnight. Water (4.8 litres in two batches) was added to the mixture and the precipitate that formed was filtered off and washed with IPA/water (1:1, 2.4 L in total) to give Intermediate 2 as a white solid.

Step 6 - To a stirred solution of Intermediate 2 (174.8 g, 0.607 mol) in THF (3.5 L) at -78 °C under a nitrogen atmosphere was added *n*-butyllithium solution (2.76 M in hexanes, 554 mL, 1.519 mol) dropwise over 210 min, the temperature being kept at <-70 °C). The solution was stirred at -78 °C for 40 min and then ethyl 6-chloropyridine-3-carboxylate (124 g, 0.668 mol) was added dropwise as a solution in THF (120 mL). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 10 min, and then quenched by the addition of water (1 L) at -78 °C. The mixture was allowed to warm up to room temperature and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 800 mL) and the combined organic phases were washed with brine (800 mL) and concentrated under vacuum at 40 °C to give 254.4 g of crude material as a brown oil. The crude material was dissolved in heptane (1 L) and toluene (300 mL) and the mixture was heated, block temp 130 °C, hot filtered to clarify using a GFA paper. The solution was then cooled slowly to room temperature overnight with stirring. The solid formed was filtered under vacuum and the cake washed with ~ 200 mL of heptane, to give 207 g of *tert*-butyl N-[(1R)-1-[4-chloro-3-(6-chloropyridine-3-carbonyl)-2-fluorophenyl]propyl]-carbamate as a yellow solid (80% yield).

Step 7 - To a solution of *tert*-butyl N-[(1R)-1-[4-chloro-3-(6-chloropyridine-3-carbonyl)-2-fluorophenyl]propyl]-carbamate (82.8 g, 194 mmol) from Step 6 in DMSO (5 vol) was added 4-methoxybenzylamine (53.1 g, 2 equi Vol). The mixture was heated to 50 °C (external temp) overnight then allowed to cool. The mixture was diluted with EtOAc (30 vol) and washed with 5%

citric acid (5 vol), water (5 vol) and brine (5 vol) and concentrated to furnish *tert*-butyl N-[(1R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(6-{[(4-methoxyphenyl)methyl]amino}pyridine-3-carbonyl)phenyl]propyl]carbamate as a brown oil, 109 g. m/z: 528.

Step 8 - To a solution of the *tert*-butyl N-[(1R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(6-{[(4-methoxyphenyl)methyl]-amino}pyridine-3-carbonyl)phenyl]propyl]carbamate (109 g) in dichloromethane (2 vol) was carefully added trifluoroacetic acid (1 vol) at room temperature. The dichloromethane was removed under vacuum, additional trifluoroacetic acid (2 vol) was added and the mixture was stirred for 10 minutes before increasing the temperature to 70 °C and stirring overnight. The mixture was allowed to cool then poured slowly into a stirred mix of TBME (15 vol) and water (15 vol). The phases were separated and the remaining emulsion was filtered through GFA paper. The TBME layer was extracted into 2M HCl (2 x 3 vol) and the combined acidic extracts were basified (~pH 12) and extracted with TBME (5 x 5 vol). The combined organic liquors were dried (Na_2SO_4) and concentrated to produce an oil/foam. The material was triturated with EtOAc to give 5-{3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorobenzoyl}pyridin-2-amine as a fine yellow powder 53.5 g, 84%. (Data for this compound are in Example 1).

Step 9 - To a solution of (4R)-4-benzyl-3-(but-2-enoyl)-1,3-oxazolidin-2-one (105 g, 427 mmol) in THF (821 mL) at 15 °C was added lithium perchlorate (56.8 g, 534 mmol) (water bath was removed after the initial exotherm). The mixture was stirred at room temperature of 1 hour before the 5-{3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorobenzoyl}pyridin-2-amine (82.1 g, 267 mmol) from Step 8 was added and the mixture was stirred at room temperature. After 3 days the mixture was concentrated, diluted with EtOAc (15 Vol), washed with 4:1 H_2O:brine (15V, x1), 1:9 brine : 5% AcOH solution (15V, x2), saturated $NaHCO_3$ solution (15V, x1; after neutralisation 3V of brine was also added to aid separation), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was taken into EtOAc (5 Vol) and TBME (15 Vol) then 4M HCl in 1,4-dioxane (133 mL, 534 mmol) was added forming the HCl salt as a pale yellow precipitate. The solid was collected by filtration, washing with TBME then with petrol. The solid material was dried at 40 °C under vacuum providing 167.3 g (100.2%) in a ratio of 7.02 : 1 in favour of the desired (4R)-3-[(3S)-3-{[(1R)-1-[3-(6-aminopyridine-3-carbonyl)-4-chloro-2-fluorophenyl]propyl]amino}butanoyl]-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-one hydrochloride diastereomer. m/z: 553.

Step 10 - The process was carried out in two parallel reactions: ammonia gas was bubbled through a rapidly stirred suspension of (4R)-3-[3-{[(1R)-1-[3-(6-aminopyridine-3-carbonyl)-4-chloro-2-fluorophenyl]propyl]amino}butanoyl]-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-one hydrochloride (189 g, 302 mmol) in 2-propanol (2840 mL) at 15 °C for 1 hour; then the reaction was allowed to stir at room

temperature. The re-saturation of the solution with ammonia at 15 °C was repeated after 7 hours and the mixture was allowed to stir at room temperature overnight. This process was repeated over an additional 2 days before the starting material was fully consumed. The reaction was concentrated and the residue was taken into EtOAc (10 Vol) and washed with 1:1 brine:water (8 Vol). The desired product was extracted into 1M HCl solution (7.5 Vol) and water (2.5 Vol), the EtOAc was discarded, the aqueous solution was made basic (pH ~11) by the careful addition of 50% NaOH solution and the product was extracted into EtOAc (8V, x2). The combined organic extracts were washed with brine (2.5 Vol), dried (Na_2SO_4) and filtered and concentrated providing 247 g (combined) LCMS UV: 89.2% pure and a diastereomer ratio of 88.4 : 11.6 in favour of the desired (3S)-3-{[(1R)-1-[3-(6-aminopyridine-3-carbonyl)-4-chloro-2-fluorophenyl]propyl]amino}-butanamide diastereomer. m/z: 393.

Step 11 - To a stirred solution of 3-{[(1R)-1-[3-(6-aminopyridine-3-carbonyl)-4-chloro-2-fluorophenyl]propyl]-amino}butanamide (237 g, 603 mmol) in EtOH (1900 mL) at 78 °C was added (+)-O-acetyl-L-mandelic acid (117 g, 603 mmol). The mixture was kept at 78 °C for 10 minutes then allowed to cool to room temperature (with stirring) providing a precipitate. After stirring overnight the solid was collected by filtration, washed with EtOH (1.25 Vol), then Et_2O (1.7 Vol) and dried at 40 °C under vacuum providing (3S)-3-{[(1R)-1-[3-(6-aminopyridine-3-carbonyl)-4-chloro-2-fluorophenyl]propyl]-amino}butanamide (+)-O-acetyl-L-mandelic acid salt (206 g) diastereomer ratio of 97.5 : 2.5 in favour of the desired diastereomer. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.15 (1H, d), 7.78 (1H, dd), 7.64 (1H, t), 7.52-7.37 (6H, m), 7.31 (3H, d), 6.79 (1H, s), 6.54 (1H, d), 5.83-5.73 (1H, m), 4.01 (1H, t), 2.87-2.69 (1H, m), 2.62-2.52 (1H, m), 2.22-2.01 (2H, m), 2.12 (3H, s), 1.81-1.66 (1H, m), 1.66-1.50 (1H, m), 0.95 (3H, d), 0.78 (3H, t).

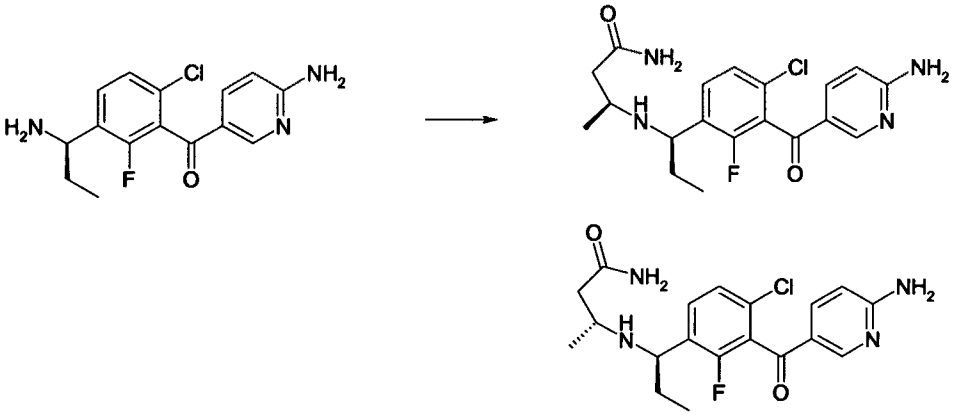
Step 12 - At room temperature (3S)-3-{[(1R)-1-[3-(6-aminopyridine-3-carbonyl)-4-chloro-2-fluorophenyl]-propyl]amino}butanamide (+)-O-acetyl-L-mandelic acid salt (94 g, 160 mmol) was suspended in EtOAc (752 mL) and sat $NaHCO_3$ (752 mL) was added with rapid stirring. The mixture was stirred for 1 hour, the phases were separated and the aqueous layer was further extracted into EtOAc (3x5 Vol). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to approximately 6 volumes. In a cool bath (10 °C) water (113 mL) was added followed by the slow addition of HCl in water (2.030 M, 78.9 mL, 160 mmol). The phases were separated and the EtOAc layer was extracted into water (½ Vol). The combined aqueous extracts were placed on a rotary evaporator at 22 °C and the pressure was gradually reduced to 25 mbar for 1 hour to remove the majority of dissolved EtOAc. The solution was freeze-dried and subsequently ground to a pale-yellow powder.

A second batch (82 g) of (3S)-3-{[(1R)-1-[3-(6-aminopyridine-3-carbonyl)-4-chloro-2-fluorophenyl]propyl]amino}butanamide (+)-O-acetyl-L-mandelic acid salt was treated in the same manner and both batches were combined to give 151 g of (3S)-3-{[(1R)-1-[3-(6-aminopyridine-3-carbonyl)-4-chloro-2-fluorophenyl]propyl]amino}butanamide hydrochloride.

From step 10, 378 g (0.604 mol) of (4R)-3-[3-{[(1R)-1-[3-(6-aminopyridine-3-carbonyl)-4-chloro-2-fluorophenyl]propyl]amino}butanoyl]-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-one hydrochloride provided 151.1 g of (3S)-3-{[(1R)-1-[3-(6-aminopyridine-3-carbonyl)-4-chloro-2-fluorophenyl]propyl]amino}-butanamide hydrochloride (58%).

(3S)-3-{[(1R)-1-[3-(6-aminopyridine-3-carbonyl)-4-chloro-2-fluorophenyl]propyl]amino}butanamide hydrochloride (120 g, 280 mmol) was converted to the free-base by partition between EtOAc and saturated $NaHCO_3$ solution and stirring for 10 minutes. The phases were separated and the aqueous layer was extracted into EtOAc (x1). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The free-base was dissolved in acetonitrile (3.5 Vol) at 100 °C (external temperature), then left to cool to room temperature. After stirring overnight the solid was collected by filtration and dried providing (3S)-3-{[(1R)-1-[3-(6-aminopyridine-3-carbonyl)-4-chloro-2-fluorophenyl]propyl]amino}butanamide as a white crystalline solid, 91.7 g, 84%. m/z: 393. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.14 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 7.61 (1H, t), 7.44 (1H, d), 7.37-7.16 (3H, m), 6.73 (1H, s), 6.54 (1H, dd), 4.00-3.87 (1H, m), 2.77-2.63 (1H, m), 2.33-2.23 (1H, m), 2.09 (1H, dd), 2.04 (1H, dd), 1.76-1.61 (1H, m), 1.61-1.46 (1H, m), 0.92 (3H, d), 0.79 (3H, t).

Example 82



To a solution of Example 1 free base (176mg, 0.57 mmol) and acetoacetamide (58 mg, 0.57 mmol) in DCE (5 ml), was added glacial acetic acid (0.04 ml, 0.5 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (164 mg, 0.5 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours, then diluted with DCM and washed with sat. sodium hydrogen carbonate.The organic fraction was dried

over sodium sulphate, filtered and concentrated. The diastereoisomers were separated by preparative HPLC to give the the (*R,R*) product (23 mg) (Example 82) and the (*S,R*) isomer (Example 81) in free base form. Each free base was then treated with sufficient hydrochloric acid to form the di-hydrochloride salt.

Example 87

(3R)-N-(2-Aminoethyl)-3-{[(1R)-1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)propyl]-amino}butanamide

To (2-{(S)-3-[(R)-1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluoro-phenyl)-propylamino]-butyrylamino}-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (13mg, 0.025mmol) residue was added hydrogen chloride in ethyl acetate (2N, 2ml). The mixture was stood at room temperature for 20 minutes, diethyl ether was added to precipitate solids. These were isolated by filtration and dried in a vacuum oven to furnish the desired material as a white solid

Example 113

3-{[(1R)-1-{4-Chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]amino}-3-methylbutanamide

Step 1 Example 2 (0.582 g, 1.66 mmol) converted to the free-base by partition between DCM, 1M NaOH solution and brine the phases were separated and the aqueous layer was extracted into DCM (x2). Combined organic extracts were dried (Na2SO4), filtered and concentrated. A mixture of the residue and 3,3-dimethylacrylic acid (0.166 g, 1.66 mmol) in pyridine (0.83 mL), under nitrogen was stirred at 130 °C for 4 days before it was concentrated. Preparative HPLC gave 3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]amino}-3-methylbutanoic acid, 0.023 g, 3%. MS: [M+H]+ 393.

Step 2 To a stirred solution of 3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}-propyl]amino}-3-methylbutanoic acid (0.023 g, 0.0585 mmol), iPr2NEt (0.0714 mL, 0.41 mmol) and ammonium chloride (0.0157 g, 0.293 mmol) in DMF (0.351 mL) at 0 °C was added HATU (0.0334 g, 0.0878 mmol). The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hour. The mixture was poured into EtOAc and washed with water (x3). The organic extract was dried (Na_2SO4), filtered and concentrated. The material was converted to the HCl salt and triturated with EtOAc providing 3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]amino}-3-methylbutanamide, 0.013 g, 52%.

Example 131 and Example 132

1-[(1R)-1-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}-propyl]-amino}ethyl]-cyclopropane-1-carboxamide (Example 131) and 1-[(1S)-1-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]amino}ethyl]cyclopropane-1-carboxamide (Example 132)

Step 1 A stirred suspension of tert-butyl acetoacetate (2.1 mL, 12.6 mmol), 1,2-dibromoethane (1.14 mL, 13.3 mmol) and potassium carbonate (3.49 g, 25.3 mmol) in acetone (50.6 mL) was heated to 55 °C over a weekend. Upon cooling the mixture was diluted with Et2O and washed with water (x2). The organic phase was dried (Na2SO4), filtered and concentrated. Biotage column (40+M) eluting with a gradient of 0% Et2O / petrol to 20% Et2O / petrol gave tert-butyl 1-acetylcyclopropane-1-carboxylate, 0.78 g, 29%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2.46 (3H, s), 1.51 (9H, s), 1.43-1.38 (4H, m).

Step 2 Example 2 (0.325 g, 1.08 mmol) converted to the free-base by partition between DCM, 1M NaOH solution and brine the phases were separated and the aqueous layer was extracted into DCM (x2). Combined organic extracts were dried (Na2SO4), filtered and concentrated. A mixture of the residue, tert-butyl 1-acetylcyclopropane-1-carboxylate (0.199 g, 1.08 mmol) in acetic acid (0.0927 mL) and 1,2-dichloroethane (5.4 mL) was stirred at room temperature for 20 minutes before sodium triacetoxyborohydride (0.572 g, 2.7 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight. Saturated NaHCO3 solution was added the phases were separated and the aqueous phase was extracted into DCM (x2). Combined organic extracts were dried (Na2SO4), filtered and concentrated. Biotage column (25+M) eluting with a gradient of 10% EtOAc / petrol to 60% EtOAc gave tert-butyl 1-(1-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]amino}ethyl)cyclopropane-1-carboxylate, 0.234 g, 47%. MS: [M+H]+ 461.2.

Step 3 A solution of tert-butyl 1-(1-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}-propyl]amino}ethyl)cyclopropane-1-carboxylate (0.234 g, 0.508 mmol) in TFA (0.711 mL) and DCM (3.55 mL) was stirred at room temperature for 3 hours, then left to stand at 5 °C over a weekend before the mixture was concentrated providing 1-(1-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]amino}ethyl)-cyclopropane-1-carboxylic acid, 0.17 g, 83%. MS: [M-NH2]+ 391.

Step 4 1-[(1R)-1-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}-propyl]-amino}ethyl]-cyclopropane-1-carboxamide (Example 131) and 1-[(1S)-1-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]amino}ethyl]cyclopropane-1-carboxamide (Example 132) were prepared from 1-(1-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}-propyl]amino}ethyl)cyclopropane-1-carboxylic acid according to Example 81, Step 3.

Example 138

(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(5-aminopyrazin-2-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]-amino}butanamide

Prepared according to Example 82 using Example 3. The (semi-) preparative stereoselective chromatography was carried out using a pre-packed Chiralpak AD-H column (250 mm × 20 mm I.D., d_p = 5 µm), produced by Chiral Technologies Europe (Illkirch, France). Mobile phase elution was made isocratically using *n*-hepane / 2-propanol (80/20 v/v) at a flow of 19 ml/min.

Example 144

4-({3-[(1R)-1-{[(2S)-1-Carbamoylpropan-2-yl]amino}propyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-benzoic acid

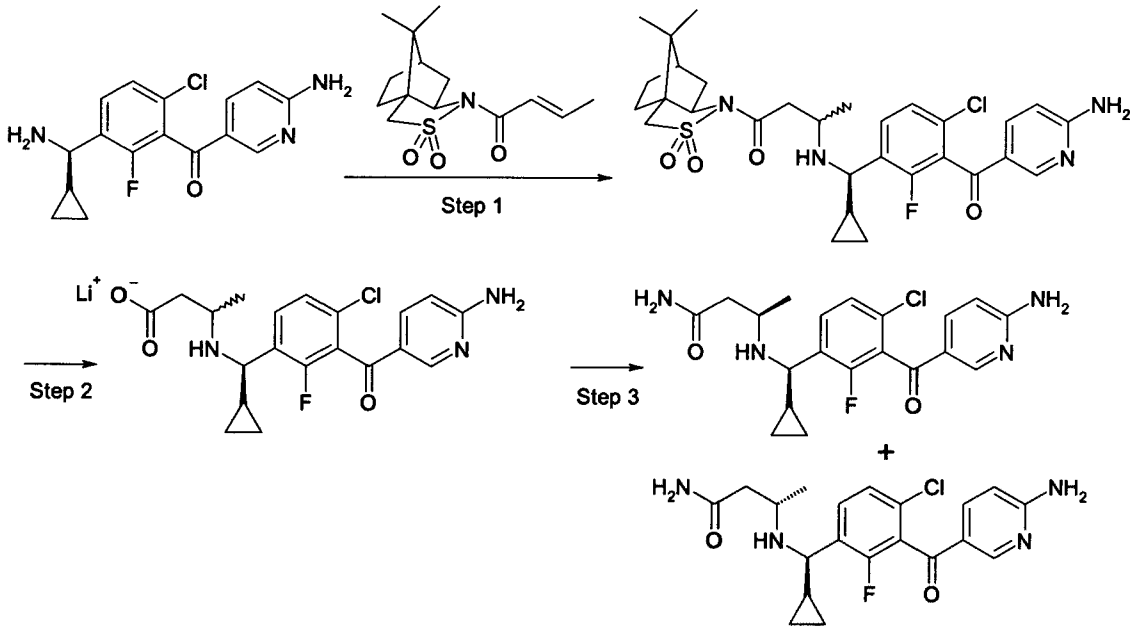
To (3S)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-3-[(4-cyanophenyl)carbonyl]-2-fluorophenyl}propyl]amino}-butanamide (compound of Example 91) (0.024g, 0.06mmol) added EtOAc (0.1ml) and 6M HCl (0.1ml)stirred at ambient 48hours, evaporated down, residue dissolved in DMSO (0.1ml) treated with K2CO3 (spatula end) stirred ambient for 16 hours , some primary amide product visible, further DMSO (0.1ml) and 2M NaOH (0.2ml) added stirred ambient 16 hours to give predominantly the acid. Reaction products purified by Prep HPLC to give 4-({3-[(1R)-1-{[(2S)-1-carbamoylpropan-2-yl]amino}propyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-benzoic acid (0.09g).

Example 146

4-({3-[(1R)-1-{[(2S)-1-Carbamoylpropan-2-yl]amino}propyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-benzamide

To (3S)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-3-[(4-cyanophenyl)carbonyl]-2-fluorophenyl}propyl]amino}-butanamide (compound of Example 91) (0.016g, 0.04 mmol) added DMSO (1ml) treated with K_2CO_3 (0.027g, 0.2 mmol) stirred ambient for 2 hours, further K_2CO_3 (0.027g, 0.2 mmol) added left stirring ambient for 16 hours. Reaction purified by Prep HPLC to give 4-({3-[(1R)-1-{[(2S)-1-carbamoylpropan-2-yl]amino}propyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-benzamide (1 mg).

Example 154



Step 1 Example 47 (5-({3-[(R)-amino(cyclopropyl)methyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)pyridin-2-amine) hydrochloride was partitioned between ethyl acetate and sodium bicarbonate solution. The organic liquors were taken, dried ($MgSO_4$) and concentrated to furnish the free base as an oil (3.82g, 12mmol). To this oil was added tetrahydrofuran (20ml), (N-crotonyl)-(2R)-bornane-10,2-sultam (4.1g, 14.4mmol) and lithium perchlorate (1.78g, 16.8mmol). The mixture was stirred at room temperature for 36 hours. Additional sultam (0.2g) and lithium perchlorate (90mg) were added and the reaction was stirred at room temperature for a further 3 days. Ethyl acetate was then added and the mixture was washed with water and brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The desired product was obtained as a foam (7.2g). [M+H] 603

Step 2 The product from Step 1 (7.2g, 12mmol) was dissolved in a tetrahydrofuran/ water mixture (4:1, 200ml) and lithium hydroxide (0.76g, 18mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 48 hours before the mixture was concentrated to dryness. The crude lithium salt was used without further purification. {M+H] 406

Step 3 To the crude product from Step 2 (theory 12mmol) dissolved in N,N-dimethylformamide (140ml) and cooled to 0°C was added ethyldiisopropylamine (25ml, 144mmol), ammonium chloride (3.19g, 60mmol) and *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU, 6.81g, 18mmol). The mixture was stirred at this temperature for 1 hour before warming to room temperature. Due to incomplete reaction, additional reagents were added (5%) and the mixture was stirred until no further change observed by LCMS. Water was then added and the mixture was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic liquors were

washed with water and brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. Further product was obtained by re-extracting the aqueous fractions. The crude material was purified first on silica eluting with 0-20% methanol/ ethyl acetate furnishing the diastereoisomeric mixture of products (3.61g). This mixture was separated by chiral preparative chromatography using a pre-packed Chiralpak AD-H column (250 mm × 20 mm I.D., d_p = 5 µm), produced by Chiral Technologies Europe (Illkirch, France). Mobile phase elution was made isocratically using *n*-heptane / 2-propanol (80/20 v/v) at a flow of 19 ml/min furnishing 1.7g of the S,R-diasteroisomer (Example 154)

Example 162

3-{[(1R)-1-{4-Chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]amino}propanamide

(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propan-1-amine (0.1g, 0.34 mmol) and 3-bromopropionamide (0.052g, 0.34 mmol) heated in a microwave tube at 120°C,150W for 30minutes. Reaction purified by Prep HPLC using Basic OA3 system, followed by silica column (Biotage SP4) eluting 0-10 % MeOH in EtOAc to give 3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]amino}propanamide (0.001g).

Example 163

2-{[(1R)-1-{4-Chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]amino}ethan-1-ol

To (3-{(R)-1-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethylamino]-propyl}-6-chloro-2-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl-methanone (0.176g, 0.39 mmol) in THF (3ml) at 0°C added TBAF [1M] (90.43 ml, 0.43 mmol) dropwise stirred at 0°C for 1hour, diluted with water, THF evaporated off and reaction mixture extracted with DCM. The organic phase was separated and dried (Na_2SO4), filtered and concentrated, purified by Prep HPLC to give 2-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]amino}ethan-1-ol (0.129g).

Example 164

2-{[(1R)-1-{4-Chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]amino}-acetamide

Example 2 hydrochloride (110 mg, 0.55 mmol) was partitioned between DCM (15 mL) and water (15 mL) with enough NaOH (5M) added to bring the pH to ~12. Organic layer was isolated by phase separator and concentrated. The residue was dissolved in DCE (2 mL) and bromoacetamide (83 mg, 0.60 mmol, 1.1 eq.) was added. The reaction mixture was heated in the microwave at 100 degC for 3 h. Partitioned between DCM (10 mL) and water (10 mL) and the organic phase washed with brine (10 mL) before it was dried (MgSO4), filtered and concentrated to give crude material (~ 174 mg). The crude was purified by preparative LC-MS, followed by

trituration with Et_2O to give 2-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]amino}-acetamide (2.0 mg, 1% yield).

Example 167

3-{[(1R)-1-(3-Benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)propyl]amino}-propanamide

To (1R)-1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)propan-1-amine (0.1g, 0.34 mmol) in a microwave tube was added ethanol (0.4ml) water (0.4 ml), acrylamide (0.025g, 0.35mmol) and $MnCl_2$ (0.056g, 0.28 mmol) heated 100°C, 200W for a total of 1 hour. The reaction was diluted with MeOH and filtered and filtrate evaporated then purified by Prep HPLC to give 3-{[(1R)-1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)propyl]amino}-propanamide (0.047g).

Example 168

1-({[(1R)-1-{4-Chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]amino}methyl)-cyclopropane-1-carboxamide

Step 1 A stirred suspension of tert-butyl ethyl malonate (2.01 mL, 10.6 mmol), 1,2-dibromoethane (1.01 mL, 11.7 mmol), potassium carbonate (3.67 g, 26.6 mmol) and 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate (0.198 mL, 1.06 mmol) in DMF (26.6 mL) was heated to 55 °C for 20 hours. Upon cooling the mixture was filtered and the solid residue was washed with Et_2O. The mixture was diluted with Et_2O and washed with water (x2). The organic phase was dried (Na2SO4), filtered and concentrated giving 1-tert-butyl 1-ethyl cyclopropane-1,1-dicarboxylate which was used without further purification, 2.24 g.

Step 2 To a stirred solution of 1-tert-butyl 1-ethyl cyclopropane-1,1-dicarboxylate (0.5 g, 2.33 mmol) in THF (11.7 mL) at -78 °C was added lithium tri-tert-butoxyaluminum hydride solution (11.7 mL, 11.7 mmol) dropwise. The mixture was warmed to room temperature and stirred overnight before it was quenched at 0 °C by the addition of a saturated solution of potassium sodium tartrate. EtOAc was added the phases were separated and the aqueous phase was extracted into EtOAc (x2). Combined organic extracts were dried (Na2SO4), filtered and concentrated providing tert-butyl 1-(hydroxymethyl)-cyclopropane-1-carboxylate which was used without further purification, 0.438 g.

Step 3 To a stirred suspension of tert-butyl 1-(hydroxymethyl)cyclopropane-1-carboxylate (0.16 g, 0.929 mmol) and sodium hydrogen carbonate (0.312 g, 3.72 mmol) in DCM (5.57 mL) at room temperature was added Dess-Martin periodinane (0.788 g, 1.86 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 1 hour before it was quenched by the addition of a 1:1 mixture of saturated $NaHCO_3$ solution and saturated $Na_2S_2O_3$ solution. After stirring for an additional 1 hour

the phases were separated and the aqueous phase was extracted into DCM (x2). Combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated giving tert-butyl 1-formylcyclopropane-1-carboxylate which was used without further purification, 0.141 g.

Step 4 Example 2 (0.25 g, 0.83 mmol) was converted to the free-base by partition between DCM, 1M NaOH solution and brine the phases were separated and the aqueous layer was extracted into DCM (x2). Combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. A mixture of the residue, tert-butyl 1-formylcyclopropane-1-carboxylate (0.141 g, 0.83 mmol) in acetic acid (0.0713 mL) and 1,2-dichloroethane (4.15 mL) was stirred at room temperature for 20 minutes before sodium triacetoxyborohydride (0.44 g, 2.08 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight. Saturated $NaHCO_3$ solution was added the phases were separated and the aqueous phase was extracted into DCM (x2). Combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. Biotage column (25+M) eluting with a gradient of 20% EtOAc / petrol to 100% EtOAc gave tert-butyl 1-({[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]amino}methyl)cyclopropane-1-carboxylate, 0.215 g, 58%. MS: [M+H]+ 447.2.

Step 5 1-({[(1R)-1-{4-Chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]amino}methyl)-cyclopropane-1-carboxylic acid was prepared from tert-butyl 1-({[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]-amino}methyl)cyclopropane-1-carboxylate according to Example 131, Step 3, 0.17 g.

Step 6 1-({[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]amino}methyl)-cyclopropane-1-carboxamide was prepared from 1-({[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]amino}methyl)cyclopropane-1-carboxylic acid according to Example 81, Step 3.

Example 172

3-{(R)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-propylamino}-2,2-dimethyl-propionamide

Step 1 To a solution of diisopropylamine (2.94 mL, 20.8 mmol) in THF (20 mL) under nitrogen at 0 °C was added nBuLi (2.5M in hexanes, 8.32 mL, 20.8 mmol, 1 eq.) and the solution stirred at 0 °C for 30 min. The solution was cooled to -78 °C and then a solution of isobutylisobutyrate (3.49 mL, 20.8 mmol) in THF (6 mL) was added dropwise and then the reaction stirred at -78 °C for 1 h. TMS-Cl (3.19 mL, 25 mmol) was then added dropwise and the reaction allowed to warm to room temperature over 3 h. The reaction was quenched with ice-water (20 mL) and EtOAc (20 mL) was added. The organic phase was washed with water (10 mL) and then brine

(10 mL) before it was dried (MgSO4), filtered and concentrated to give (1-isobutoxy-2-methyl-propenyloxy)-trimethyl-silane (3.5g) used crude in the next reaction.

Step 2 To a solution of DMF (2.86 mL, 37 mmol, 8 eq.) in DCM (5 mL) at 0 °C was added $POCl_3$ (0.84 mL, 9.2 mmol, 2 eq.) in DCM (3 mL) under nitrogen and then the reaction stirred for 30 min. (1-isobutoxy-2-methyl-propenyloxy)-trimethyl-silane (1g, 4.62 mmol, 1 eq.) was then added and the reaction stirred for 18 h. The mixture was diluted with DCM (15 mL) and then washed with sodium bicarbonate (2 x 15 mL) and brine (15 mL) before it was dried (MgSO4), filtered and concentrated to give 2,2-dimethyl-3-oxo-propionic acid isobutyl ester (800 mg) - used crude in subsequent reactions

Step 3 Example 2 (379 mg, 1.15 mmol) was partitioned between DCE (8 mL) and water (5 mL) which was basified to pH12 with 5M NaOH. The organic phase was isolated by phase separator and then 2,2-Dimethyl-3-oxo-propionic acid isobutyl ester (396 mg, 2.3 mmol, 2 eq.), $NaBH(OAc)_3$ (487 mg, 2.3 mmol, 2eq.) and AcOH (132 µL, 2.3 mmol, 2 eq.) was added and the reaction stirred for 3 h. Partitioned between DCM (15 mL) and water (10 mL) basified to pH 10 with addition of 5M NaOH. Organic phase was then washed with brine (10 mL) before it was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to give crude 3-{(R)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-propylamino}-2,2-dimethyl-propionic acid isobutyl ester (0.5 g, assume 1.15 mmol for next reaction). Used crude in next reaction. LCMS of reaction mixture before work up - [MH] = 449, 73 %.

Step 4 A mixture of crude 3-{(R)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-propylamino}-2,2-dimethyl-propionic acid isobutyl ester (assumed 1.15 mmol), NaOH (aq., 5M, 230 µL. 1.15 mmol) and THF (3 mL) was stirred at room temperature overnight. Only partial reaction. A further 1 eq. of NaOH was added, stirred for 8 h, and then another 2 eq. NaOH added and stirred overnight. LCMS: [MH]+ 393, 73 %. Concentrated to give crude 3-{(R)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-propylamino}-2,2-dimethyl-propionic acid and used directly in next reaction.

Step 5 To a solution of crude 3-{(R)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-propylamino}-2,2-dimethyl-propionic acid (1.15 mmol) in DMF (7 mL) was added ammonium chloride (315 mg, 5.8 mmol, 5 eq), DIPEA (1.41 mL, 8.1 mmol, 7 eq.) and then HATU (661 mg, 1.74 mmol, 1.5 eq.) and the reaction stirred for 18h. The mixture was partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The aqueous was extracted with further EtOAc (20 mL) and then the combined organic phase wshed with water (3 x 20 mL) and brine (20 mL) before it was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. Purified by prepHPLC, basic conditions, and then

concentrated. Dissolved in DCM and 1.1 eq. 2 M HCl in Et_2O was added. Concentrated and dried in a vacuum oven to give 3-{(R)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-propylamino}-2,2-dimethyl-propionamide (26 mg, 0.06 mmol).

Example 174

(2R)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}-propyl]amino}-2-methylpropanamide HCl (1:1)

To 3-{(R)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-propylamino}-2-methyl-propionic acid ethyl ester (0.22g, 0.54 mmol) in THF: water [4:1] 95ml) added lithium hydroxide (0.032g, 1.35 mmol) stirred at ambient for 48 hours, evaporated to dryness, MS: [M+H] 379. To the crude reaction mixture was added DMF(6ml), ammonium chloride (0.145g, 2.65 mmol), diisopropylethylamine (1.13ml, 6.47 mmol) and HATU (0.309, 0.8 mmol) stirred at ambient for 16 hours. Reaction diluted with water and extracted with EtOAc, The organic phase was separated and dried (Na2SO4), filtered and concentrated, purified by Prep HPLC to give the (R,R) product (0.02g).

Example 179

2-{[1-(3-Benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)-propyl]amino}-2-methylpropan-1-ol

Step 1 Intermediate 11 (1.95g; 7.4 mmol) was dissolved in dry THF (30 ml) under N_2 then cooled to 0°C. To this was added dropwise a solution of 3M ethylmagnesium bromide (2.7 ml; 1.1 equiv.) then allowed to warm to room temperature. Starting material was still present so a further 1 ml of 3M ethylmagnesium bromide solution was added and stirred for 30 minutes. The reaction was treated with brine (30 ml) then extracted with EtOAc (x2). The EtOAc layer was separated, dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated. The crude material was purified by flash column chromatography, with gradient elution from 0 to 50% EtOAc / petroleum ether. Product containing fractions were combined and evaporated to give 760 mg of [6-chloro-2-fluoro-3-(1-hydroxy-propyl)-phenyl]-phenyl-methanone. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.82-7.54 (5H, m), 7.50 (1H, d), 7.44-7.18 (1H, m), 5.48 (1H, d), 4.80-4.70 (1H, m), 1.72-1.54 (2H, m), 0.92-0.81 (3H, m).

Step 2 [6-Chloro-2-fluoro-3-(1-hydroxy-propyl)-phenyl]-phenyl-methanone (760 mg; 2.6 mmol) was dissolved in DCM (20 ml), treated with triphenylphosphine (1.095g; 1.6 equiv.) and carbon tetrabromide (1.275 g; 1.5 equiv.) and stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was evaporated then purified by flash column chromatography eluting with 0 to 20% EtOAc / petroleum ether. Product containing fractions were combined and evaporated to give 650 mg of [3-(1-Bromo-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenyl]-phenyl-methanone as a colourless gum. ^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d6): 7.89-7.69 (4H, m), 7.69-7.54 (3H, m), 5.34 (1H, dd), 2.38-2.12 (2H, m), 0.99 (3H, t).

Step 3 A solution of [3-(1-bromo-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenyl]-phenyl-methanone (50 mg; 0.14 mmol) and 2-methyl-2-aminopropanol (30 µl; 2equiv.) in DMF (1 ml) was stirred at room temperature for 72 hours then partitioned between Et_2O and brine. The Et_2O later was separated, dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated. The crude material was purified by flash column chromatography using gradient elution from 0-10% MeOH / DCM. Product containing fractions were combined, treated with saturated HCl / EtOAc then evaporated. The residue was triturated with Et_2O, the solid collected by filtration, washed with Et_2O and sucked dry to give 55 mg of 2-{[1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)-propyl]amino}-2-methylpropan-1-ol as a white solid.

Example 180

3-{[(1R)-1-{3-[(6-Aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}propanamide

Example 1 (200 mg, 0.58 mmol) was partitioned between DCM (5 mL) and water (3 mL) basified to pH 12 with 5M NaOH. The organic phase was isolated by phase separator and blown down into a microwave vial. Acrylamide (41 mg, 0.58 mmol, 1 eq.) and $MnCl_2.4H_2O$ (57 mg, 0.29 mmol, 0.5 eq.) was heated in ethanol (0.9 mL) and water (0.1 mL) in the microwave at 100 degC for 30 min. Only partial reaction, so further acrylamide and $MnCl_2$ (same amounts) were added and the reaction heated for 30 min at 100 °C. Still not complete so reaction heated as is for another 30 min at 100 °C. The mixture then partitioned between EtOAc (15 mL) and water (10 mL) (plus drop of 5M NaOH) and then the aqueous extracted with further EtOAc (15 mL). Combined organics were washed with water (10 mL) and brine (10 mL) and then dried (MgSO+), filtered and concentrated. Purified by chiral HPLC normal phase, eluting EtOH and heptane. Concentrated and then dissolved in DCM (2 mL) and 1.1 eq. 2M HCl in Et_2O added. Concentrated and dried in a vacuum oven to give 3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}-propanamide (56 mg, 0.15 mmol, 25 %) as an HCl salt and white solid.

Example 183

3-{[(1R)-1-{3-[(5-Aminopyrazin-2-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}propanamide

A suspension of Example 3 (0.15 g, 0.486 mmol), manganese(II) chloride tetrahydrate (0.0721 g, 0.364 mmol) and acrylamide (0.0518 g, 0.729 mmol) in ethanol (0.632 mL) and water (0.158 mL) was heated in the microwave at 100 °C for 2.5 hours. The mixture was filtered and concentrated. The residue was partitioned between EtOAc and water, the phases separated and the organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by preparative

HPLC providing 3-{[(1R)-1-{3-[(5-aminopyrazin-2-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]-amino}propanamide which was converted to the HCl salt, 0.05 g, 25%.

Example 184

1-[1-(3-Benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)-propylamino]-cyclopropanecarboxylic acid amide.HCl

Step 1 A solution of [3-(1-bromopropyl)-6-chloro-2-fluorophenyl]-phenyl-methanone (75 mg; 0.14 mmol), triethylamine (90 µl; 2.5 equiv.) and 1-amino-cyclopropane-1-carboxylic acid ethyl ester. HCl (30 mg; 1.2equiv.) in DCM (3 ml) was stirred at room temperature for 72 hours then partitioned between EtOAc and brine. The EtOAc later was separated, dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated. The crude material was purified by flash column chromatography using gradient elution from 0-50% EtOAc / petroleum ether. Product containing fractions were combined and evaporated to give 30 mg of 1-[1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)-propylamino]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester as a white solid.

Step 2 A solution of 1-[1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)-propylamino]-cyclopropane-carboxylic acid ethyl ester (30 mg) in MeOH / 2M NaOH (2 ml / 2 ml) was heated at 45°C overnight. The reaction was cooled, evaporated, diluted with saturated NH_4Cl solution then extracted with EtOAc (x2). The combined organics were dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated and used without further purification.

Step 3 The crude acid (from step 2) was dissolve in DMF (2 ml) then treated with NH_4Cl (13 mg; 3 equiv.), NEt_3 (35 µl; 3 equiv.), HOBt (13 mg; 1.2 equiv.) and EDC (19 mg; 1.2 equiv.) then stirred at room temperature overnight. The reaction was evaporated and partitioned between EtOAc and saturated $NaHCO_3$ solution. The EtOAc later was separated, dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated. The crude material was purified by flash column chromatography using gradient elution from 0-1000% EtOAc / petroleum ether. Product containing fractions were combined, treated with saturated HCl / EtOAc then evaporated. The residue was triturated with Et_2O, the solid collected by filtration, washed with Et_2O and sucked dry to give 22 mg of 1-[1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)-propylamino]-cyclopropanecarboxylic acid amide.HCl as a white solid.

Example 193

[3-(1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenyl]-(4-hydroxy-phenyl)-methanone

Step 1-2 Intermediate 2 was reacted with n-butyl lithium and 4-(benzyloxy)benzaldehyde following the methods described in Steps 1 and 2 of the synthesis for Example 51 to give tert-butyl N-[(1R)-1-(3-{[4-(benzyloxy)phenyl]carbonyl}-4-chloro-2-fluorophenyl)propyl]-carbamate. $[M-H]^-$ 496

Step 3 Boron trichloride (1M in dichloromethane, 10ml) was added to a solution of tert-butyl N-[(1R)-1-(3-{[4-(benzyloxy)phenyl]carbonyl}-4-chloro-2-fluorophenyl)propyl]carbamate (1.53g, 3.07mmol) in dichloromethane (50ml) in an ice/ water bath. The mixture was stirred for 30 minutes then the reaction mixture was poured onto ice/ water. The aqueous was basified with saturated sodium bicarbonate and then extracted with dichloromethane (x2). The organic liquors were concentrated and then treated with 2N hydrochloric acid in ethyl acetate to remove protecting group. The residue was concentrated and re-concentrated from ethyl acetate. A solid was obtained from ethyl acetate/ diethyl ether mixtures which was isolated by filtration and dried in a vacuum oven to furnish the title compound as an off-white solid (481mg).

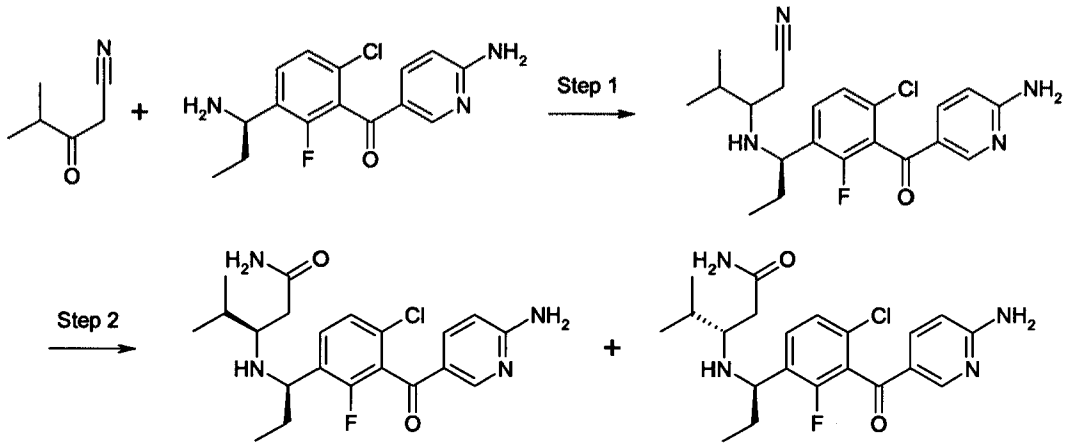
Example 197

6-({3-[(1R)-1-Aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)pyridazin-3-amine

Steps 1 and 2 tert-Butyl N-[(1R)-1-{4-chloro-3-[(6-chloropyridazin-3-yl)carbonyl]-2-fluorophenyl}propyl]carbamate was prepared from intermediate 2 by the method of Example 51 using 6-chloropyridazine-3-carbaldehyde.

Step 3 and 4 6-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)pyridazin-3-amine was prepared according to step 2 and 3 of Example 1.

Example 218

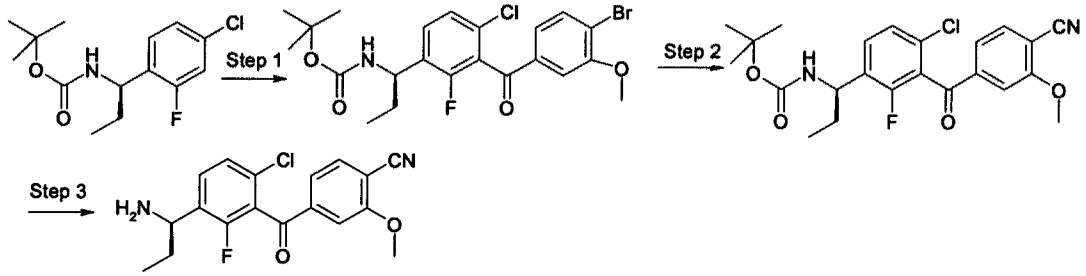


Step 1 Example 1 (0.28 g, 0.91 mmol) converted to the free-base by partition between DCM, 1M NaOH solution and brine the phases were separated and the aqueous layer was extracted into DCM (x2). Combined organic extracts were dried ($Na2SO_4$), filtered and concentrated. A mixture of the residue, 4-methyl-3-oxopentanenitrile (0.202 g, 1.82 mmol) in acetic acid (5.46 mL) and 1,2-dichloroethane (1.82 mL) was stirred at 40 °C overnight. Imine formation

was incomplete, therefore additional 4-methyl-3-oxopentanenitrile (1 eq) was added and heating was continued for 24 hours, this was repeated an additional 2 times. Sodium borohydride (0.231 g, 1.09 mmol) was added carefully, portionwise and the mixture was stirred overnight. Water was added and the mixture was neutralised by the addition of Na_2CO_3 followed by $NaHCO_3$. The phases were separated and the aqueous phase was extracted into DCM (x2). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to give 3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}-propyl]amino}-4-methylpentanenitrile which was used without further purification. MS:[M+H]+ 403.

Step 2 To a rapidly stirred solution of crude 3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}-4-methylpentanenitrile (0.911 mmol) in toluene (2.91 mL) and water (0.145 mL) at 0 °C was added sulfuric acid (0.966 mL). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The mixture was made neutral by the addition of saturated Na_2CO_3 solution followed by saturated $NaHCO_3$ solution and was extracted into EtOAc (x2). The combined organic extracts were dried (Na2SO4), filtered and concentrated. The residue was purified by chiral preparative HPLC to give (3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}-4-methylpentanamide which was converted to the HCl salt, 0.0656 g and (3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]-amino}-4-methylpentanamide which was also converted to the HCl salt, 0.0259 g.

Example 222



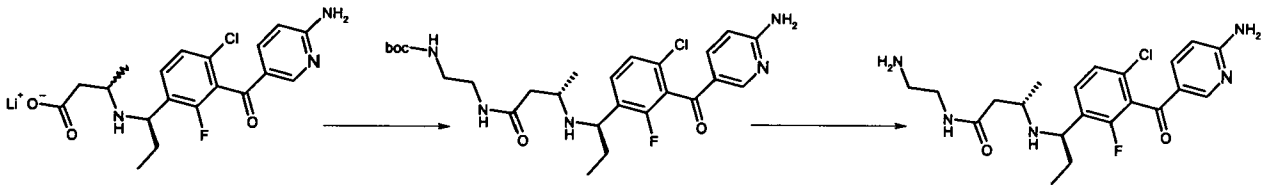
Step 1 As Example1 step 1 using methyl 4-bromo-3-methoxybenzoate

Step 2 {(R)-1-[3-(4-Bromo-3-methoxy-benzol)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (0.1g, 0.2 mmol) in dry DMF (3ml) treated with Zinc cyanide (0.012g, 0.1mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.009g, 0.01mmol) and dppf (0.013g, 0.024mmol), N_2 bubbled through for 2 mins, poly(methylhydrosiloxane) (0.015ml) added and reaction heated to 100 °C for 1 hour. Reaction cooled to RT, mixture was partitioned between EtOAc) and sat. bicarbonate, the organic phase washed with further bicarbonate then brine, dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed in

vacuo. Purified by silica column to give {(R)-1-[4-Chloro-3-(4-cyano-3-methoxy-benzoyl)-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (57mg).

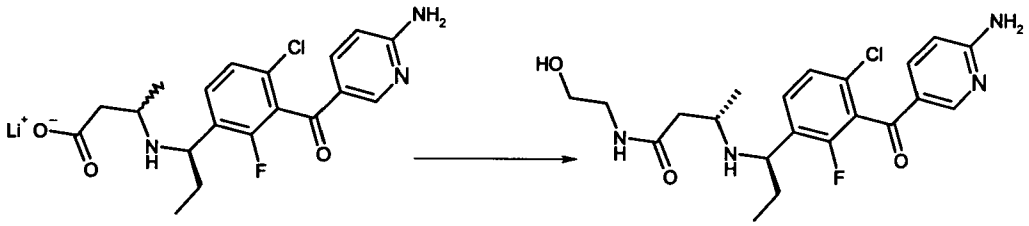
Step 3 As Example 1 step 3

Example 240



The lithium salt of 3-{(R)-1-[3-(6-amino-pyridine-3-carbonyl)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propylamino}-butyric acid [as prepared in Example 81 step 2 (0.5mmol) was dissolved in DMF (7ml), treated with *tert*-butyl N-(2-aminoethyl)carbamate (120 mg; 1.5 equiv.) followed by HATU (210 mg; 1.5 equiv.), stirred at room temperature overnight, and then evaporated. The crude mixture was partitioned between EtOAc and saturated $NaHCO_3$ solution, the two layers were separated then the organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated. Preparative stereoselective chromatography was carried out using a pre-packed Chiralpak AD-H column (250 mm × 20 mm I.D., d_p = 5 µm), produced by Chiral Technologies Europe (Illkirch, France). Mobile phase elution was made isocratically using *n*-heptane / 2-propanol / diethylamine (80/20/0.2 v/v) at a flow rate of 19 ml/min. The major (fast eluting) diastereoisomer (52 mg) was isolated. The BOC protected amine (51 mg) was dissolved in EtOAc, treated with saturated HCl / EtOAc, stirred at room temperature overnight then evaporated to give the title compound (44 mg) as a white solid. The same procedure was followed also for the other isolated diasteroisomer (slow eluting). BOC deprotection yielded 26 mg of Example 241.

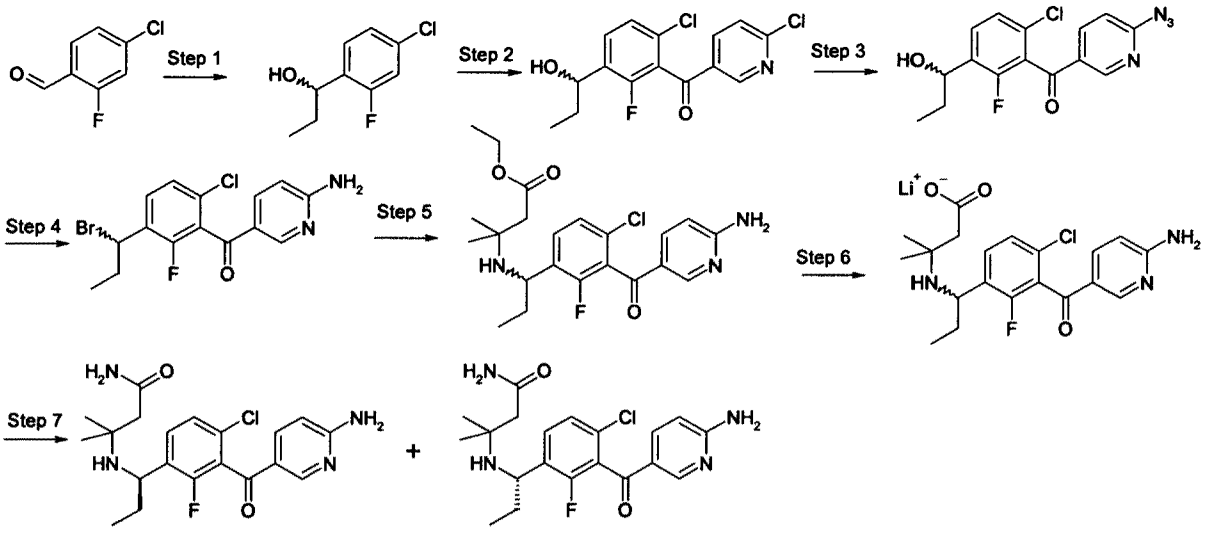
Example 242



The lithium salt of 3-{(R)-1-[3-(6-amino-pyridine-3-carbonyl)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propylamino}-butyric acid [as prepared in Example 80 step 2] (0.5mmol) was dissolved in DMF (7ml), treated with ethanolamine (45 µl; 1.5 equiv.) followed by HATU (210 mg; 1.5 equiv.), stirred at room temperature overnight then evaporated. The crude mixture was partitioned between EtOAc and saturated $NaHCO_3$ solution, the two layers were separated then the organic phase was dried

(Na_2SO_4), filtered and evaporated. Preparative stereoselective chromatography was carried out using a pre-packed Chiralpak AD-H column (250 mm × 20 mm I.D., d_p = 5 µm), produced by Chiral Technologies Europe (Illkirch, France). Mobile phase elution was made isocratically using *n*-hepane / 2-propanol / diethylamine (80/20/0.2 v/v) at a flow of 19 ml/min. The main diastereoisomer (fast eluting) was dissolved in EtOAc and saturated HCl in EtOAC was added. The resulting solid was collected by filtration, washed with Et_2O and sucked dry to give the title compound (37 mg). The same procedure was followed also for the other slower running diasteroisomer. After formation of the HCl salt, the solid was filtered off to give the minor compound (12 mg).

Examples 250 & 251



Step 1 1-(4-chloro-2-fluorophenyl)propan-1-ol was prepared according to Step 1 of Example 179 using 4-chloro-2-fluoro-benzaldehyde in place of Intermediate 11. 1H NMR (400 MHz, CDCl3): 7.43 (1H, t), 7.17 (1H, dd), 7.07 (1H, dd), 4.94 (1H, t), 1.83-1.75 (2H, m), 0.96 (3H, t).

Step 2 1-{4-chloro-3-[(6-chloropyridin-3-yl)carbonyl]-2-fluorophenyl}propan-1-ol prepared according to Example 1 Step 1. $[M+H]^+$ 328

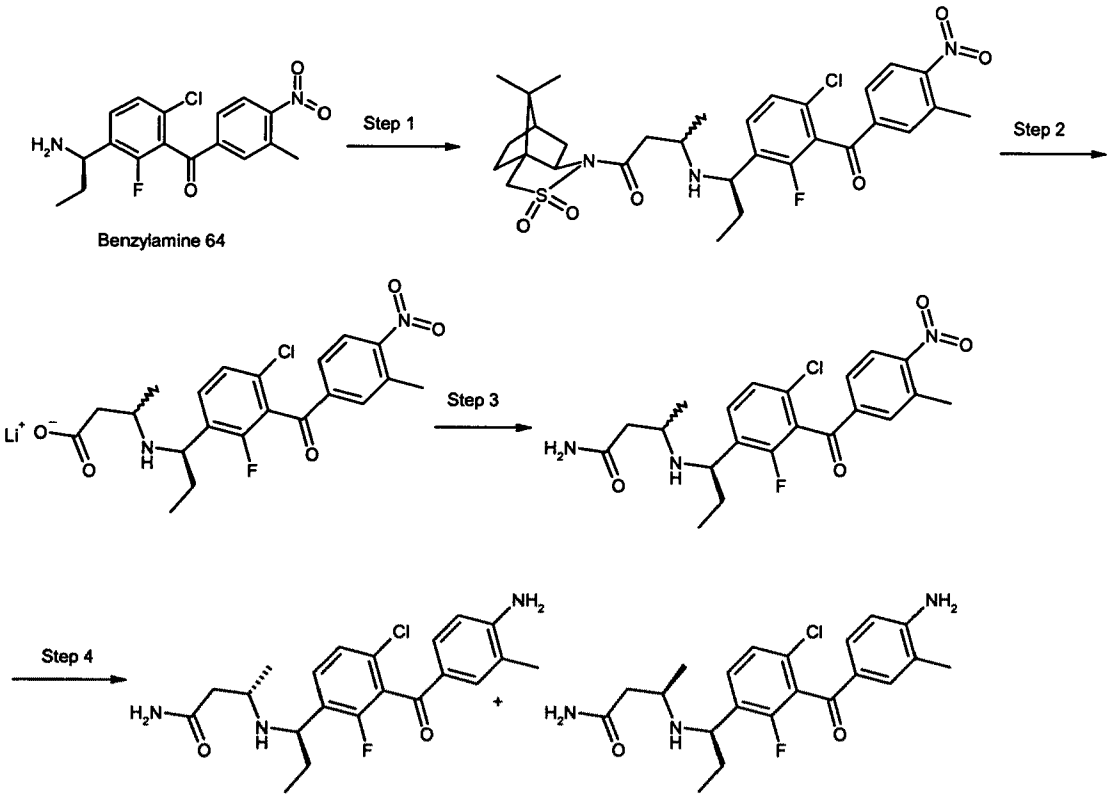
Step 3 To a solution of 1-{4-chloro-3-[(6-chloropyridin-3-yl)carbonyl]-2-fluorophenyl}propan-1-ol (2.624g, 8.00mmol) in dimethylformamide (20ml) was added sodium azide (779mg, 12 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 7 hours before addition of aqueous ammonium chloride solution. The mixture was extracted twice with ethyl acetate. The purple organic liquors were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The residue was purified on silica eluting with 20-60% ethyl acetate/ petrol to furnish 1.147g of the desired material as a colourless oil. $[M+H]^+$ 335

Step 4 Triphenylphosphine (2.70g, 10.3mmol) was added to a solution of 1-{3-[(6-azidopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propan-1-ol (1.1g, 3.4mmol) in dichloromethane (25ml) and the mixture was stirred at room temperature for 4 hours. Carbon tetrabromide (1.37g, 4.1mmol) was then added. After 3 hours the brominated Staudinger intermediate had formed. Dilute hydrochloric acid was added and the mixture was stirred vigorously overnight. No hydrolysis had occurred; the mixture was basified with saturated sodium bicarbonate and the dichloromethane layer was separated. The organic liquors were concentrated and then treated with tetrahydrofuran/ 2N aqueous hydrochloric acid. After 3 hours, hydrolysis was complete. The mixture was basified with saturated sodium bicarbonate solution and extracted twice with ethyl acetate. The combined organic liquors were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The residue was purified on silica eluting with 40-60% ethyl acetate/ petrol furnishing the desired material as a yellow oil (0.776g). $[M+H]^+$ 371

Step 5 A mixture of 5-{[3-(1-bromopropyl)-6-chloro-2-fluorophenyl]carbonyl}pyridin-2-amine (300mg, 0.81mmol), ethyl 3-amino-3-methylbutanoate hydrochloride (700mg, 3.9mmol), potassium carbonate (1.1g, 8.1mmol) and acetonitrile (4ml) was heated to 60 °C over the weekend. The reaction mixture was allowed to cool, water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (x2). The organic liquors were washed with brine, were dried ($MgSO_4$) and concentrated. The residue was purified on silica eluting with 30-60% ethyl acetate/ petrol to give the product as an oil (100mg). $[M+H]^+$ 436

Step 6 & 7 Hydrolysis and amide formation were conducted as per Example 81 Steps 2 and 3. Separation of enantiomers by prep HPLC gave the 2 products.

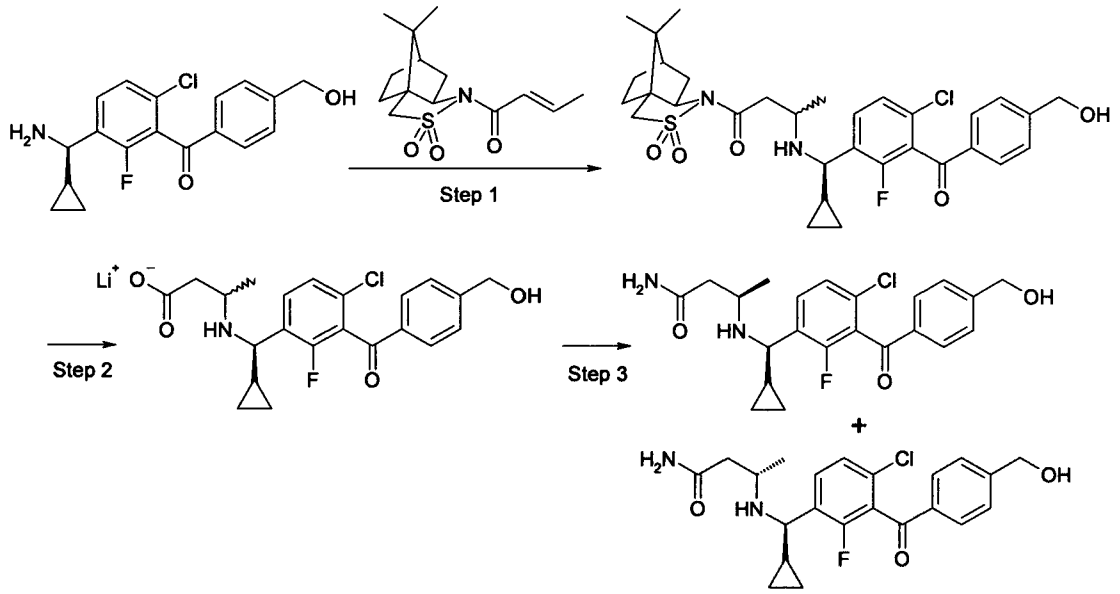
Example 259



Steps 1-3 Steps 1 to 3 were carried out following the procedures described in Example 81 but using Example 64.

Step 4 The crude residue from step 3 (200 mg, 0.46 mmol) was dissolved in acetic acid (10 mL) and zinc dust (300 mg, 4.60 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 1 hour, and then an extra 5 eq. of zinc dust (150 mg) were added. After 30 minutes, the mixture was concentrated under reduced pressure and the residual acetic acid was quenched with a saturated solution of $NaHCO_3$ (100 mL), then extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic phase was washed with brine (20 mL) before drying (Na_2SO4), filtering and concentrating. (Semi-preparative stereoselective chromatography was carried out using a pre-packed Chiralpak AD-H column (250 mm × 20 mm I.D., d_p = 5 µm), produced by Chiral Technologies Europe (Illkirch, France). Mobile phase elution was made isocratically using *n*-hepane / 2-propanol / Diethylamine (80/20/0.2 v/v) at a flow of 19 ml/min. The main diastereoisomer was dissolved in EtOAc and then 1.1 eq. 2M HCl in ether added. The solid was filtered off to give the title compound (18 mg) [M+H]+ 405 for ^{35}Cl. The same procedure was followed also for the other isolated diasteroisomer. After formation of the HCl salt, the solid was filtered off to give the minor compound (16 mg) [M+H]+ 405 for ^{35}Cl.

Examples 263 & 264



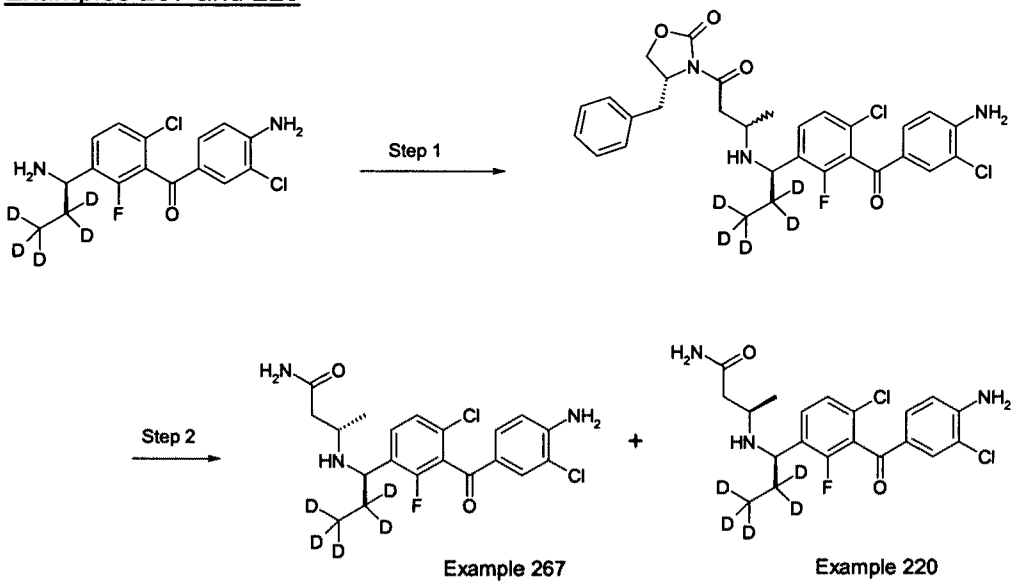
Step 1 Example 68 ([4-({3-[(R)-amino(cyclopropyl)methyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}-carbonyl)phenyl]methanol hydrochloride) was partitioned between ethyl acetate and sodium bicarbonate solution. The organic liquors were taken, dried ($MgSO_4$) and concentrated to furnish the free base as an oil (117mg, 0.35mmol). To the oil was added tetrahydrofuran (2ml), (N-crotonyl)-(2R)-bornane-10,2-sultam (119mg, 0.42mmol) and lithium perchlorate (52mg, 0.49mmol). The mixture was stirred at room temperature for 2 weeks. Water was then added and the mixture was extracted twice with ethyl acetate. The combined liquors were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The residue was purified on silica eluting with 10-70% ethyl acetate/ petrol furnishing the desired product as an oil (158mg). [M+H] 617

Step 2 The product from Step 1 (158mg, 0.256mmol) was stirred at room temperature in a mixture of tetrahydrofuran (5ml) and 1M aqueous lithium hydroxide (0.75ml). After overnight stirring, the mixture was concentrated *in vacuo* and used crude in the following reaction.

Step 3 The crude product from Step 2 (lithium 3-{[(R)-(4-chloro-2-fluoro-3-{[4-(hydroxymethyl)-phenyl]carbonyl}phenyl)(cyclopropyl)methyl]amino}butanoate, assumed 0.256mmol) was mixed with ammonium chloride (68mg, 1.3mmol), triethylamine (0.25ml, 1.8mmol) in N,N-dimethylformamide (2ml). At room temperature, HATU (146mg, 0.38mmol) was added and the mixture was stirred overnight. The reaction mixture was then concentrated to remove the solvent, water was added and the mixture was extracted twice with ethyl acetate. The combined liquors were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated to furnish the crude product which was purified first on silica eluting with 0-10% ammonia in methanol/ dichloromethane and then by chiral preparative HPLC using the method described in Example 81 Step 3. . Hydrochloride salts of

the clean diastereoisomers were prepared using hydrogen chloride in ethyl acetate/ diethyl ether and these were collected by filtration and dried in a vacuum oven. The S-diastereoisomer (Example 263, 45mg) and R-diastereoisomer (Example 264, 5mg) were thus obtained.

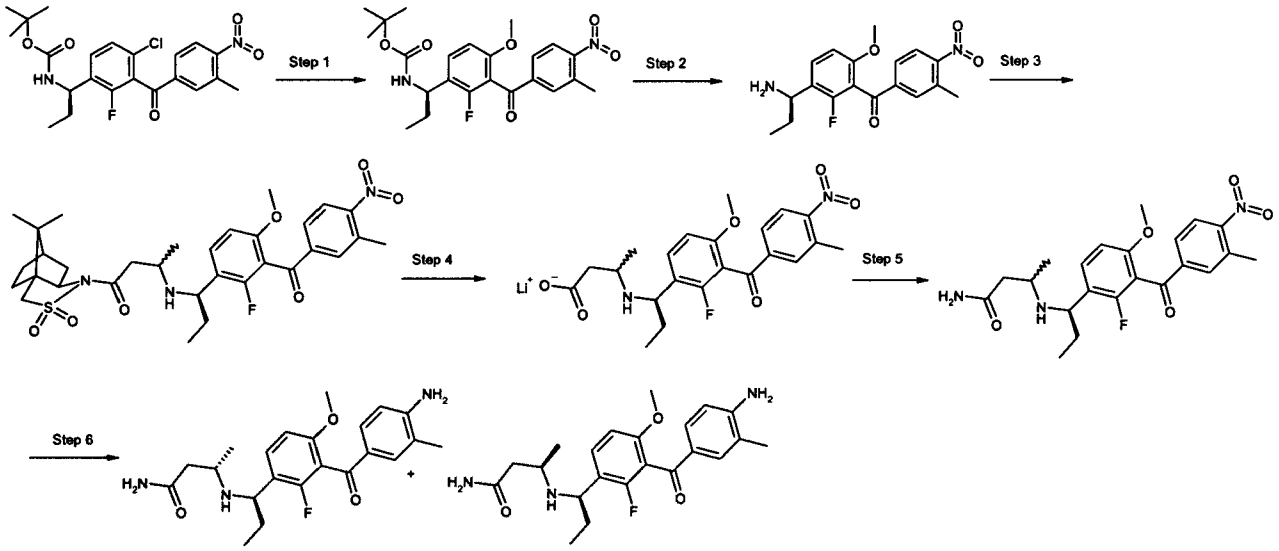
Examples 267 and 220



Step 1 To a solution of Example 78 (216 mg, 0.62 mmol) in THF (0.5 mL) was added lithium perchlorate (93 mg, 0.87 mmol, 1.4 eq.) and the (R)-4-benzyl-3-((E)-but-2-enoyl)-oxazolidin-2-one (184 mg, 0.75 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h. The reaction mixture was partitioned between EtOAc (15 mL) and water (10 mL) and then the organic phase washed with brine (5 mL), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to give crude intermediate (308 mg) which was used directly in the next step. [M+H]+ 591

Step 2 To a solution of the intermediate from step 1 (assumed 0.62 mmol) in NMP (3 mL) at 0 °C was added 880 ammonia (3 mL) and the reaction mixture was stirred for 2 hours at room temperature by which time reaction was almost complete. The mixture was left to stand over the weekend, partitioned between EtOAc (25 mL) and water (25 mL) and the aqueous phase was extracted with further EtOAc (20 mL). The combined organic phases were washed with water (2x 30 mL) and then brine (20 mL) before drying ($MgSO_4$), filtering and concentrating. The product was purified by SCX cartridge, washed with MeOH and then eluted with ~0.2 M NH_3 in MeOH, before concentrating. The resulting mixture of diastereoisomers was separated by chiral HPLC, using a Chiralpak AD-H column, eluting 80:20:0.2 Heptane:IPA:diethylamine. Each diastereoisomer was concentrated and then dissolved in DCM and 1.1 eq. HCl in Et_2O was added before removal of the solvent and drying in a vacuum oven to give the HCl salt of Examples 267 and 220.

Example 273



Step 1 To a stirred mixture of tert-butyl N-[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(3-methyl-4-nitrophenyl)carbonyl]phenyl}propyl]carbamate (500 mg, 1.11 mmol), potassium hydroxide (249 mg, 4.44 mmol) 2-di-*tert*-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (38 mg, 0.089 mmol) and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (20.3 mg, 0.022 mmol) under vacuum, was added 1,4-dioxane (1.3 mL) followed by water (0.9 mL). The microwave vial was filled with nitrogen, evacuated and refilled with nitrogen twice before the tube was sealed and heated in the microwave at 120 °C for 40 min. Cetyltrimethylammonium bromide (40 mg, 0.11 mmol) and iodomethane (237 mg, 1.67 mmol) were added and the vial was heated in the microwave at 100 °C for 2 h. After this time, water (3 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic phase was washed with brine (20 mL) before it was dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. Biotage column (25+M) eluting with a gradient of 10% EtOAc / petrol to 60% EtOAc / petrol gave the desired product (408 mg, 82% yield).

Step 2 Carried out according to the procedures described for Intermediate 2 step 3.

Step 3-6 Steps 3-6 carried out following the procedures of Example 259, steps 1-4.

Example 281

(3S)-3-{[(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]-amino}butanamide

Step 1 To a solution of 3-benzoyl-4-chloro-2-fluoro-benzaldehyde (Intermediate 10, 337mg, 1.29mmol) in dichloroethane (5ml) was sequentially added (S)-3-amino-butyric acid ethyl ester hydrochloride (237mg, 1.41mmol) , triethylamine (0.196ml, 1.41mmol), sodium triacetoxyborohydride (818mg, 3.86mmol) and glacial acetic acid (0.159ml 2.57mmol). The mixture was stirred for 2 days then dilute sodium bicarbonate was added. After stirring for 10 minutes, the

mixture was extracted with ethyl acetate. The organic liquors were washed with water and brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The residue was purified by silica chromatography eluting with 20-100% ethyl acetate/ petroleum ether furnishing (3S)-3-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluoro-benzylamino)-butyric acid ethyl ester as a colourless oil (203mg). MS: [M+H] 378

Step 2 A mixture of (3S)-3-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluoro-benzylamino)-butyric acid ethyl ester (203mg, 0.537mmol), lithium hydroxide solution (1M aqueous, 0.806ml) and methanol (3ml) was stirred at room temperature. Additional lithium hydroxide (0.4ml) was added after 4 hours and the reaction left overnight. The mixture was concentrated and used crude in the following amide coupling.

Step 3 The residue from step 2 above was dissolved in dimethylformamide (4ml). To half of this solution (ca. 0.27mmol) was added ammonium chloride (73mg, 1.35mmol), diisopropylamine (0.328ml), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU, 153mg). The mixture was stirred at room temperature. After 3 hours ethyl acetate was added and the mixture was washed with water, lithium chloride solution and brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The residue was purified on silica eluting with 0-20% ethyl acetate/ petroleum ether. The residue was salted by addition of hydrogen chloride in ethyl acetate to a diethyl ether solution to the product furnishing (3S)-3-{[(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]amino}butanamide hydrochloride as a white solid (62mg).

Example 282

(3S)-N-(2-aminoethyl)-3-{[(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]-amino}butanamide

Steps 1-3 As for Example 281 using tert-butyl N-(2-aminoethyl)carbamate in Step 3. [M+H]+ 492

Step 4 A mixture of {2-[(S)-3-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluoro-benzylamino)-butyrylamino]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester (92mg) and 2N hydrogen chloride in ethyl acetate (2ml) was allowed to stand at room temperature for 60 minutes. The mixture was concentrated and re-concentrated from methanol (x2). Ethyl acetate was added to the residue and a solid produced by scratching. The material was obtained by filtration and was dried in a vacuum oven furnishing the desired compound as a white solid (56.1mg).

Example 283

N-[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]oxan-4-amine

To a solution of the compound of Example 2 (158 mg, 0.54 mmol) and oxan-4-one (59.6 mg, 0.59 mmol) in DCE (3 ml), was added glacial acetic acid (0.08 ml, 1.35 mmol) and sodium

triacetoxyborohydride (286 mg, 1.35 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours, then diluted with DCM and washed with sat. sodium hydrogen carbonate.The organic fraction was dried over sodium sulphate, filtered and concentrated. The residue was purified *via* preparative LC-MS. The residue was salted by addition of hydrogen chloride in diethyl ether to a ethyl acetate solution of the product furnishing N-[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]oxan-4-amine as a white solid (48 mg).

Example 286

N-[(1S)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxamide

To (1*S*)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propan-1-amine (0.1 g, 0.3 mmol) (Example 26) in DCM was added 1-tert-butyl 3-ethyl 1H-pyrrole-1,3(2H,5H)-dicarboxylate (0.065, 0.3 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (0.07 mg, 0.36 mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (0.049 g, 0.36 mmol) and triethylamine (0.085ml, 0.6 mmol) , then stirred at ambient for 18 hours. The reaction was diluted with DCM washed with 5% citric acid, sat. sodium bicarbonate then brine. The organic extract was dried (Na2SO4), filtered and concentrated to give 3-{(S)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-propylcarbamoyl}-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.125 g). MS: $[M+H]^+$ 488.

3-{(S)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-propylcarbamoyl}-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.125g, 0.26 mmol) treated with saturated HCl/EtOAc stirred at ambient for 1hour, solid filtered off then purified by Prep HPLC to give N-[(1S)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxamide (0.062g), MS: [M+H] 388

Example 288

[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl](1H-imidazol-5-ylmethyl)amine

To (6-Chloro-2-fluoro-3-{(R)-1-[(3-trityl-3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-propyl}-phenyl)-pyridin-3-yl-methanone (0.208g, 0.33mmol) suspended in acetone (2ml) treated with with saturated HCl/EtOAc, ethanol added till all in solution sitirred at ambient for 18 hours, concentrated then purified by Prep HPLC to give [(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl](1H-imidazol-5-ylmethyl)amine (0.07g) , MS: [M+H] 373

Example 289

[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl](methyl)amine

Step 1 To a stirred solution of Example 2 (0.233 mL, 0.664 mmol), iPr2NEt (0.463 mL, 2.66 mmol) and formic acid (0.0301 mL, 0.797 mmol) in DMF (3.98 mL) at 0 °C was added HATU (0.379 g, 0.996 mmol). The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hour. The mixture was concentrated and the residue was partitioned between water and CHCl3 and extracted into CHCl3 (x2). The combined organic extracts were dried (Na2SO4), filtered and concentrated providing N-[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]formamide which was used without further purification, 0.128 g. MS: [M+H]+ 321.

Step 2 To a stirred solution of N-[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]formamide (0.128 g, 0.399 mmol) in THF (2 mL) at room temperature was added BH3 in THF (1M soln, 0.998 mL, 0.998 mmol) dropwise. The mixture was stirred at 50 °C overnight before it was quenched at 0 °C by the addition of excess MeOH followed by piperazine (0.352 g, 4.09 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 1 hour before the solvents were removed under vacuum. The residue was taken into EtOAc, washed with water (x2), brine, dried (Na2SO4), filtered and concentrated providing {6-chloro-2-fluoro-3-[(1R)-1-(methylamino)propyl]-phenyl}(pyridin-3-yl)methanol which was used without further purification, 0.123 g, 100%. MS: [M+H]+ 309.

Step 3 A stirred suspension of {6-chloro-2-fluoro-3-[(1R)-1-(methylamino)propyl]-phenyl}(pyridin-3-yl)methanol (0.123 g, 0.398 mmol) and manganese(IV) oxide (0.693 g, 7.97 mmol) in toluene (1.99 mL) and 1,2-dichloroethane (1.99 mL) was heated at 100 °C for 2.5 hours. Upon cooling, the mixture was filtered; the residual solids were washed with DCM (x2) and concentrated. Preparative HPLC gave [(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl](methyl)amine which was converted to the HCl salt, 0.012 g, 9%.

Example 294

N-[(1S)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]piperidine-3-carboxamide

Step 1 To a solution of Example 26 (140 mg, 0.43 mmol), 1-[(tert-butoxy)-carbonyl]-piperidine-3-carboxylic acid (98 mg, 0.43 mmol) and diisopropyl-ethylamine (0.37 ml, 2.14 mmol) in dimethylformamide (1.5 ml) was added O-(7-aza-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl-uronium hexafluorophosphate (HATU, 244 mg, 0.64 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 18 hours, then ethyl acetate was added and the mixture was washed with water, and brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated to give crude material (~220 mg), which was used in Step 2 without further purification. m/z: 503 (Molecular ion).

Step 2 To a solution of tert-butyl 3-{[(1S)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}-propyl]carbamoyl}piperidine-1-carboxylate (220 mg, 0.44 mmol) in DCM (3 mL)

was added 4M HCl in dioxane (0.44 mL, 1.75 mmol, 4 eq) and the reaction stirred for 18h. The mixture was concentrated and then triturated with diethyl ether (~5 mL) and the pale green solid filtered off and dried in a vacuum oven to give N-[(1S)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]piperidine-3-carboxamide as a white solid (80.0 mg).

Example 296

N-[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]cyclopropanamine

The compound of Example 2 (0.25 g, 0.83 mmol) converted to the free-base by partition between DCM, 1M NaOH solution and brine the phases were separated and the aqueous layer was extracted into DCM (x2). Combined organic extracts were dried (Na2SO4), filtered and concentrated. A mixture of the residue, (1-ethoxycyclopropoxy)-trimethylsilane (0.167 mL, 0.83 mmol) in acetic acid (4.98 mL) and DCM (1.66 mL) was stirred at 40 °C for 5 hours. At room temperature sodium triacetoxyborohydride (0.211 g, 0.996 mmol) was added and the mixture was stirred for 30 minutes. The mixture was cooled in an ice bath and a concentrated solution of aqueous NaOH (3.4 g) was added slowly followed by saturated NaHCO3 solution to neutralize the acetic acid. EtOAc was added, the phases were separated and the aqueous layer was extracted into EtOAc (x2). Combined organic extracts were dried (Na2SO4), filtered and concentrated. Preparative HPLC gave N-[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}-propyl]cyclopropanamine which was converted to the HCl salt.

Example 302

1-[(1S)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]guanidine

To a solution of [3-((S)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenyl]-pyridin-3-yl-methanone (100mg, 0.3mmol) (Example 26) in dimethylformamide (2ml) was added 1H-pyrazole-carboxamidine hydrochloride (50mg, 0.33mmol) and diisopropylethylamine (0.116ml, 0.66mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight before removal of the solvent in vacuo. Ethyl acetate and water was added to the residue; the aqueous layer was removed and concentrated to furnish crude product. This was purified on silica eluting with 0-20% methanol/ dichloromethane to furnish the title compound as the free base. This was converted to the hydrochloride salt through treatment with hydrogen chloride/ ethyl acetate and diethyl ether trituration.

Example 307

5-({6-chloro-2-fluoro-3-[(1R)-1-(methylamino)propyl]-phenyl}carbonyl)pyridin-2-amine

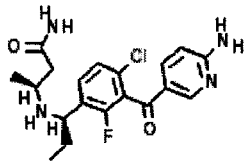
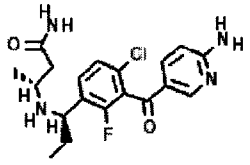
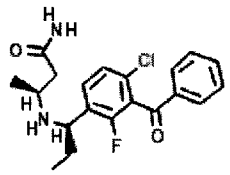
A mixture of [3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenyl]-(6-amino-pyridin-3-yl)-methanone (100 mg, 0.29 mmol), paraformaldehyde (26 mg, 0.87 mmol), sodium triacetoxyborohydride (92

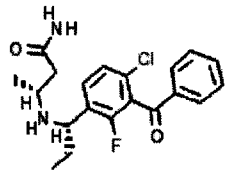
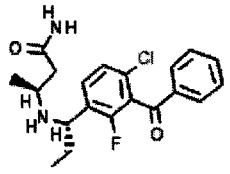
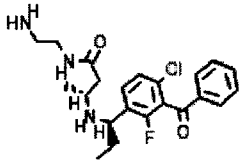
mg, 0.44 mmol) and acetic acid (67 µL, 1.16 mmol) in DCM (0.5 mL) was stirred for 18 h. Chromatographic analysis showed mainly bis-addition peaks, but a small peak for product. Further DCM (5 mL) and water (5 mL) were added and the mixture was made basic with a few drops of 5M NaOH. Separated and aqueous extracted with further DCM (5 mL). The combined organic phase was washed with brine (4 mL), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. Purified by prep LCMS (basic 3) and concentrated to give (6-Amino-pyridin-3-yl)-[6-chloro-2-fluoro-3-((R)-1-methylamino-propyl)-phenyl]-methanone (3 mg). Dissolved in d6-DMSO (160 uL) and concentration determined by NMR - 53 mM. Used as solution for assays. [MH]+ 322.

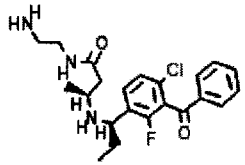
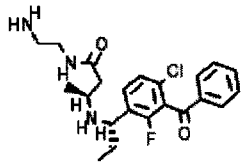
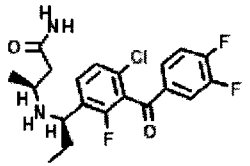
Characterising data

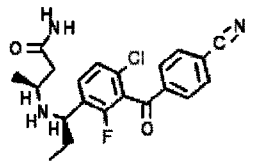
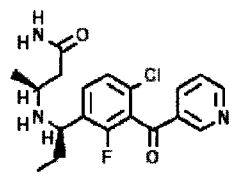
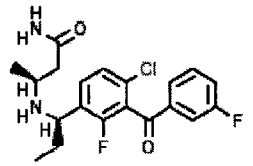
The compounds set out in Table 2 below were prepared using the methods described above, or methods similar or analogous thereto, as indicated. The numbers in the first column of the table are the Example numbers.

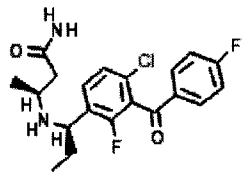
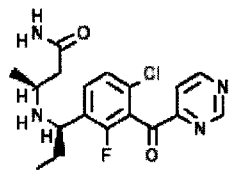
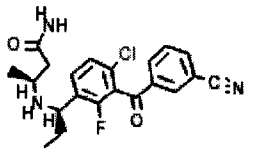
Table 2

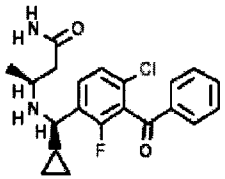
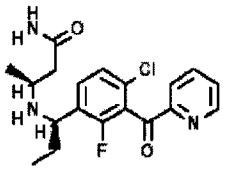
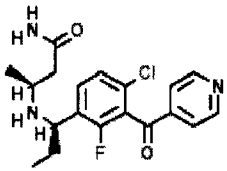
	Structure	Name	Salt	NMR Data	MS Data	Method
81		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]-amino}butanamide	HCl (1:2)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.38 (2H, s), 7.81 (1H, t), 7.63 (1H, d), 7.16 (1H, d), 4.67 (1H, dd), 3.55-3.45 (1H, m), 2.70-2.58 (2H, m), 2.26-2.09 (2H, m), 1.42 (3H, d), 0.93 (3H, t).	m/z: 393	Example 81 or Example 82 followed by treatment with HCl to form di-hydrochloride salt
82		(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]-amino}butanamide	HCl (1:2)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.37-8.28 (2H, m), 7.79 (1H, t), 7.64 (1H, d), 7.11 (1H, d), 4.69 (1H, dd), 3.72-3.64 (1H, m), 2.69-2.61 (2H, m), 2.30-2.23 (1H, m), 2.13-2.04 (1H, m), 1.41 (3H, d), 0.95 (3H, t).	m/z: 393	Example 81 or Example 82
83	(3R)-3-{[(1R)-1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)propyl]-amino}butanamide HCl (1:1) m/z: 377					As Ex 84
84		(3S)-3-{[(1R)-1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)-propyl]-amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.73 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.04 (1H, t), 7.86-7.76 (3H, m), 7.72 (1H, d), 7.68 (1H, s), 7.62 (2H, t), 7.17 (1H, s), 4.55 (1H, s), 3.28 (1H, s), 2.65 (1H, dd), 2.49-2.40 (1H, m), 2.25-2.13 (1H, m), 2.09-1.96 (1H, m), 1.23 (3H, d), 0.78 (3H, t).	m/z: 377	Prepared according to Example 81 using Example 4 followed by chiral chromatographic separation

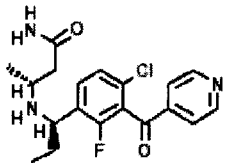
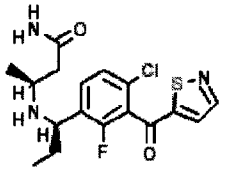
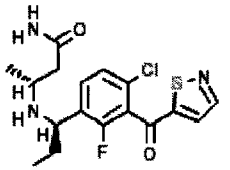
85		(3R)-3-{[(1S)-1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)-propyl]-amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.53 (1H, d), 9.35-9.26 (1H, m), 8.00 (1H, t), 7.87-7.80 (2H, m), 7.78 (1H, d), 7.75-7.66 (2H, m), 7.62 (2H, t), 7.20 (1H, s), 4.57 (1H, d), 3.44 (1H, d), 2.59-2.52 (1H, m), 2.44-2.34 (1H, m), 2.23-2.13 (1H, m), 2.04-1.93 (1H, m), 1.25 (3H, d), 0.79 (3H, t).	m/z: 377	Prepared according to Example 81 using Example 6
86		(3S)-3-{[(1S)-1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)-propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.74 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.04 (1H, t), 7.82 (2H, d), 7.78 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.68 (1H, s), 7.62 (2H, t), 7.17 (1H, s), 4.55 (1H, s), 3.28 (1H, s), 2.65 (1H, dd), 2.48-2.38 (1H, m), 2.26-2.13 (1H, m), 2.10-1.96 (1H, m), 1.23 (3H, d), 0.77 (3H, t).	m/z: 377	Prepared according to Example 81 using Example 6
87		(3R)-N-(2-aminoethyl)-3-{[(1R)-1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)propyl]-amino}butanamide	HCl (1:2)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.98 (1H, s), 9.61 (1H, s), 8.51 (1H, t), 8.20-8.09 (1H, m), 7.99 (3H, s), 7.84 (2H, d), 7.82-7.75 (1H, m), 7.71 (1H, d), 7.62 (2H, t), 4.55 (1H, d), 3.48 (1H, s), 3.30-3.15 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.70 (1H, dd), 2.49-2.41 (1H, m), 2.25 (1H, t), 2.10-1.98 (1H, m), 1.28 (3H, d), 0.77 (3H, t).	m/z: 420	Prepared according to Example 81 from Example 4; using tert-butyl N-(2-aminoethyl)carbamate in Step 3 followed by deprotection as Example 87

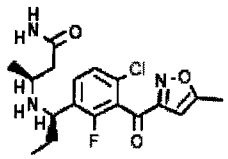
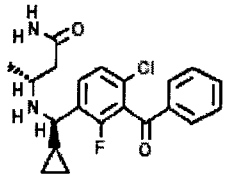
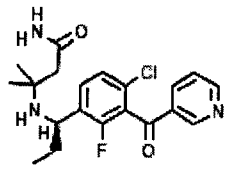
88		(3S)-N-(2-aminoethyl)-3-{[(1R)-1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)propyl]-amino}butanamide	HCl (1:2)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.03 (1H, s), 9.65 (1H, s), 8.50 (1H, t), 8.22-8.08 (1H, m), 7.98 (3H, s), 7.82 (2H, d), 7.78 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.63 (2H, t), 4.55 (1H, s), 3.33 (1H, obscured by solvent), 3.30-3.19 (2H, m), 2.93-2.73 (3H, m), 2.50 (2H, obscured by solvent), 2.24 (1H, d), 2.14-2.00 (1H, m), 1.23 (3H, d), 0.77 (3H, t).	m/z: 420	Prepared according to Example 81 from Example 4; using tert-butyl N-(2-aminoethyl)carbamate in Step 3 followed by deprotection as Example 87
89		(3S)-N-(2-aminoethyl)-3-{[(1S)-1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)propyl]-amino}butanamide	HCl (1:2)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.88 (1H, s), 9.57-9.49 (1H, m), 8.46 (1H, t), 8.12 (1H, t), 7.93 (3H, s), 7.82 (2H, d), 7.78 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.63 (2H, t), 4.60-4.52 (1H, m), 3.31-3.21 (3H, m), 2.86 (2H, s), 2.83-2.73 (1H, m), 2.50 (1H obscured by solvent), 2.26-2.17 (1H, m), 2.11-1.99 (1H, m), 1.23 (3H, d), 0.78 (3H, t).	m/z: 420	Prepared according to Example 81 from Example 6; using tert-butyl N-(2-aminoethyl)carbamate in Step 3 followed by deprotection as Example 87
90		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-3-[(3,4-difluorophenyl)carbonyl]-2-fluorophenyl}propyl]amino}-butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.49 (1H, br s), 9.19 (1H, br s), 8.04-7.92 (2H, m), 7.79-7.62 (4H, m), 7.19 (1H, s), 4.61-4.50 (1H, m), 3.43-3.34 (1H, m), 2.67-2.55 (1H, m), 2.42 (1H, d), 2.23-2.09 (1H, m), 2.09-1.94 (1H, m), 1.23 (3H, d), 0.78 (3H, t).	m/z: 413	Prepared from Example 13 using Example 81.

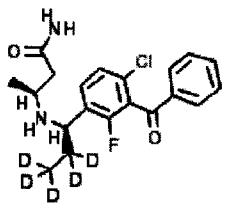
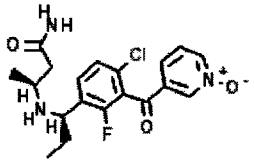
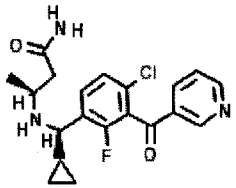
91		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-3-[(4-cyanophenyl)carbonyl]-2-fluorophenyl}propyl]amino}-butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.03 (2H, d), 8.00-7.86 (2H, m), 7.86-7.73 (1H, m), 7.63 (1H, d), 4.71-4.64 (1H, m), 3.57-3.45 (1H, m), 2.72-2.52 (2H, m), 2.25-2.05 (2H, m), 1.40 (3H, d), 0.94 (3H, t).	m/z: 402	Prepared according to Example 81 using Example 9 followed by chiral chromatographic separation
92	(3R)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-3-[(4-cyanophenyl)carbonyl]-2-fluorophenyl}propyl]amino}-butanamide HCl (1:1) m/z: 402					As Example 91
93		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]-amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.22 (1H, s), 9.04 (1H, d), 8.74 (1H, d), 8.04 (1H, dd), 7.86 (1H, t), 7.66 (1H, d), 4.73-4.62 (1H, m), 3.58-3.47 (1H, m), 2.73-2.56 (2H, m), 2.28-2.08 (2H, m), 1.42 (3H, d), 0.94 (3H, t).	m/z: 378	Prepared according to Example 81 using Example 2 followed by chiral chromatographic separation
94	(3R)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]-amino}butanamide HCl (1:1) m/z: 378					As Ex. 93
95		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(3-fluorophenyl)-carbonyl]-phenyl}propyl]-amino}-butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.78 (1H, t), 7.70-7.55 (4H, m), 7.55-7.42 (1H, m), 4.74-4.59 (1H, m), 3.55-3.42 (1H, m), 2.72-2.52 (2H, m), 2.27-2.03 (2H, m), 1.39 (3H, d), 1.00-0.80 (3H, m).	m/z: 395	Prepared according to Example 81 using Example 7 followed by chiral chromatographic separation
96	(3R)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(3-fluorophenyl)-carbonyl]phenyl}propyl]-amino}butanamide HCl (1:1) m/z: 395					As Ex. 95

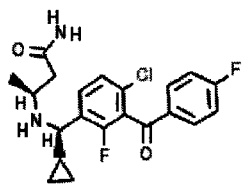
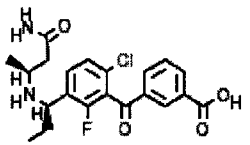
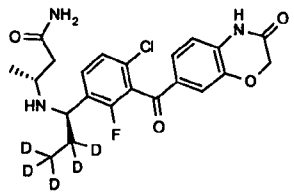
97		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(4-fluorophenyl)-carbonyl]-phenyl}propyl]-amino}-butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.94 (2H, dd), 7.76 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.33 (2H, t), 4.68 (1H, dd), 3.54-3.42 (1H, m), 2.71-2.53 (2H, m), 2.26-2.05 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.94 (3H, t).	m/z: 395	Prepared according to Example 81 using Example 8
98	(3R)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(4-fluorophenyl)-carbonyl]phenyl}propyl]-amino}butanamide HCl (1:1) m/z: 395					As Ex. 97
99		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyrimidin-4-yl)carbonyl]phenyl}propyl]-amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.31 (1H, s), 9.19 (1H, d), 8.19 (1H, dd), 7.78 (1H, t), 7.59 (1H, d), 4.72-4.60 (1H, m), 3.54-3.40 (1H, m), 2.70-2.53 (2H, m), 2.25-2.03 (2H, m), 1.38 (3H, d), 1.00-0.87 (3H, m).	m/z: 379	Prepared according to Example 81 using Example 10
100	(3R)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyrimidin-4-yl)carbonyl]phenyl}propyl]-amino}butanamide HCl (1:1) m/z: 379					As Ex. 99
101		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-3-[(3-cyanophenyl)carbonyl]-2-fluorophenyl}propyl]amino}-butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.26-8.15 (2H, m), 8.10 (1H, d), 7.86-7.74 (2H, m), 7.63 (1H, d), 4.68 (1H, dd), 3.58-3.46 (1H, m), 2.73-2.52 (2H, m), 2.27-2.08 (2H, m), 1.41 (3H, d), 0.95 (3H, t).	m/z: 402 (Fragment)	Prepared according to Example 81 using Example 18
102	(3R)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-3-[(3-cyanophenyl)carbonyl]-2-fluorophenyl}propyl]amino}-butanamide HCl (1:1) m/z: 402					As Ex. 101

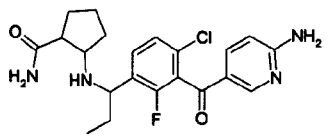
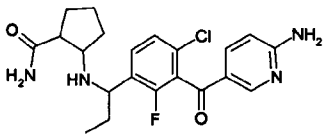
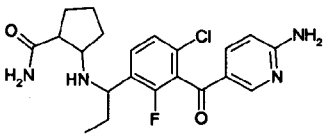
103		(3S)-3-{[(R)-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)-(cyclopropyl)-methyl]-amino}-butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.86 (2H, d), 7.82 (1H, t), 7.73 (1H, t), 7.63-7.54 (3H, m), 4.03 (1H, d), 3.61-3.46 (1H, m), 2.65 (2H, d), 1.69-1.54 (1H, m), 1.37 (3H, d), 1.04-0.88 (1H, m), 0.84-0.69 (2H, m), 0.53-0.40 (1H, m).	m/z: 389	Prepared according to Example 81 using Example 11.
104		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-2-yl)carbonyl]phenyl}-propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.64 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.16-8.05 (1H, m), 7.78-7.61 (2H, m), 7.55 (1H, d), 4.70-4.59 (1H, m), 3.56-3.40 (1H, m), 2.70-2.53 (2H, m), 2.25-2.00 (2H, m), 1.38 (3H, d), 0.95 (3H, t).	m/z: 378	Prepared according to Example 81 using Example 14
105	(3R)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-2-yl)carbonyl]phenyl}propyl]-amino}butanamide HCl (1:1) m/z: 377					As Ex. 104
106		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-4-yl)carbonyl]phenyl}-propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.02 (2H, d), 8.13 (2H, d), 7.88 (1H, t), 7.66 (1H, d), 4.73-4.59 (1H, m), 3.57-3.40 (1H, m), 2.73-2.55 (2H, m), 2.29-2.00 (2H, m), 1.41 (3H, d), 0.94 (3H, t).	m/z: 377	Prepared according to Example 81 using Example 15

107		(3R)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-4-yl)carbonyl]phenyl}propyl]-amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.99 (2H, d), 8.07 (2H, d), 7.86 (1H, t), 7.73-7.61 (1H, m), 4.74-4.62 (1H, m), 3.74-3.63 (1H, m), 2.72-2.56 (2H, m), 2.34-2.18 (1H, m), 2.18-2.01 (1H, m), 1.41 (3H, d), 1.02-0.89 (4H, m).	m/z: 377	Prepared according to Example 81 using Example 15
108		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(1,2-thiazol-5-yl)carbonyl]phenyl}propyl]-amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.69 (1H, d), 7.81 (1H, t), 7.72 (1H, d), 7.64 (1H, d), 4.69 (1H, dd), 3.55-3.41 (1H, m), 2.66 (1H, dd), 2.60 (1H, dd), 2.28-2.06 (2H, m), 1.40 (3H, d), 0.93 (3H, t).	m/z: 384	Prepared according to Example 81 using Example 16.
109		(3R)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(1,2-thiazol-5-yl)carbonyl]phenyl}propyl]-amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.69 (1H, d), 7.81 (1H, t), 7.70 (1H, d), 7.65 (1H, d), 4.70 (1H, dd), 3.75-3.62 (1H, m), 2.67 (1H, dd), 2.60 (1H, dd), 2.34-2.19 (1H, m), 2.16-2.03 (1H, m), 1.39 (3H, d), 0.95 (3H, t).	m/z: 384	Prepared according to Example 81 using Example 16.

110		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)carbonyl]-phenyl}-propyl]amino}-butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.76 (1H, t), 7.58 (1H, d), 6.73 (1H, s), 4.68 (1H, dd), 3.53-3.39 (1H, m), 2.70-2.58 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.26-2.02 (2H, m), 1.38 (3H, d), 0.92 (3H, t).	m/z: 382	Prepared according to Example 81 using Example 21
111	(3R)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)carbonyl]-phenyl}-propyl]amino}-butanamide HCl (1:1) m/z: 382					As Ex.110
112		(3R)-3-{[(R)-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)(cyclopropyl)-methyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.89-7.84 (2H, m), 7.81 (1H, t), 7.74 (1H, tt), 7.63-7.55 (3H, m), 4.10 (1H, d), 3.87-3.76 (1H, m), 2.68 (1H, dd), 2.56 (1H, dd), 1.62-1.49 (1H, m), 1.38 (3H, d), 1.05-0.89 (1H, m), 0.88-0.67 (2H, m), 0.49-0.37 (1H, m).	m/z: 389	Prepared according to Example 81 using Example 11.
113		3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]-phenyl}-propyl]-amino}-3-methylbutanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.13 (1H, d), 9.00 (1H, dd), 8.65 (1H, dt), 7.98 (1H, ddd), 7.85 (1H, t), 7.63 (1H, dd), 4.69 (1H, dd), 2.67 (1H, d), 2.63 (1H, d), 2.26-2.09 (2H, m), 1.50 (3H, s), 1.41 (3H, s), 0.93 (3H, t).	m/z: 392	Example 113
114	(3R)-3-{[(1R)-1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)-(2,2,3,3,3-D)propyl]amino}-butanamide HCl (1:1) m/z: 382					As Ex.115

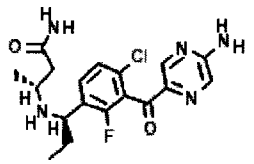
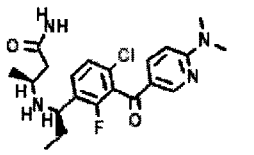
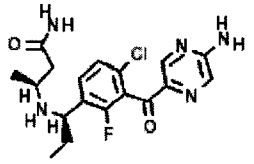
115		(3S)-3-{[(1R)-1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)(2,2,3,3,3-D)propyl]amino}-butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.93-7.75 (2H, m), 7.75-7.67 (1H, m), 7.63 (1H, t), 7.56 (2H, t), 7.48-7.38 (1H, m), 4.12 (1H, s), 2.98-2.80 (1H, m), 2.42-2.26 (2H, m), 1.10 (3H, d).	m/z: 382	Prepared from Example 23 using Example 82. Diastereo-isomers were separated by flash column chromatography.
116		(S)-3-{(R)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(1-oxy-pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-propylamino}-butyramide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz,): 9.80 (1H, s), 9.41 (1H, d), 8.56 (2H, d), 8.10 (1H, t), 7.79-7.72 (2H, m), 7.70 (1H, s), 7.68-7.60 (1H, m), 7.18 (1H, s), 4.54 (1H, d), 3.32 (1H, s), 2.67 (1H, dd), 2.49-2.40 (1H, m), 2.26-2.14 (1H, m), 2.09-2.00 (1H, m), 1.24 (3H, d), 0.78 (3H, t).	m/z: 394	Prepared from Example 25 using Example 82
117	(R)-3-{(R)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(1-oxy-pyridine-3-carbonyl)-phenyl]-propylamino}-butyramide HCl (1:1) m/z: 394					As Ex.116
118	(3R)-3-{[(R)-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}(cyclopropyl)methyl]amino}-butanamide HCl (1:1) m/z: 390					As Ex.119
119		(3S)-3-{[(R)-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}(cyclopropyl)methyl]amino}-butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 9.20 (1H, d), 9.00 (1H, dd), 8.77-8.69 (1H, m), 8.01 (1H, dd), 7.87 (1H, t), 7.62 (1H, m), 3.98 (1H, d), 3.60-3.50 (1H, observed sextet), 2.65-2.57 (2H, m), 1.65-1.59 (1H, m), 1.37 (3H, d), 0.97-0.92 (1H, m), 0.78-0.71 (2H, m), 0.46-0.43 (1H, m).	m/z: 390	Prepared according to Example 81 using Example 28
120	(3R)-3-{[(R)-{4-chloro-2-fluoro-3-[(4-fluorophenyl)carbonyl]phenyl}(cyclopropyl)methyl]amino}butanamide HCl (1:1) m/z:					As Ex. 121

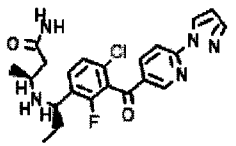
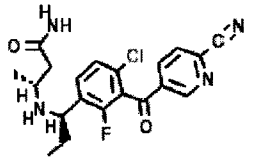
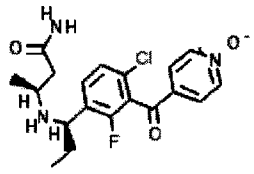
	407					
121		(3S)-3-{[(R)-{4-chloro-2-fluoro-3-[(4-fluorophenyl)-carbonyl]phenyl}(cyclopropyl)methyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.95-7.90 (2H, m), 7.80 (1H, t), 7.56 (1H, dd), 7.33-7.27 (2H, m), 3.99 (1H, d), 3.55-3.47 (1H, observed sextet), 2.61 (2H, d), 1.66-1.55 (1H, m), 1.35 (3H, d), 0.99-0.89 (1H, m), 0.80-0.69 (2H, m), 0.46-0.38 (1H, m).	m/z: 407	Prepared according to Example 81 using Example 27
122		3-({3-[(1R)-1-{[(2S)-1-carbamoylpropan-2-yl]amino}propyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-benzoic acid	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.43-8.31 (2H, m), 8.15 (1H, d), 7.86-7.68 (2H, m), 7.64 (1H, d), 4.74-4.64 (1H, m), 3.58-3.47 (1H, m), 2.74-2.53 (2H, m), 2.30-2.04 (2H, m), 1.40 (3H, d), 0.94 (3H, t).	m/z: 421	Prepared according to Example 82 using Example 59
123	3-({3-[(1R)-1-{[(2R)-1-carbamoylpropan-2-yl]amino}propyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-benzoic acid HCl (1:1) m/z: 421					As Ex. 122
124		(3R)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)carbonyl]phenyl}(2,2,3,3,3-deutero)propyl]amino}-butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.72 (1H, t), 7.59 (1H, d), 7.46 (1H, dd), 7.41 (1H, d), 7.04 (1H, d), 4.68 (2H, s), 4.65 (1H, s), 3.75-3.65 (1H, m), 2.67 (1H, dd), 2.57 (1H, dd), 1.39 (3H, d).	m/z: 453	Prepared according to Example 81 using Example 70

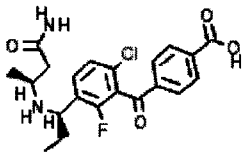
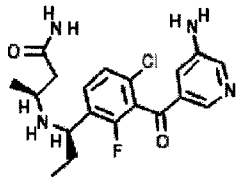
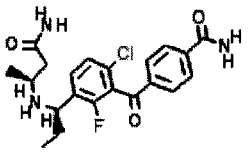
125		2-{[1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}cyclopentane-1-carboxamide. Cis-stereochemistry at ring junction; absolute stereochemistry not defined	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.72-9.55 (1H, m), 9.20-9.03 (1H, m), 8.25 (1H, s), 7.94-7.83 (3H, m), 7.65 (2H, d), 7.42 (1H, s), 6.69-6.63 (1H, m), 4.44-4.36 (1H, m), 3.56-3.47 (2H, m), 2.92-2.84 (1H, m), 2.28-2.20 (1H, m), 2.00-1.86 (4H, m), 1.86-1.76 (2H, m), 1.59-1.51 (1H, m), 0.74 (3H, t).	m/z: 419 (Molecular ion)	Prepared as Example 250 using racemic cis ethyl 2-aminocyclopentane-1-carboxylate hydrochloride in step 5
126		2-{[1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}cyclopentane-1-carboxamide. Cis-stereochemistry at ring junction; absolute stereochemistry not defined	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.92-9.72 (1H, m), 9.49-9.31 (1H, m), 8.31 (1H, s), 8.04-7.85 (4H, m), 7.85-7.76 (1H, m), 7.66 (1H, d), 7.52 (1H, s), 6.74 (1H, d), 4.40-4.30 (1H, m), 3.65-3.60 (1H, m), 2.83 (1H, q), 2.22-2.12 (1H, m), 1.98-1.85 (3H, m), 1.85-1.72 (3H, m), 1.59-1.49 (1H, m), 0.79 (3H, t).	m/z: 419 (Molecular ion)	Prepared as Example 250 using racemic cis ethyl 2-aminocyclopentane-1-carboxylate hydrochloride in step 5
127		2-{[1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}cyclopentane-1-carboxamide. Cis-stereochemistry at ring junction; absolute stereochemistry not defined	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.79-9.60 (1H, m), 9.18 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.00-7.75 (5H, m), 7.67 (1H, d), 7.43 (1H, s), 6.72 (1H, d), 4.45-4.36 (1H, m), 3.54-3.50 (1H, m), 2.93-2.85 (1H, m), 2.32-2.21 (1H, m), 2.00-1.77 (6H, m), 1.60-1.50 (1H, m), 0.74 (3H, t).	m/z: 419 (Molecular ion)	Prepared as Example 250 using racemic cis ethyl 2-aminocyclopentane-1-carboxylate hydrochloride in step 5
128	(3R)-3-{[(R)-{4-chloro-3-[(4-cyanophenyl)-carbonyl]-2-fluorophenyl}(cyclo-propyl)methyl]amino}-butanamide HCl (1:1) m/z: 414					As Ex. 129

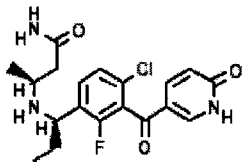
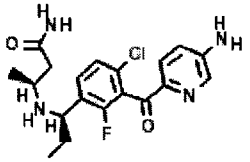
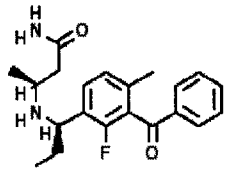
129		(3S)-3-{[(R)-{4-chloro-3-[(4-cyanophenyl)-carbonyl]-2-fluorophenyl}(cyclopropyl)methyl]amino}-butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 8.03-7.93 (4H, m), 7.80 (1H, t), 7.56 (1H, dd), 3.94 (1H, d), 3.50-3.40 (1H, m), 2.65-2.58 (2H, m), 1.63-1.45 (1H, m), 1.31 (3H, d), 0.98-0.84 (1H, m), 0.78-0.62 (2H, m), 0.47-0.35 (1H, m).	m/z: 414	Prepared according to Example 81 using Example 32
130		(3R)-3-{[(R)-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-4-yl)carbonyl]phenyl}-(cyclopropyl)methyl]-amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.81 (2H, s), 8.96-8.88 (2H, m), 8.24 (1H, t), 7.81-7.68 (4H, m), 7.22 (1H, s), 4.07-3.95 (1H, m), 3.56 (1H, d), 2.61 (1H, dd), 2.47-2.34 (1H, m), 1.60 (1H, d), 1.28 (3H, d), 0.88-0.72 (2H, m), 0.63-0.52 (1H, m), 0.30-0.20 (1H, m).	m/z: 390	Prepared according to Example 81 using Example 33
131		1-[(1R)-1-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]-phenyl}-propyl]amino}-ethyl]-cyclopropane-1-carboxamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.15 (1H, d), 9.01 (1H, dd), 8.63 (1H, dt), 7.95 (1H, dd), 7.86 (1H, t), 7.68 (1H, dd), 4.71 (1H, dd), 3.01 (1H, q), 2.33-2.18 (1H, m), 2.12-1.97 (1H, m), 1.48 (3H, d), 1.46-1.40 (1H, m), 1.36-1.27 (1H, m), 1.05-0.89 (5H, m).	m/z: 404	Example 131

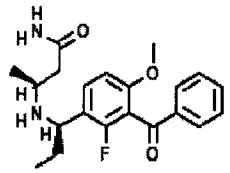
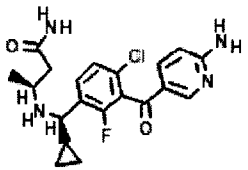
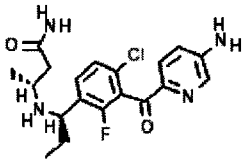
132		1-[(1S)-1-[[(1R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl]propyl]-amino}ethyl]cyclopropane-1-carboxamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.17 (1H, d), 9.01 (1H, dd), 8.67 (1H, dt), 7.98 (1H, dd), 7.82 (1H, t), 7.66 (1H, dd), 4.68 (1H, dd), 2.96 (1H, q), 2.33-2.19 (1H, m), 2.18-2.04 (1H, m), 1.47 (3H, d), 1.45-1.40 (1H, m), 1.32-1.25 (1H, m), 1.17-1.06 (1H, m), 1.06-0.98 (1H, m), 0.94 (3H, t).	m/z: 404	Example 132
133		(3S)-3-[[(1R)-1-[4-chloro-3-[(6-cyanopyridin-3-yl)carbonyl]-2-fluorophenyl]propyl]-amino}butanamide	None	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.08 (1H, d), 8.39 (1H, dd), 8.14-8.05 (1H, m), 7.70 (1H, t), 7.47 (1H, d), 4.07 (1H, dd), 2.91-2.78 (1H, m), 2.26 (2H, d), 1.95-1.79 (1H, m), 1.78-1.62 (1H, m), 1.09 (3H, d), 0.87 (3H, t).	m/z: 403	Prepared according to Example 82 using Example 34
134		(3S)-3-[[(R)-[4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-4-yl)carbonyl]phenyl]-(cyclopropyl)methyl]-amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 14.48 (2H, d), 13.72-13.64 (2H, m), 12.94 (1H, t), 12.56-12.43 (4H, m), 11.94 (1H, s), 8.80-8.70 (1H, m), 8.20-8.15 (1H, m), 7.49 (1H, dd), 7.24-7.17 (1H, m), 6.38 (1H, s), 5.97 (3H, d), 5.55 (2H, q), 5.36-5.29 (1H, m), 5.06-4.99 (1H, m).	m/z: 390	Prepared according to Example 81 using Example 33

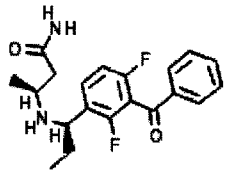
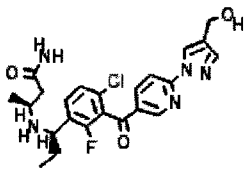
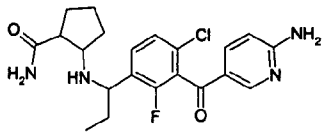
135		(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(5-aminopyrazin-2-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]-amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.70 (1H, d), 9.30 (1H, s), 8.72 (1H, d), 7.95 (1H, t), 7.84 (3H, d), 7.70 (1H, s), 7.59 (1H, d), 7.18 (1H, s), 4.51 (1H, d), 3.47-3.40 (1H, m), 2.59 (1H, dd), 2.40 (1H, dd), 2.25-2.13 (1H, m), 1.99-1.91 (1H, m), 1.24 (3H, d), 0.76 (3H, t).	m/z: 394	Prepared according to Example 82 using Example 3
136		(3S)-3-{[(1R)-1-(4-chloro-3-{[6-(dimethylamino)pyridin-3-yl]carbonyl}-2-fluorophenyl)propyl]-amino}butanamide	None	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.33 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.59 (1H, t), 7.40 (1H, d), 6.78 (1H, d), 4.08 (1H, dd), 3.22 (6H, s), 2.91-2.76 (1H, m), 2.26 (2H, d), 1.96-1.78 (1H, m), 1.77-1.58 (1H, m), 1.08 (3H, d), 0.86 (3H, t).	m/z: 421 (Fragment)	Prepared according to Example 82 using Example 35
137	(3R)-3-{[(1R)-1-(4-chloro-3-{[6-(dimethylamino)pyridin-3-yl]carbonyl}-2-fluorophenyl)propyl]-amino}butanamide				m/z: 421	As Ex. 136
138		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(5-aminopyrazin-2-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]-amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.27 (1H, s), 9.69 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.16-8.05 (1H, m), 8.05-7.64 (4H, m), 7.59 (1H, d), 7.11 (1H, s), 4.45 (1H, s), 3.17 (1H, s), 2.78 (1H, dd), 2.47 (1H, d), 2.23 (1H, s), 2.06-1.94 (1H, m), 1.17 (3H, d), 0.73 (3H, t).	m/z: 394	Example 138

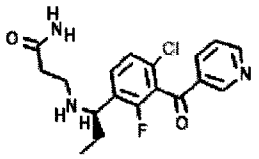
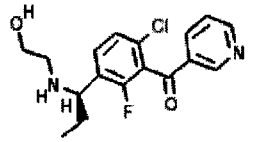
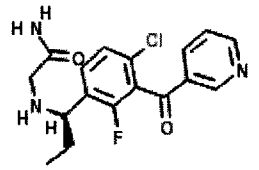
139		(3S)-3-{[(1R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-{[6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl]carbonyl}phenyl)-propyl]amino}-butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.86 (1H, d), 8.72 (1H, d), 8.41 (1H, dd), 8.17 (1H, d), 7.87 (1H, d), 7.80 (1H, t), 7.65 (1H, d), 6.63 (1H, dd), 4.71 (1H, dd), 3.53-3.47 (1H, m), 2.72-2.54 (2H, m), 2.26-2.08 (2H, m), 1.41 (3H, d), 0.95 (3H, t).	m/z: 444	Prepared according to Example 82 using Example 37
140	(3R)-3-{[(1R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-{[6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl]carbonyl}-phenyl)-propyl]amino}-butanamide HCl (1:1) m/z: 444					As Ex. 139
141		(3R)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-3-[(6-cyanopyridin-3-yl)carbonyl]-2-fluorophenyl}propyl]-amino}butanamide	None	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.12 (1H, d), 8.40 (1H, dd), 8.27 (1H, d), 7.80 (1H, t), 7.56 (1H, d), 7.36 (1H, s), 6.79 (1H, s), 3.93 (1H, t), 2.79-2.66 (1H, m), 2.20 (1H, dd), 1.97 (1H, dd), 1.72-1.47 (2H, m), 0.93 (3H, d), 0.81 (3H, t), -0.50 (1H, s).	m/z: 403	Prepared according to Example 82 using Example 34
142		(S)-3-{(R)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(1-oxy-pyridine-4-carbonyl)-phenyl]-propylamino}-butyramide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.73 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.39 (2H, d), 8.04 (1H, t), 7.82 (2H, d), 7.78-7.67 (2H, m), 7.22 (1H, s), 4.55 (1H, s), 3.29 (1H, s), 2.64 (1H, dd), 2.46 (1H, dd), 2.24-2.12 (1H, m), 2.09-1.96 (1H, m), 1.23 (3H, d), 0.77 (3H, t).	m/z: 394	Prepared according to Example 116 using ethyl isonicotinate in Step 1
143	(R)-3-{(R)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(1-oxy-pyridine-4-carbonyl)-phenyl]-propylamino}-butyramide HCl (1:1) m/z: 394					As Ex. 142

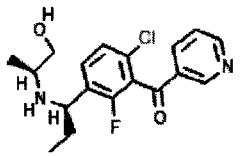
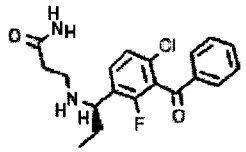
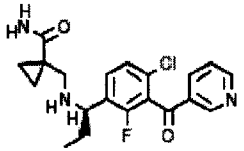
144		4-({3-[(1R)-1-{[(2S)-1-carbamoylpropan-2-yl]amino}propyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-benzoic acid	None	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.12 (2H, d), 7.88 (2H, d), 7.71 (1H, t), 7.52 (1H, d), 7.34 (1H, s), 6.80 (1H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 2.76-2.65 (1H, m), 2.15-2.00 (2H, m), 1.69 (1H, dd), 1.63-1.51 (1H, m), 0.93 (3H, d), 0.80 (3H, t).	m/z: 421	Prepared according to Example 144
145		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(5-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]-amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.23 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.79 (1H, t), 7.69-7.58 (2H, m), 4.69 (1H, dd), 3.53-3.46 (1H, m), 2.71-2.54 (2H, m), 2.25-2.07 (2H, m), 1.40 (3H, d), 0.94 (3H, t).	m/z: 393	Prepared according to Example 81 using Example 45
146		4-({3-[(1R)-1-{[(2S)-1-carbamoylpropan-2-yl]amino}propyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-benzamide	None	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.20 (1H, s), 8.03 (2H, d), 7.84 (2H, d), 7.67 (2H, dd), 7.51 (1H, d), 7.33 (1H, s), 6.78 (1H, s), 3.93 (1H, s), 2.75-2.63 (1H, m), 2.32 (1H, s), 2.16-1.97 (2H, m), 1.76-1.62 (1H, m), 1.62-1.47 (1H, m), 0.92 (3H, d), 0.80 (3H, t).	m/z: 420	Prepared according to Example 146

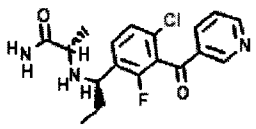
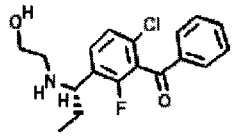
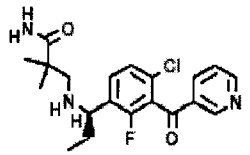
147		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]-phenyl}propyl]amino}-butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.07 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 7.74 (1H, t), 7.59 (1H, d), 6.62 (1H, d), 4.66 (1H, dd), 3.51-3.44 (1H, m), 2.70-2.54 (2H, m), 2.25-2.07 (2H, m), 1.41 (3H, d), 0.93 (3H, t).	m/z: 394	Prepared according to Example 81 using Example 38
148	(3R)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]-phenyl}propyl]amino}-butanamide HCl (1:1) m/z: 394					As Ex. 147
149		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(5-aminopyridin-2-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}-butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.03-7.98 (2H, m), 7.71 (1H, t), 7.55 (1H, d), 7.23 (1H, dd), 4.67 (1H, dd), 3.57-3.45 (1H, m), 2.69-2.55 (2H, m), 2.25-2.03 (2H, m), 1.38 (3H, d), 0.94 (3H, t).	m/z: 393	Prepared according to Example 81 using Example 5
150		(3S)-3-{[(1R)-1-(3-benzoyl-2-fluoro-4-methylphenyl)propyl]-amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.87-7.81 (2H, m), 7.71 (1H, tt), 7.62 (1H, t), 7.59-7.53 (2H, m), 7.37 (1H, d), 4.62 (1H, dd), 3.49-3.39 (1H, m), 2.68-2.54 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.23-2.05 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.92 (3H, t).	m/z: 357	Prepared according to Example 81 using Example 39.
151	(3R)-3-{[(1R)-1-(3-benzoyl-2-fluoro-4-methylphenyl)propyl]-amino}butanamide HCl (1:1) m/z: 357.2					As Ex. 150

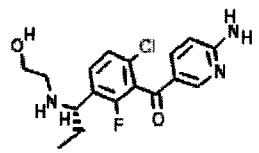
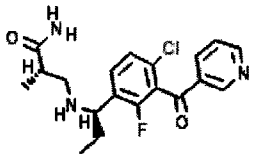
152		(3S)-3-{[(1R)-1-(3-benzoyl-2-fluoro-4-methoxyphenyl)propyl]-amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.85-7.79 (2H, m), 7.73-7.65 (2H, m), 7.57-7.50 (2H, m), 7.17 (1H, d), 4.58 (1H, dd), 3.83 (3H, s), 3.49-3.40 (1H, m), 2.68-2.54 (2H, m), 2.24-2.04 (2H, m), 1.38 (3H, d), 0.93 (3H, t).	m/z: 373	Prepared according to Example 81 using Example 40.
153	(3R)-3-{[(1R)-1-(3-benzoyl-2-fluoro-4-methoxyphenyl)propyl]-amino}butanamideHCl (1:1) m/z: 373					As Ex. 152
154		(3S)-3-{[(R)-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(cyclo-propyl)methyl]amino}-butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.36 (1H, d), 8.31 (1H, dd), 7.82 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.08 (1H, d), 4.00 (1H, d), 3.58-3.51 (1H, m), 2.70-2.60 (2H, m), 1.69-1.57 (1H, m), 1.39 (3H, d), 1.03-0.92 (1H, m), 0.82-0.69 (2H, m), 0.51-0.41 (1H, m).	m/z: 405	Example 154 followed by salt formation
155	(3R)-3-{[(R)-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(cyclo-propyl)methyl]amino}-butanamide HCl (1:1) m/z: 405					As Ex. 154
156		(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(5-aminopyridin-2-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]-amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.06 (1H, d), 8.00 (1H, d), 7.73 (1H, t), 7.57 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 4.67 (1H, dd), 3.75-3.64 (1H, m), 2.75-2.53 (2H, m), 2.32-2.17 (1H, m), 2.17-2.01 (1H, m), 1.46-1.37 (3H, d), 0.96 (3H, t).	m/z: 393	Prepared according to Example 81 using Example 5

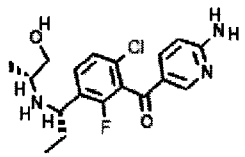
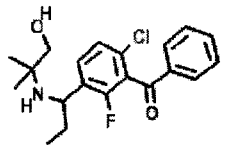
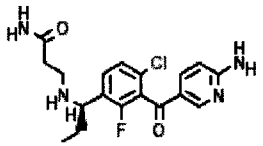
157		(3S)-3-{[(1R)-1-(3-benzoyl-2,4-difluorophenyl)propyl]-amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.95-7.80 (3H, m), 7.73 (1H, t), 7.59 (2H, t), 7.36 (1H, t), 4.68 (1H, dd), 3.55-3.39 (1H, m), 2.73-2.54 (2H, m), 2.30-2.05 (2H, m), 1.40 (3H, d), 0.94 (3H, t).	m/z: 361	Prepared according to Example 81 using Example 43
158	(3R)-3-{[(1R)-1-(3-benzoyl-2,4-difluorophenyl)propyl]-amino}butanamide HCl (1:1) m/z: 360					As Ex. 157
159		(3S)-3-{[(1R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-({6-[4-(hydroxymethyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}carbonyl)phenyl]-propyl]amino}-butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.84 (1H, d), 8.65 (1H, s), 8.44-8.35 (1H, m), 8.18-8.10 (1H, m), 7.86 (1H, s), 7.80 (1H, t), 7.64 (1H, d), 4.74-4.65 (1H, m), 4.63 (2H, s), 3.55-3.45 (1H, m), 2.71-2.56 (2H, m), 2.25-2.09 (2H, m), 1.41 (3H, d), 0.95 (3H, t).	94% by MS m/z: 474	Prepared according to Example 82 using Example 46
160	(3R)-3-{[(1R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-({6-[4-(hydroxymethyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}carbonyl)phenyl]-propyl]amino}-butanamide HCl (1:1) m/z: 474					As Ex. 159
161		2-{[1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}cyclopentane-1-carboxamide. Cis-stereochemistry at ring junction; absolute stereochemistry not defined	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.83 (1H, s), 9.40 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.15-7.71 (5H, m), 7.66 (1H, d), 7.52 (1H, s), 6.74 (1H, d), 4.41-4.30 (1H, m), 3.65-3.62 (1H, m), 2.83 (1H, q), 2.22-2.12 (1H, m), 2.03-1.71 (6H, m), 1.59-1.49 (1H, m), 0.79 (3H, t).	m/z: 419 (Molecular ion)	Prepared as Example 250 using racemic cis ethyl 2-aminocyclopentane-1-carboxylate hydrochloride in step 5

162		3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}-propyl]amino}-propanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.92 (1H, d), 8.85 (1H, dd), 8.33-8.23 (1H, m), 7.77-7.61 (2H, m), 7.51 (1H, d), 4.12 (1H, s), 2.87 (2H, s), 2.48 (2H, t), 2.07-1.90 (1H, m), 1.90-1.75 (1H, m), 0.90 (3H, t)	m/z: 364	Prepared according to Example 162
163		2-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}-propyl]amino}ethan-1-ol	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.34-9.15 (1H, m), 9.06 (1H, s), 8.85-8.63 (1H, m), 8.06 (1H, d), 7.86 (1H, t), 7.68 (1H, d), 4.61 (1H, dd), 3.82 (2H, t), 3.22-3.15 (1H, m), 3.13-3.04 (1H, m), 2.34-2.23 (1H, m), 2.16-2.05 (1H, m), 0.93 (3H, t).	m/z: 337	Prepared according to Example 82 from Example 2; using (tert-butyldimethylsilyloxy)acetaldehyde followed by deprotection as Example 163
164		2-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}-propyl]amino}acetamide	Trifluoro-acetate (1:2)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.00 (1H, s), 9.84 (1H, s), 9.02 (1H, s), 8.95 (1H, d), 8.31 (1H, d), 8.13 (1H, t), 7.85 (1H, s), 7.73 (2H, d), 7.54 (1H, s), 6.03 (5H, s), 4.48 (1H, s), 3.63 (2H, s), 2.29-2.16 (1H, m), 2.08-1.99 (1H, m), 0.74 (3H, t).	purity 94% m/z: 349	Example 164

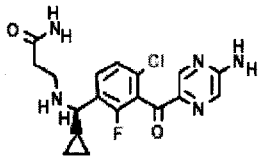
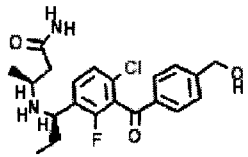
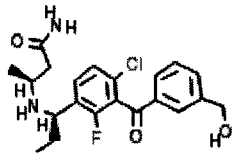
165		(2S)-2-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}-propyl]amino}-propan-1-ol	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.17 (1H, s), 9.02 (1H, dd), 8.71-8.62 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.87 (1H, t), 7.68 (1H, d), 4.71 (1H, dd), 3.79 (1H, dd), 3.29-3.20 (2H, m), 2.31-2.19 (1H, m), 2.19-2.04 (1H, m), 1.34 (3H, d), 0.93 (3H, t).	m/z: 351	Prepared according to Example 82 using hydroxyacetone and Example 2
166	(2R)-2-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}-propyl]amino}propan-1-ol HCl (1:1) m/z: 351					As Ex. 165
167		3-{[(1R)-1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)propyl]-amino}propanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.90-7.81 (2H, m), 7.79-7.68 (2H, m), 7.65-7.53 (3H, m), 4.56 (1H, dd), 3.29-3.17 (2H, m), 2.68 (2H, t), 2.30-2.18 (1H, m), 2.16-2.05 (1H, m), 0.95 (3H, t).	m/z: 363	Prepared according to Example 167 using Example 4
168		1-({[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]amino}methyl)-cyclopropane-1-carboxamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.22 (1H, d), 9.03 (1H, dd), 8.74 (1H, dt), 8.02 (1H, dd), 7.85 (1H, t), 7.66 (1H, dd), 4.53 (1H, dd), 3.26 (1H, d), 3.07 (1H, d), 2.36-2.20 (1H, m), 2.20-2.06 (1H, m), 1.45-1.30 (2H, m), 1.27-1.19 (1H, m), 1.14-1.04 (1H, m), 0.93 (3H, t).	m/z: 390	Example 168
169	(2R)-2-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}-propyl]amino}propanamide HCl (1:1) m/z: 364					As Ex. 170

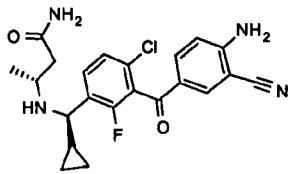
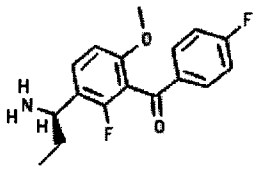
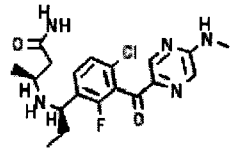
170		(2S)-2-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}-propyl]amino}-propanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz,DMSO-d6): 10.16 (1H, s), 9.45 (1H, s), 8.96 (2H, d), 8.27 (1H, d), 8.10 (1H, t), 7.96 (1H, s), 7.71 (2H, d), 7.61 (1H, s), 4.35 (1H, s), 3.87 (1H, d), 2.23 (1H, s), 2.15-1.98 (1H, m), 1.44 (3H, d), 0.71 (3H, t).	m/z: 363	Prepared according to Example 82 using Example 2 and methyl pyruvate
171		2-{[(1S)-1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)propyl]-amino}ethan-1-ol	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.90-7.80 (2H, m), 7.80-7.68 (2H, m), 7.65-7.53 (3H, m), 4.57 (1H, dd), 3.80 (2H, t), 3.21-3.11 (1H, m), 3.11-2.99 (1H, m), 2.32-2.19 (1H, m), 2.14-2.04 (1H, m), 0.92 (3H, t).	m/z: 336	Prepared according to Example 82 from Example 6; using (tert-butyldimethylsilyloxy)acetaldehyde followed by deprotection as Example 163
172		3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}-propyl]amino}-2,2-dimethylpropanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.08 (1H, s), 8.95 (1H, d), 8.54 (1H, d), 7.90-7.77 (2H, m), 7.64 (1H, d), 4.53 (1H, dd), 3.17-3.00 (2H, m), 2.37-2.23 (1H, m), 2.22-2.08 (1H, m), 1.37 (3H, s), 1.32 (3H, s), 0.93 (3H, t).	m/z: 392	Example 172

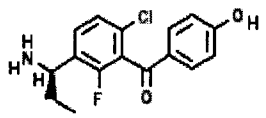
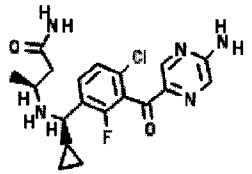
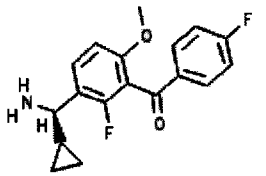
173		2-{[(1S)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]-amino}ethan-1-ol	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.39-8.30 (2H, m), 7.81 (1H, t), 7.64 (1H, d), 7.15 (1H, d), 4.60 (1H, dd), 3.82 (2H, t), 3.20-3.12 (1H, m), 3.12-3.03 (1H, m), 2.32-2.23 (1H, m), 2.14-2.03 (1H, m), 0.92 (3H, t).	m/z: 352	Prepared according to Example 82 from Example 31; using (tert-butyldimethylsilyloxy)acetaldehyde followed by deprotection as Example 163
174	(2R)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}-propyl]amino}-2-methylpropanamide HCl (1:1) m/z: 378					As Ex. 175
175		(2S)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}-propyl]amino}-2-methylpropanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.17 (1H, d), 9.01 (1H, s), 8.76-8.58 (1H, m), 8.06-7.89 (1H, m), 7.83 (1H, t), 7.66 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 3.05 (1H, dd), 2.90-2.74 (1H, m), 2.36-2.21 (1H, m), 2.19-2.02 (1H, m), 1.31 (3H, d), 1.00-0.90 (3H, m).	m/z: 378	Prepared according to Example 82 from Example 2; using formyl-propionic acid ethyl ester followed by Example 174
176	2-{[(1R)-1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)propyl]-amino}ethan-1-ol HCl (1:1) m/z: 336					As Ex. 171
177	(2S)-2-{[(1S)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]-amino}propan-1-ol HCl (1:1) m/z: 366					As Ex. 178

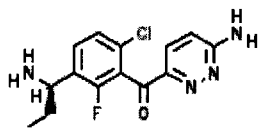
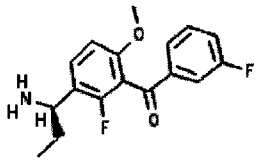
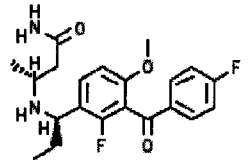
178		(2R)-2-{[(1S)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]-amino}propan-1-ol	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.28 (1H, d), 8.22 (1H, dd), 7.77 (1H, t), 7.63 (1H, d), 7.01 (1H, d), 4.69 (1H, dd), 3.79 (1H, dd), 3.22-3.18 (1H, m), 2.33-2.18 (1H, m), 2.08-2.00 (1H, m), 1.35 (3H, d), 0.92 (3H, t).	m/z: 366	Prepared according to Example 82 using hydroxyacetone and Example 31
179		2-{[1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)-propyl]amino}-2-methylpropan-1-ol	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.96-8.85 (1H, m), 8.81-8.71 (1H, m), 7.95 (1H, t), 7.85-7.75 (3H, m), 7.75-7.58 (3H, m), 5.63 (1H, t), 4.60-4.50 (1H, m), 3.48 (1H, dd), 3.44-3.37 (1H, m), 2.27-2.16 (1H, m), 2.09-1.97 (1H, m), 1.24 (3H, s), 1.18 (3H, s), 0.70 (3H, t).	m/z: 364	Example 179
180		3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]-amino}propanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.25 (1H, s), 8.06 (1H, dd), 7.73 (1H, t), 7.59 (1H, d), 6.77 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 3.31-3.25 (1H, m), 3.25-3.13 (1H, m), 2.69 (2H, t), 2.31-2.17 (1H, m), 2.16-2.02 (1H, m), 0.93 (3H, t).	m/z: 379	Example 180
181	3-{[(1R)-1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)propyl]-amino}propan-1-ol HCl (1:1) m/z: 350					As Ex. 182

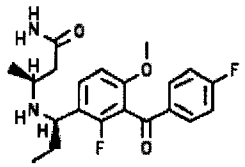
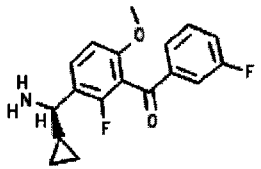
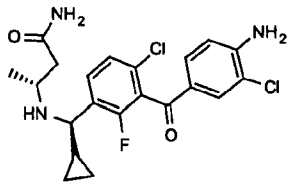
182		3-{[(1S)-1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)propyl]-amino}propan-1-ol	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.90-7.80 (2H, m), 7.80-7.66 (2H, m), 7.65-7.53 (3H, m), 4.55 (1H, dd), 3.74-3.63 (2H, m), 3.23-3.13 (1H, m), 3.12-3.02 (1H, m), 2.29-2.17 (1H, m), 2.14-2.04 (1H, m), 1.97-1.84 (2H, m), 0.94 (3H, t).	m/z: 350	Prepared according to Example 82 from Example 6; using 3-(tert-butyl-dimethyl-silyanyl-oxy)propion-aldehyde)followed by deprotection as Example 163
183		3-{[(1R)-1-{3-[(5-aminopyrazin-2-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]-amino}propanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.73 (1H, d), 7.95 (1H, d), 7.66 (1H, t), 7.53 (1H, dd), 4.53 (1H, dd), 3.37-3.16 (2H, m), 2.68 (2H, t), 2.30-2.15 (1H, m), 2.15-2.01 (1H, m), 0.94 (3H, t).	m/z: 380	Example 183
184		1-{[1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)-propyl]amino}cyclopropane-1-carboxamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.83 (2H, d), 7.77-7.60 (2H, m), 7.60-7.45 (2H, m), 7.40 (1H, d), 4.05 (1H, s), 3.07-2.87 (1H, m), 2.36 (1H, dd), 2.31-2.09 (1H, m), 1.08 (3H, d).	m/z: 375	Example 184

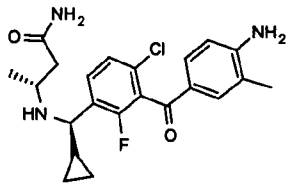
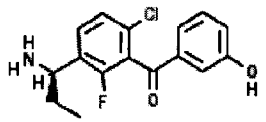
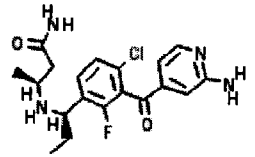
185		3-{[(R)-{3-[(5-aminopyrazin-2-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(cyclo-propyl)methyl]amino}-propanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.73-9.62 (1H, m), 9.43-9.33 (1H, m), 8.73 (1H, s), 7.98 (1H, t), 7.90-7.74 (3H, m), 7.64-7.53 (2H, m), 7.07 (1H, s), 3.98-3.88 (1H, m), 3.19 (1H, d), 3.08-2.98 (1H, m), 2.64-2.54 (2H, m), 1.53 (1H, d), 0.85-0.71 (2H, m), 0.61-0.51 (1H, m), 0.24-0.14 (1H, m).	m/z: 392	Prepared as Example 182 using Example 56
186		(3S)-3-{[(1R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-{[4-(hydroxymethyl)-phenyl]carbonyl}phenyl)propyl]amino}-butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.54 (1H, s), 9.21 (1H, s), 7.98 (1H, t), 7.77 (2H, d), 7.72 (1H, d), 7.67 (1H, s), 7.54 (2H, d), 7.23-7.15 (1H, m), 5.47-5.39 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.56 (1H, s), 2.61 (1H, dd), 2.47-2.39 (1H, m), 2.22-2.12 (1H, m), 2.06-1.96 (1H, m), 1.23 (3H, d), 0.78 (3H, t).	m/z: 407	Prepared as Example 81 using Example 50
187	(3R)-3-{[(1R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-{[4-(hydroxymethyl)-phenyl]-carbonyl}phenyl)-propyl]-amino}butanamide HCl (1:1) m/z: 407					As Ex. 186
188		(3S)-3-{[(1R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-{[3-(hydroxymethyl)-phenyl]carbonyl}phenyl)-propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.49 (1H, s), 9.18 (1H, s), 7.96 (1H, t), 7.80 (1H, s), 7.77-7.61 (4H, m), 7.57 (1H, t), 7.19 (1H, s), 5.36 (1H, s), 4.56 (3H, s), 2.59 (1H, dd), 2.48-2.34 (1H, m), 2.22-2.09 (1H, m), 2.01 (1H, s), 1.22 (3H, d), 0.84-0.69 (3H, m).	m/z: 407	Prepared as Example 81 using Example 54
189	(3R)-3-{[(1R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-{[3-(hydroxymethyl)-phenyl]-carbonyl}phenyl)-propyl]amino}butanamide HCl (1:1) m/z: 407					As Ex. 188

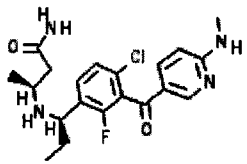
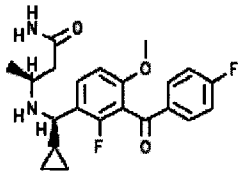
190		(3R)-3-{[(R)-{3-[(4-amino-3-cyanophenyl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(cyclopropyl)methyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.89-7.81 (1H, m), 7.80-7.70 (2H, m), 7.55 (1H, d), 6.91 (1H, d), 4.02 (1H, d), 3.75 (1H, s), 2.72-2.59 (1H, m), 2.54 (1H, dd), 1.51 (1H, s), 1.36 (3H, d), 1.03-0.88 (1H, m), 0.84-0.65 (2H, m), 0.48-0.36 (1H, m).	m/z: 429	Prepared according to Example 81 from Example 75
191		(1R)-1-{2-fluoro-3-[(4-fluorophenyl)carbonyl]-4-methoxyphenyl}-propan-1-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.94-7.83 (2H, m), 7.63 (1H, t), 7.32-7.21 (2H, m), 7.13 (1H, d), 4.44 (1H, dd), 3.82 (3H, s), 2.15-1.96 (2H, m), 0.98 (3H, t).	m/z: 289 $[M-NH_2]^+$	(i) As Example 1 Step 1 using ethyl 4-fluorobenzoate; (ii) as Intermediate 14; and (iii) as Example 1 step 3
192		(3S)-3-{[(1R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-{[5-(methylamino)-pyrazin-2-yl]carbonyl}-phenyl)propyl]-amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.83 (1H, d), 9.41-9.31 (1H, m), 8.78 (1H, s), 8.48-8.39 (1H, m), 7.95 (1H, t), 7.88 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.13 (1H, s), 4.51 (1H, s), 3.22 (1H, s), 2.92 (3H, d), 2.68 (1H, dd), 2.45 (1H, d), 2.24-2.13 (1H, m), 2.03-1.91 (1H, m), 1.20 (3H, d), 0.75 (3H, t).	m/z: 408	Prepared as Example 81 using Example 57

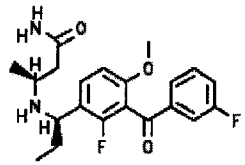
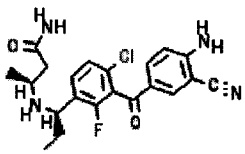
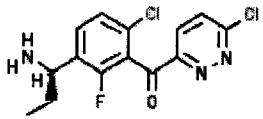
193		4-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}-carbonyl)phenol	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.85 (1H, s), 8.61 (3H, s), 7.82 (1H, t), 7.66 (2H, d), 7.62 (1H, d), 6.93 (2H, d), 4.40 (1H, dd), 2.09-1.95 (1H, m), 1.95-1.80 (1H, m), 0.83 (3H, t).	m/z: 308	Example 193
194		(3S)-3-{[(R)-{3-[(5-aminopyrazin-2-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(cyclo-propyl)methyl]amino}-butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.58 (1H, s), 9.54-9.45 (1H, m), 8.73 (1H, d), 8.05-7.95 (1H, m), 7.89-7.75 (3H, m), 7.73-7.64 (1H, m), 7.59 (1H, d), 7.14 (1H, s), 3.98-3.88 (1H, m), 3.38-3.29 (1H, m), 2.76-2.66 (1H, m), 2.48-2.40 (2H, m), 1.56 (1H, d), 1.19 (3H, d), 0.78 (2H, t), 0.62-0.52 (1H, m), 0.30-0.21 (1H, m).	m/z: 406 (Molecular ion)	Prepared as Example 138 using Intermediate 6 in place of Intermediate 2
195	(3R)-3-{[(R)-{3-[(5-aminopyrazin-2-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(cyclo-propyl)methyl]amino}-butanamide HCl (1:1) m/z: 406					As per Example 194
196		(R)-cyclopropyl({2-fluoro-3-[(4-fluorophenyl)carbonyl]-4-methoxyphenyl})methanamine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.94-7.84 (2H, m), 7.71 (1H, t), 7.32-7.21 (2H, m), 7.12 (1H, d), 3.82 (3H, s), 1.56-1.46 (1H, m), 0.92-0.83 (1H, m), 0.79-0.70 (1H, m), 0.70-0.59 (1H, m), 0.48-0.39 (1H, m).	m/z: 301 $[M-NH_2]^+$	As Example 191 using intermediate 6 in place of intermediate 2

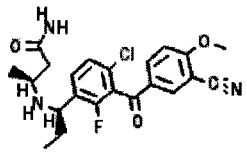
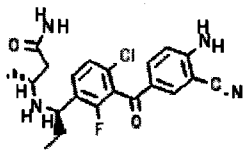
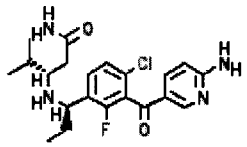
197		6-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)pyridazin-3-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.34 (1H, d), 7.69 (1H, t), 7.55 (2H, d), 4.58-4.48 (1H, m), 2.17-1.95 (2H, m), 0.98 (4H, t).	m/z: 309	Prepared as Example 51 step 1 and 2 using 6-chloropyridazine-3-carbaldehyde, followed by step 2 and 3 as in Example 1
198		(1R)-1-{2-fluoro-3-[(3-fluorophenyl)carbonyl]-4-methoxyphenyl}propan-1-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.70-7.50 (4H, m), 7.49-7.39 (1H, m), 7.14 (1H, d), 4.45 (1H, dd), 3.82 (3H, s), 2.16-1.96 (2H, m), 0.98 (3H, t).	m/z: 289 $[M-NH_2]^+$	As for Example 40 using methyl 3-fluorobenzoate in anion chemistry
199		(3R)-3-{[(1R)-1-{2-fluoro-3-[(4-fluorophenyl)carbonyl]-4-methoxyphenyl}propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.93-7.83 (2H, m), 7.57 (1H, t), 7.25 (2H, t), 7.02 (1H, d), 4.01 (1H, t), 3.78 (3H, s), 3.06-2.96 (1H, m), 2.37 (1H, dd), 2.25 (1H, dd), 1.92-1.82 (1H, m), 1.76-1.65 (1H, m), 1.09 (3H, d), 0.86 (3H, t).	88% pure m/z: 391	Prepared according to Example 81 using Example 191

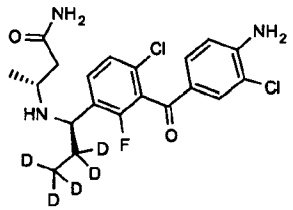
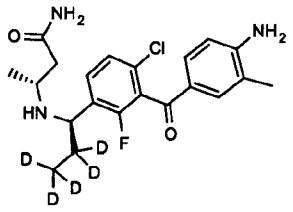
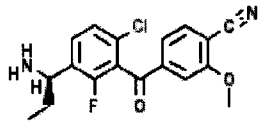
200		(3S)-3-{[(1R)-1-{2-fluoro-3-[(4-fluorophenyl)carbonyl]-4-methoxyphenyl}propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.94-7.85 (2H, m), 7.68 (1H, t), 7.32-7.23 (2H, m), 7.16 (1H, d), 4.59-4.52 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.46-3.39 (1H, m), 2.68-2.47 (2H, m), 2.17-2.05 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.93 (3H, t).	m/z: 391	Prepared according to Example 81 using Example 191
201		(R)-cyclopropyl({2-fluoro-3-[(3-fluorophenyl)carbonyl]-4-methoxyphenyl})methanamine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.73 (1H, t), 7.66-7.49 (3H, m), 7.49-7.39 (1H, m), 7.13 (1H, d), 3.82 (3H, s), 3.81-3.75 (1H, m), 1.58-1.46 (1H, m), 0.94-0.82 (1H, m), 0.80-0.70 (1H, m), 0.70-0.59 (1H, m), 0.50-0.39 (1H, m).	m/z: 301 $[M-NH_2]^+$	As Example 196 using methyl 3-fluorobenzoate in step 1
202		(3R)-3-{[(R)-{3-[(4-amino-3-chlorophenyl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(cyclopropyl)methyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.76 (1H, t), 7.65 (1H, s), 7.56 (1H, d), 7.50 (1H, dd), 6.85 (1H, d), 4.09 (1H, d), 3.87-3.75 (1H, m), 2.69 (1H, dd), 2.56 (1H, dd), 1.56 (1H, d), 1.39 (3H, d), 1.05-0.90 (1H, m), 0.87-0.68 (2H, m), 0.49-0.37 (1H, m).	m/z: 438	Prepared according to Example 81 from Example 76

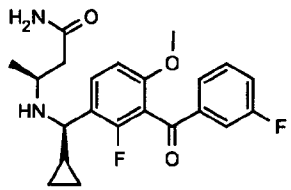
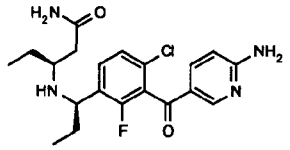
203		(3R)-3-{[(R)-{3-[(4-amino-3-methylphenyl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(cyclopropyl)methyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.72 (1H, t), 7.54 (1H, d), 7.49 (1H, s), 7.42 (1H, d), 6.68 (1H, d), 4.07 (1H, d), 3.85-3.74 (1H, m), 2.68 (1H, dd), 2.55 (1H, dd), 2.15 (3H, s), 1.62-1.49 (1H, m), 1.38 (3H, d), 1.04-0.89 (1H, m), 0.86-0.68 (2H, m), 0.49-0.38 (1H, m).	m/z: 418	Prepared according to Example 81 from Example 77
204		3-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}-carbonyl)phenol	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.05 (1H, s), 8.57 (3H, s), 7.84 (1H, t), 7.66 (1H, d), 7.40 (1H, t), 7.24-7.11 (3H, m), 4.42 (1H, dd), 2.08-1.94 (1H, m), 1.94-1.81 (1H, m), 0.83 (3H, t).	m/z: 308	Prepared as Example 193 using 3-benzyloxy benzyaldehyde in Step 1
205		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(2-aminopyridin-4-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.02 (1H, s), 9.64 (1H, s), 8.24-8.12 (3H, m), 7.82-7.67 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.06 (1H, d), 4.54 (1H, s), 4.24-4.03 (1H, m), 2.76 (1H, dd), 2.47 (1H, d), 2.30-2.16 (1H, m), 2.10-1.98 (1H, m), 1.24 (3H, s), 0.77 (3H, t).	m/z: 393	Prepared as Example 81 from 4-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)pyridin-2-amine
206	(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(2-aminopyridin-4-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}butanamide HCl (1:1) m/z: 392					As Ex. 205

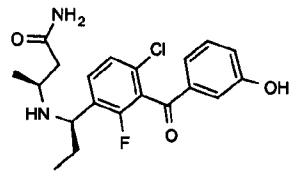
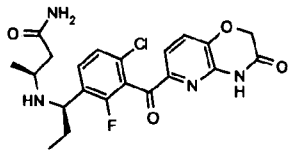
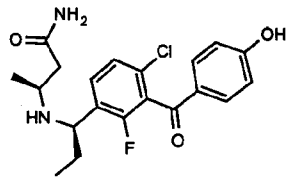
207		(3S)-3-{[(1R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-{[6-(methylamino)pyridin-3-yl]carbonyl}phenyl)propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.24 (1H, d), 7.94-7.84 (1H, m), 7.58 (1H, t), 7.39 (1H, d), 6.60 (1H, d), 4.08 (1H, dd), 2.97 (3H, s), 2.90-2.79 (1H, m), 2.26 (2H, d), 1.93-1.81 (1H, m), 1.75-1.63 (1H, m), 1.08 (3H, d), 0.87 (3H, t).	m/z: 407	Prepared according to Example 81 using Example 36
208	(3R)-3-{[(1R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-{[6-(methylamino)pyridin-3-yl]carbonyl}phenyl)propyl]amino}butanamide HCl (1:1) m/z: 407					As Ex. 207
209	(3R)-3-{[(R)-cyclopropyl({2-fluoro-3-[(4-fluorophenyl)carbonyl]-4-methoxyphenyl})methyl]amino}butanamide HCl (1:1) m/z: 403					As Ex. 130
210		(3S)-3-{[(R)-cyclopropyl({2-fluoro-3-[(4-fluorophenyl)carbonyl]-4-methoxyphenyl})methyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.96-7.86 (2H, m), 7.74 (1H, t), 7.33-7.22 (2H, m), 7.15 (1H, d), 3.93 (1H, d), 3.83 (3H, s), 3.51 (1H, q), 2.63 (2H, d), 1.65-1.57 (1H, m), 1.36 (3H, d), 0.99-0.90 (1H, m), 0.78-0.68 (2H, m), 0.48-0.40 (1H, m).	m/z: 403	Prepared according to Example 81 using Example 196
211	(3R)-3-{[(1R)-1-{2-fluoro-3-[(3-fluorophenyl)carbonyl]-4-methoxyphenyl}propyl]amino}butanamide HCl (1:1) m/z: 391					As Ex. 211

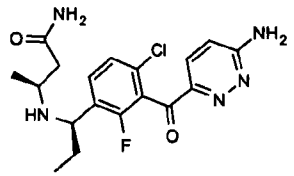
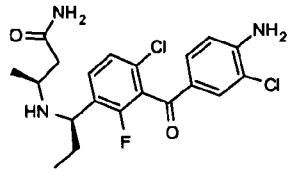
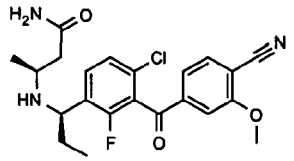
212		(3S)-3-{[(1R)-1-{2-fluoro-3-[(3-fluorophenyl)carbonyl]-4-methoxyphenyl}propyl] amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.70 (1H, t), 7.65-7.50 (3H, m), 7.49-7.41 (1H, m), 7.17 (1H, d), 4.57 (1H, dd), 3.83 (3H, s), 3.49-3.41 (1H, m), 2.65-2.54 (2H, m), 2.19-2.05 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.93 (3H, t).	m/z: 391	Prepared according to Example 81 using Example 198
213		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(4-amino-3-cyanophenyl}carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.85 (1H, dd), 7.77 (1H, s), 7.69 (1H, t), 7.55 (1H, d), 6.91 (1H, d), 4.60 (1H, s), 2.66-2.49 (2H, m), 2.21-2.00 (2H, m), 1.36 (3H, d), 0.99-0.84 (3H, m). 1H hidden under solvent peak	m/z: 417	Prepared according to Example 81 from Example 72
214		(1R)-1-{4-chloro-3-[(6-chloropyridazin-3-yl)carbonyl]-2-fluorophenyl}propan-1-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.45 (1H, d), 8.17-8.08 (1H, m), 7.70 (1H, t), 7.57 (1H, d), 4.53 (1H, dd), 2.16-1.96 (2H, m), 0.99 (3H, t).	m/z: 327	Prepared as Example 51 using 6-chloropyridazine-3-carbaldehyde

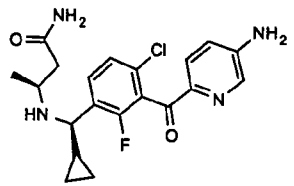
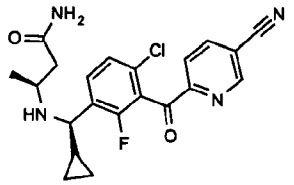
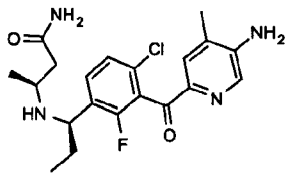
215		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-3-[(3-cyano-4-methoxyphenyl)carbonyl]-2-fluorophenyl}propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.17 (1H, dd), 8.12 (1H, d), 7.75 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.40 (1H, d), 4.65 (1H, dd), 4.10 (3H, s), 3.55-3.41 (1H, m), 2.71-2.50 (2H, m), 2.24-2.05 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.94 (3H, t).	m/z: 432	Prepared according to Example 81 from Example 73
216		(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(4-amino-3-cyanophenyl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.83 (1H, dd), 7.80-7.65 (2H, m), 7.63-7.53 (1H, m), 6.91 (1H, d), 4.65 (1H, dd), 3.76-3.62 (1H, m), 2.74-2.61 (1H, m), 2.61-2.50 (1H, m), 2.31-2.16 (1H, m), 2.16-1.99 (1H, m), 1.45-1.34 (3H, m), 0.95 (3H, t).	m/z: 417	Prepared according to Example 81 from Example 72
217	(3R)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-3-[(3-cyano-4-methoxyphenyl)carbonyl]-2-fluorophenyl}propyl]amino}butanamide HCl (1:1) m/z: 432					As Ex. 215
218		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}-4-methylpentanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.39-8.34 (2H, m), 7.82 (1H, t), 7.62 (1H, dd), 7.13 (1H, dd), 4.71 (1H, dd), 3.48-3.40 (1H, m), 2.69 (1H, dd), 2.50 (1H, dd), 2.42-2.07 (3H, m), 1.06 (3H, d), 1.03 (3H, d), 0.93 (3H, t).	m/z: 421.2	Example 218

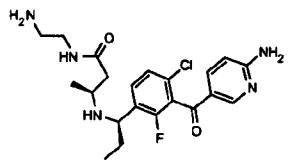
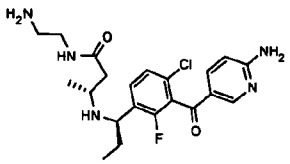
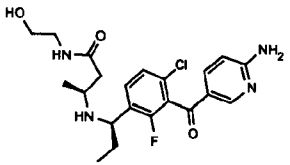
219	(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}-4-methylpentanamide HCl (1:1) m/z: 421.0					As Ex. 218
220		(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(4-amino-3-chlorophenyl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(2,2,3,3,3-deutero)propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.75-7.67 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.57 (1H, d), 7.50 (1H, d), 6.85 (1H, d), 4.65 (1H, s), 3.73-3.62 (1H, m), 2.74-2.61 (1H, m), 2.57 (1H, dd), 1.38 (3H, d).	m/z: 431	From example 78 using method from Example 267
221		(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(4-amino-3-methylphenyl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(2,2,3,3,3-deutero)propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.67 (1H, t), 7.55 (1H, d), 7.49 (1H, s), 7.42 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.65 (1H, s), 3.73-3.62 (1H, m), 2.68 (1H, dd), 2.58 (1H, dd), 2.16 (3H, s), 1.38 (3H, d).	m/z: 411	Prepared according to Example 220
222		4-({3-[(1R)-1-aminopropyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)-2-methoxybenzonitrile	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.82 (1H, d), 7.76-7.65 (2H, m), 7.59 (1H, d), 7.35 (1H, d), 4.51 (1H, t), 4.05 (3H, s), 2.15-2.01 (2H, m), 0.99 (3H, t).	m/z: 347 (Fragment)	Example 222

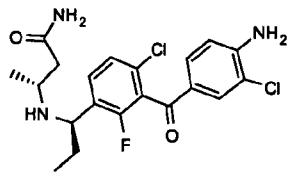
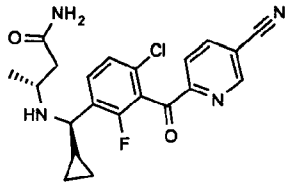
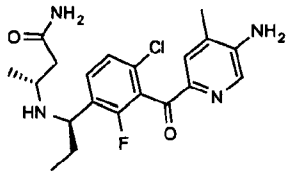
223	(3R)-3-{[(R)-cyclopropyl({2-fluoro-3-[(3-fluorophenyl)carbonyl]-4-methoxyphenyl})methyl]amino}butanamide HCl (1:1) m/z: 403					As Ex. 144
224		(3S)-3-{[(R)-cyclopropyl({2-fluoro-3-[(3-fluorophenyl)carbonyl]-4-methoxyphenyl})methyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.76 (1H, t), 7.66-7.50 (3H, m), 7.49-7.39 (1H, m), 7.16 (1H, d), 3.94 (1H, d), 3.83 (3H, s), 3.56-3.46 (1H, m), 2.63 (2H, d), 1.61 (1H, d), 1.36 (3H, d), 1.00-0.89 (1H, m), 0.79-0.67 (2H, m), 0.49-0.39 (1H, m).	m/z: 403	Prepared according to Example 81 using Example 201
225		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}pentanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.32 (1H, d), 8.23 (1H, dd), 7.77 (1H, t), 7.60 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 4.69 (1H, dd), 3.36-3.28 (1H, m), 2.76 (1H, dd), 2.54 (1H, dd), 2.29-2.07 (2H, m), 2.07-1.92 (1H, m), 1.75-1.61 (1H, m), 1.01 (3H, t), 0.93 (3H, t).	m/z: 407.0	Prepared according to Example 81 using Example 1 and (N-pent-2-enoyl)-(2R)-bornane-10,2-sultam
226	(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}pentanamide HCl (1:1) m/z: 407.0					Example 225

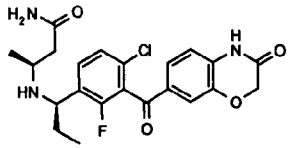
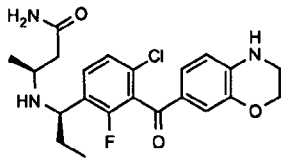
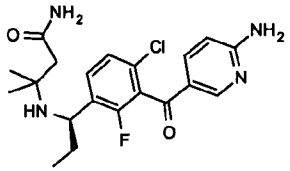
227		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(3-hydroxyphenyl)carbonyl]phenyl}propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.04 (1H, s), 9.65 (1H, s), 9.27 (1H, d), 8.00 (1H, t), 7.76-7.65 (2H, m), 7.40 (1H, t), 7.25-7.11 (4H, m), 4.56 (1H, s), 3.29 (1H, s), 2.64 (1H, dd), 2.50-2.40 (2H, m), 2.24-2.13 (1H, m), 2.07-1.95 (1H, m), 1.23 (3H, d), 0.77 (3H, t).	m/z: 393	Prepared as Example 81 using Example 204 in Step 1
228	(3R)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(3-hydroxyphenyl)carbonyl]phenyl}propyl]amino}butanamide HCl (1:1) m/z: 393				Prepared as Example 81 using Example 204 in Step 1	
229		(3S)-3-{[(1R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-({3-oxo-2H,3H,4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl}carbonyl)phenyl]propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.94 (1H, d), 7.70-7.64 (1H, m), 7.51 (2H, d), 4.68-4.57 (1H, m), 3.52-3.48 (1H, m), 2.73-2.54 (2H, m), 2.21-2.07 (2H, m), 1.75-1.55 (1H, m), 1.52-1.42 (1H, m), 1.32 (3H, s), 0.93 (3H, d).	m/z: 449	Prepared according to Example 81 using Example 58
230		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(4-hydroxyphenyl)carbonyl]phenyl}propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.83 (1H, s), 9.52-9.45 (1H, m), 9.19-9.12 (1H, m), 7.92 (1H, t), 7.72-7.61 (4H, m), 7.18 (1H, s), 6.93 (2H, d), 4.59-4.51 (1H, m), 3.27 (1H, s), 2.60 (1H, dd), 2.47-2.39 (1H, m), 2.20-2.11 (1H, m), 2.04-1.95 (1H, m), 1.23 (3H, d), 0.77 (3H, t).	m/z: 393	Prepared as Example 81 using Example 193 in Step 1
231	(3R)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(4-hydroxyphenyl)carbonyl]phenyl}propyl]amino}butanamide HCl (1:1) m/z: 393					As Ex. 230

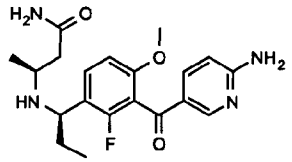
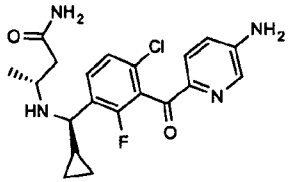
232		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridazin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.38 (2H, s), 7.81 (1H, t), 7.63 (1H, d), 7.16 (1H, d), 4.67 (1H, dd), 3.55-3.45 (1H, m), 2.70-2.58 (2H, m), 2.26-2.09 (2H, m), 1.42 (3H, d), 0.93 (3H, t).	m/z: 393	Prepared according to Example 81 using Example 197
233	(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridazin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}butanamide HCl (1:1) m/z: 393					As Ex. 232
234		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(4-amino-3-chlorophenyl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.70 (1H, t), 7.65 (1H, s), 7.56 (1H, d), 7.49 (1H, d), 6.84 (1H, d), 4.64 (1H, d), 3.55-3.38 (1H, m), 2.69-2.51 (2H, m), 2.25-1.99 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.93 (3H, t).	m/z: 427	Prepared according to Example 81 from Example 74
235		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-3-[(4-cyano-3-methoxyphenyl)carbonyl]-2-fluorophenyl}propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.81 (1H, d), 7.72-7.55 (2H, m), 7.43 (1H, d), 7.37 (1H, dd), 4.08 (1H, dd), 4.02 (3H, s), 2.91-2.77 (1H, m), 2.34-2.10 (2H, m), 1.97-1.77 (1H, m), 1.77-1.60 (1H, m), 1.08 (3H, d), 0.86 (3H, t).	m/z: 432	Prepared according to Example 81 using Example 222
236	(3R)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-3-[(4-cyano-3-methoxyphenyl)carbonyl]-2-fluorophenyl}propyl]amino}butanamide HCl (1:1) m/z: 432					As Ex. 235

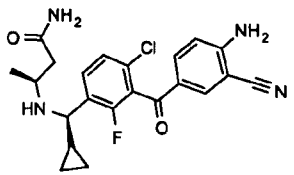
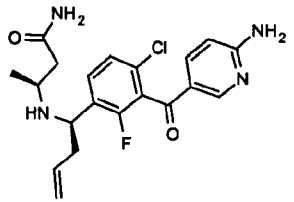
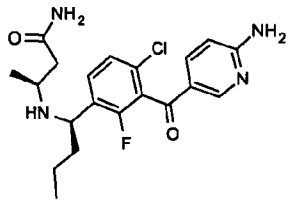
237		(3S)-3-{[(R)-{3-[(5-aminopyridin-2-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(cyclopropyl)methyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.99 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.69 (1H, t), 7.46 (1H, d), 7.09 (1H, dd), 3.94 (1H, s), 3.58-3.44 (1H, m), 2.58 (2H, s), 1.51 (1H, s), 1.31 (3H, d), 0.91 (1H, d), 0.70 (2H, s), 0.43 (1H, s).	m/z: 405	Prepared according to Example 81 from Example 61
238		(3S)-3-{[(R)-{4-chloro-3-[(5-cyanopyridin-2-yl)carbonyl]-2-fluorophenyl}(cyclopropyl)methyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.99 (1H, d), 8.50 (1H, dd), 8.39 (1H, d), 7.80 (1H, t), 7.55 (1H, d), 4.03 (1H, d), 3.58-3.45 (1H, m), 2.70-2.57 (2H, m), 1.58 (1H, s), 1.35 (3H, d), 1.02-0.89 (1H, m), 0.82-0.68 (2H, m), 0.51-0.40 (1H, m).	m/z: 415	Prepared according to Example 81 from Example 62
239		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(5-amino-4-methylpyridin-2-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.93 (1H, s), 7.91-7.85 (1H, m), 7.64 (1H, t), 7.50 (1H, d), 4.64 (1H, dd), 3.59-3.47 (1H, m), 2.68-2.52 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.22-1.98 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.94 (3H, t).	m/z: 407	Prepared according to Example 81 from Example 71

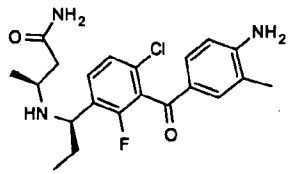
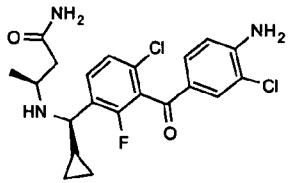
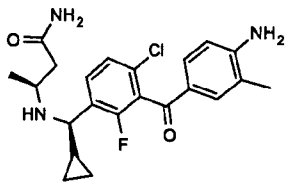
240		(3S)-N-(2-aminoethyl)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}-butanamide	HCl (1:2)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.41-8.28 (2H, m), 7.89 (1H, t), 7.62 (1H, d), 7.10 (1H, d), 4.70 (1H, dd), 3.62-3.40 (4H, m), 3.13-3.02 (2H, m), 2.81-2.62 (2H, m), 2.31-2.09 (2H, m), 1.42 (3H, d), 0.94 (3H, t)	m/z: 436	Example 240
241		(3R)-N-(2-aminoethyl)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}-butanamide	HCl (1:2)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.41-8.28 (2H, m), 7.84 (1H, t), 7.63 (1H, d), 7.11 (1H, d), 4.71 (1H, dd), 3.83-3.67 (1H, m), 3.55-3.48 (2H, m), 3.10 (2H, t), 2.82-2.60 (2H, m), 2.39-2.25 (1H, m), 2.19-2.03 (1H, m), 1.43 (3H, d), 0.95 (3H, t).	m/z: 436	As for Example 240
242		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}-N-(2-hydroxyethyl)butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.36-8.23 (2H, m), 7.78 (1H, t), 7.66-7.58 (1H, m), 7.03 (1H, d), 4.72-4.63 (1H, m), 3.61 (2H, t), 3.52-3.49 (1H, m), 3.48-3.41 (1H, m), 3.17-3.12 (1H, m), 2.67-2.56 (2H, m), 2.24-2.09 (2H, m), 1.40 (3H, d), 0.94 (3H, t).	m/z: 437	Example 242
243	(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}-N-(2-hydroxyethyl)butanamide HCl (1:1) m/z: 436					As Ex. 242

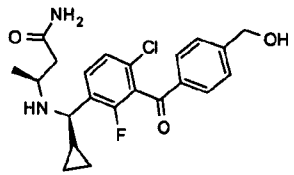
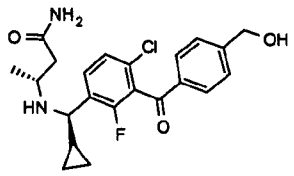
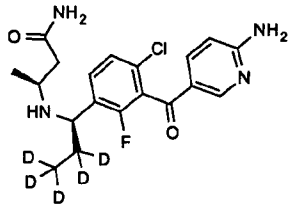
244		(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(4-amino-3-chlorophenyl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.71 (1H, t), 7.66 (1H, s), 7.57 (1H, d), 7.49 (1H, d), 6.85 (1H, d), 4.67 (1H, dd), 3.69 (1H, dd), 2.68 (1H, dd), 2.58 (1H, dd), 2.33-2.18 (1H, m), 2.16-2.00 (1H, m), 1.38 (3H, d), 0.94 (3H, t).	m/z: 427	Prepared according to Example 81 from Example 74
245		(3R)-3-{[(R)-{4-chloro-3-[(5-cyanopyridin-2-yl)carbonyl]-2-fluorophenyl}(cyclopropyl)methyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.99 (1H, d), 8.50 (1H, dd), 8.39 (1H, d), 7.81 (1H, t), 7.56 (1H, d), 4.09 (1H, d), 3.85-3.73 (1H, m), 2.69 (1H, dd), 2.56 (1H, dd), 1.55 (1H, s), 1.39 (3H, d), 1.05-0.92 (1H, m), 0.92-0.68 (2H, m), 0.49-0.37 (1H, m).	m/z: 415	Prepared according to Example 81 from Example 62
246		(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(5-amino-4-methylpyridin-2-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.93 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.65 (1H, t), 7.51 (1H, d), 4.96-4.73 (16H, m), 4.64 (1H, dd), 3.70 (1H, dd), 3.42-3.21 (13H, m), 2.69 (1H, dd), 2.56 (1H, dd), 2.32-2.16 (4H, m), 2.16-2.00 (1H, m), 1.39 (3H, d), 0.96 (3H, t).	m/z: 407	Prepared according to Example 81 from Example 71

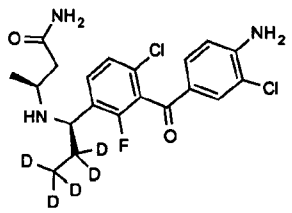
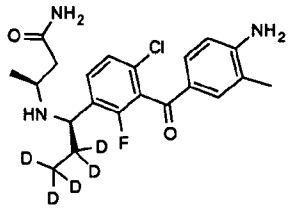
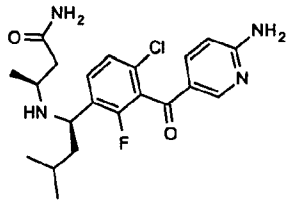
247		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)carbonyl]phenyl}propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 11.23 (1H, s), 9.72 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.01 (1H, t), 7.69 (2H, d), 7.39 (1H, dd), 7.32 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.05 (1H, d), 4.69 (2H, s), 4.54 (1H, s), 3.28 (1H, s), 2.71-2.59 (1H, m), 2.48-2.39 (1H, m), 2.25-2.13 (1H, m), 2.07-1.95 (1H, m), 1.22 (3H, d), 0.77 (3H, t).	m/z: 448	Prepared as Example 81 using Example 60 in Step 1
248	(3R)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-l)carbonyl]phenyl}propyl]amino}butanamide HCl (1:1) m/z: 448					As Ex. 247
249		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-3-[(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)carbonyl]-2-fluorophenyl}propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.60-9.51 (1H, m), 9.24-9.15 (1H, m), 7.90 (1H, t), 7.68 (1H, s), 7.64 (1H, d), 7.35-7.26 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.08 (1H, d), 7.03 (1H, s), 6.61 (1H, d), 4.53 (1H, s), 4.17-4.07 (2H, m), 3.41-3.39 (2H, m), 3.27 (1H, s), 2.68-2.57 (1H, m), 2.47-2.39 (1H, m), 2.22-2.12 (1H, m), 2.04-1.93 (1H, m), 1.22 (3H, d), 0.76 (3H, t).	m/z: 434	Prepared as Example 81 using Example 65 in Step 1
250		3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}-3-methylbutanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.45 (2H, s), 8.25 (1H, s), 8.01-7.71 (5H, m), 7.64 (1H, d), 7.56 (1H, s), 6.73 (1H, d), 4.68-4.58 (1H, m), 2.57 (2H, s), 2.17-2.01 (2H, m), 1.36 (3H, s), 1.27 (3H, s), 0.76 (3H, t).	m/z: 407	Example 250

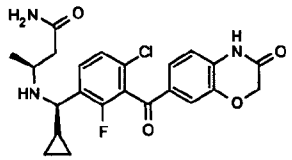
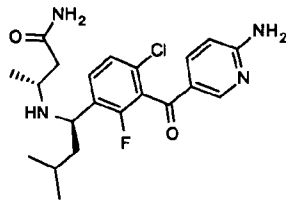
251	3-{[(1S)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}-3-methylbutanamide HCl (1:1) m/z: 407					Example 251
252		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-2-fluoro-4-methoxyphenyl}propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.30 (2H, d), 7.74 (1H, t), 7.19 (1H, d), 7.10 (1H, d), 4.58 (1H, dd), 3.87 (3H, s), 3.49-3.40 (1H, m), 2.70-2.54 (2H, m), 2.21-2.08 (2H, m), 1.40 (3H, d), 0.92 (3H, t).	m/z: 389	Prepared according to Example 81 using Example 63
253	(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-2-fluoro-4-methoxyphenyl}propyl]amino}butanamide HCl (1:1) m/z: 389					As Ex. 252
254		(3R)-3-{[(R)-{3-[(5-aminopyridin-2-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(cyclopropyl)methyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.00 (1H, d), 7.92 (1H, d), 7.70 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.10 (1H, dd), 4.05 (1H, d), 3.84-3.70 (1H, m), 2.75-2.59 (1H, m), 2.53 (1H, dd), 1.54 (1H, s), 1.38 (3H, d), 1.03-0.87 (1H, m), 0.87-0.66 (2H, m), 0.50-0.38 (1H, m).	m/z: 405	Prepared according to Example 81 from Example 61

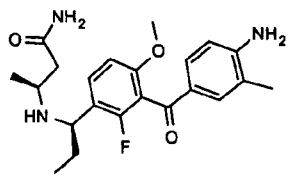
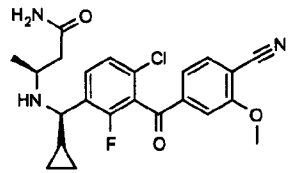
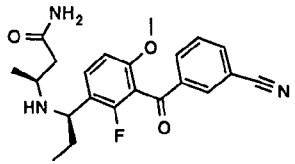
255		(3S)-3-{[(R)-{3-[(4-amino-3-cyanophenyl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(cyclopropyl)methyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.87 (1H, dd), 7.84-7.71 (2H, m), 7.56 (1H, d), 6.91 (1H, d), 3.99 (1H, d), 3.61-3.47 (1H, m), 2.72-2.56 (2H, m), 1.70-1.54 (1H, m), 1.38 (3H, d), 1.03-0.88 (1H, m), 0.83-0.67 (2H, m), 0.52-0.39 (1H, m).	m/z: 429	Prepared according to Example 81 from Example 75
256		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}but-3-en-1-yl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.33 (2H, d), 7.80 (1H, t), 7.61 (1H, d), 7.13 (1H, d), 5.75-5.64 (1H, m), 5.24-5.13 (2H, m), 4.86 (1H, dd), 3.57-3.49 (1H, m), 3.00-2.82 (2H, m), 2.72-2.60 (2H, m), 1.42 (3H, d).	m/z: 405	Prepared according to Example 81 using Example 67
257	(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}but-3-en-1-yl]amino}butanamide HCl (1:1) m/z: 405					As Ex. 256
258		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}butyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.36 (2H, d), 7.81 (1H, t), 7.62 (1H, d), 7.13 (1H, d), 4.73 (1H, dd), 3.54-3.43 (1H, m), 2.69-2.58 (2H, m), 2.18-2.05 (2H, m), 1.41 (3H, d), 1.35 (1H, dd), 1.29-1.16 (1H, m), 0.99 (3H, t).	m/z: 407	Prepared according to Example 81 using Example 66

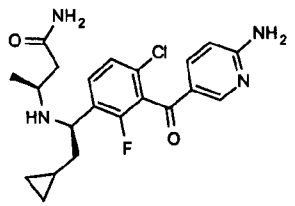
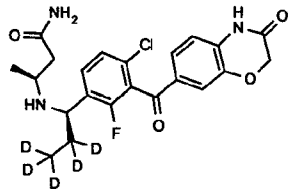
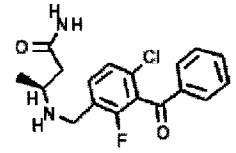
259		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(4-amino-3-methylphenyl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.69 (1H, t), 7.56 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.45 (1H, d), 6.75 (1H, d), 4.68 (1H, dd), 3.54-3.41 (1H, m), 2.71-2.53 (2H, m), 2.18 (3H, s), 1.38 (3H, d), 0.93 (3H, t).	m/z: 406	Example 259
260	(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(4-amino-3-methylphenyl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}butanamide HCl (1:1) m/z: 406					As Ex. 259
261		(3S)-3-{[(R)-{3-[(4-amino-3-chlorophenyl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(cyclopropyl)methyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.78 (1H, t), 7.67 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.50 (1H, d), 6.84 (1H, d), 4.03 (1H, d), 3.60-3.46 (1H, m), 2.65 (2H, d), 1.61 (1H, s), 1.37 (3H, d), 1.03-0.90 (1H, m), 0.83-0.69 (2H, m), 0.51-0.40 (1H, m).	m/z: 438	Prepared according to Example 81 from Example 76
262		(3S)-3-{[(R)-{3-[(4-amino-3-methylphenyl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}-(cyclopropyl)-methyl]-amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.76 (1H, t), 7.58-7.48 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.45 (1H, d), 6.74 (1H, d), 4.03 (1H, d), 3.59-3.46 (1H, m), 2.66 (2H, d), 2.17 (3H, s), 1.68-1.54 (1H, m), 1.37 (3H, d), 1.03-0.89 (1H, m), 0.83-0.68 (2H, m), 0.51-0.39 (1H, m).	m/z: 418	Prepared according to Example 81 from Example 77

263		(3S)-3-{[(R)-(4-chloro-2-fluoro-3-{[4-(hydroxyl-methyl)phenyl]-carbonyl}phenyl)(cyclo-propyl)-methyl]amino}-butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.54 (1H, s), 9.46 (1H, s), 8.06 (1H, t), 7.78 (2H, d), 7.69 (2H, m), 7.55 (2H, d), 7.18 (1H, s), 5.50-5.38 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.03-3.94 (1H, m), 3.35 (1H, m), 2.68 (1H, dd), 2.47-2.40 (1H, m), 1.60 (1H, d), 1.22 (3H, d), 0.86-0.73 (2H, m), 0.64-0.54 (1H, m), 0.33-0.23 (1H, m).	m/z: 419	Example 263
264		(3R)-3-{[(R)-(4-chloro-2-fluoro-3-{[4-(hydroxymethyl)phenyl]carbonyl}phenyl)(cyclopropyl)methyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.61-9.51 (1H, m), 9.46-9.36 (1H, m), 8.04 (1H, t), 7.78 (2H, d), 7.75-7.65 (2H, m), 7.54 (2H, d), 7.23 (1H, s), 5.47-5.39 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.09-4.02 (1H, m), 3.63-3.54 (1H, m), 2.60-2.54 (1H, m), 2.41 (1H, dd), 1.53 (1H, s), 1.26 (3H, d), 0.88-0.80 (1H, m), 0.80-0.71 (1H, m), 0.64-0.55 (1H, m), 0.31-0.22 (1H, m).	m/z: 419	Example 263
265		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(2,2,3,3,3-deutero)propyl]amino}-butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.36 (2H, d), 7.80 (1H, t), 7.62 (1H, d), 7.13 (1H, d), 4.66 (1H, s), 3.54-3.45 (1H, m), 2.72-2.56 (2H, m), 1.42 (3H, d).	m/z: 398	As Example 1 but using D5-ethyl magnesium bromide in step 2 then as Example 81
266	(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(2,2,3,3,3-deutero)propyl]amino}butanamide HCl (1:1) m/z: 398					As Ex. 265

267		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(4-amino-3-chlorophenyl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(2,2,3,3,3-deutero)propyl]amino}-butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.72 (1H, t), 7.66 (1H, s), 7.57 (1H, d), 7.49 (1H, d), 6.84 (1H, d), 4.66 (1H, s), 3.55-3.40 (1H, m), 2.71-2.54 (2H, m), 1.39 (3H, d).	m/z: 431	Example 267
268		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(4-amino-3-methylphenyl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(2,2,3,3,3-deutero)propyl]amino}-butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.69 (1H, t), 7.55 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.42 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.66 (1H, s), 3.55-3.40 (1H, m), 2.71-2.55 (2H, m), 2.15 (3H, s), 1.39 (3H, d).	m/z: 411	Prepared according to Example 267 from Example 79
269		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}-3-methylbutyl]amino}-butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.44-8.33 (2H, m), 7.86 (1H, t), 7.68-7.58 (1H, m), 7.17 (1H, d), 4.76-4.66 (1H, m), 3.53-3.44 (1H, m), 2.72-2.58 (2H, m), 2.25-2.11 (1H, m), 1.98-1.87 (1H, m), 1.42 (4H, d), 0.97 (6H, dd).	6% impurity m/z: 421	Prepared according to Example 81 from 5-({3-[(1R)-1-amino-3-methylbutyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}-carbonyl)pyridin-2-amine which was prepared according to intermediate 2 step 3 and Example 1 steps 1-3 from commercially available (1R)-1-(4-

						chloro-2-fluorophenyl)-3-methylbutan-1-amine
270		(3S)-3-{[(R)-{4-chloro-2-fluoro-3-[(3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)carbonyl]phenyl}(cyclopropyl)methyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 11.23 (1H, s), 9.51-9.41 (1H, m), 9.41-9.32 (1H, m), 8.02 (1H, t), 7.73-7.64 (2H, m), 7.39 (1H, dd), 7.32 (1H, d), 7.16 (1H, s), 7.06 (1H, d), 4.69 (2H, s), 4.04-3.95 (1H, m), 3.47-3.40 (1H, m), 2.66 (1H, dd), 2.45 (1H, dd), 1.63-1.53 (1H, m), 1.22 (3H, d), 0.86-0.72 (2H, m), 0.63-0.54 (1H, m), 0.32-0.22 (1H, m).	m/z: 460	Prepared as Example 247 using Intermediate 6 in place of Intermediate 2
271	(3R)-3-{[(R)-{4-chloro-2-fluoro-3-[(3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)carbonyl]phenyl}(cyclopropyl)methyl]-amino}butanamide HCl (1:1) m/z: 460					As Ex. 270
272		(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}-3-methylbutyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.39-8.29 (2H, m), 7.85 (1H, t), 7.64 (1H, d), 7.11 (1H, d), 4.80-4.71 (1H, m), 3.71-3.60 (1H, m), 2.66 (2H, d), 2.17-1.93 (2H, m), 1.41 (4H, d), 0.98 (6H, t). m/z: 421	Prepared according to Example 81 from 5-({3-[(1R)-1-amino-3-methylbutyl]-6-chloro-2-fluorophenyl}carbonyl)pyridin-2-amine which was prepared according to intermediate 2 step 3 and Example 1 steps 1-3 from commercially available (1R)-1-(4-chloro-2-fluorophenyl)-3-methylbutan-1-amine	

273		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(4-amino-3-methylphenyl)carbonyl]-2-fluoro-4-methoxyphenyl}propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.67 (1H, t), 7.61 (1H, s), 7.54 (1H, dd), 7.15 (1H, d), 6.95 (1H, d), 4.58 (1H, dd), 3.83 (3H, s), 3.51-3.39 (1H, m), 2.67-2.57 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.22-2.05 (2H, m), 1.38 (3H, d), 0.92 (3H, t).	m/z: 402	Example 273
274	(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(4-amino-3-methylphenyl)carbonyl]-2-fluoro-4-methoxyphenyl}propyl]amino}butanamide HCl (1:1) m/z: 402					As Ex. 273
275		(3S)-3-{[(R)-{4-chloro-3-[(4-cyano-3-methoxyphenyl)carbonyl]-2-fluorophenyl}(cyclopropyl)methyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.84 (2H, t), 7.69 (1H, d), 7.60 (1H, dd), 7.42 (1H, dd), 4.05 (3H, s), 4.02 (1H, d), 3.58-3.48 (1H, m), 2.71-2.58 (2H, m), 1.69-1.55 (1H, m), 1.37 (3H, d), 1.04-0.89 (1H, m), 0.83-0.68 (2H, m), 0.52-0.39 (1H, m).	m/z: 444.2	Prepared according to Example 81 using Example 69
276		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(3-cyanophenyl)carbonyl]-2-fluoro-4-methoxyphenyl}propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.20-8.08 (2H, m), 8.04 (1H, d), 7.81-7.68 (2H, m), 7.19 (1H, d), 4.58 (1H, dd), 3.84 (3H, s), 3.54-3.41 (1H, m), 2.71-2.53 (2H, m), 2.25-2.05 (2H, m), 1.40 (3H, d), 0.93 (3H, t).	m/z: 398	Prepared according to Example 81 from Example 80
277	(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(3-cyanophenyl)carbonyl]-2-fluoro-4-methoxyphenyl}propyl]amino}butanamide					As Ex. 276

	HCl (1:1) m/z: 398					
278		(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}-2-cyclopropylethyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.41-8.31 (2H, m), 7.85 (1H, t), 7.62 (1H, d), 7.15 (1H, d), 4.82-4.76 (1H, m), 3.59-3.47 (1H, m), 2.74-2.55 (2H, m), 2.12-2.04 (2H, m), 1.42 (3H, d), 0.67-0.56 (1H, m), 0.56-0.40 (2H, m), 0.29-0.19 (1H, m), 0.07–0.03 (1H, m).	m/z: 419	As Example 1 using Intermediate 4 then as Example 1
279	(3R)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}-2-cyclopropylethyl]amino}butanamide HCl (1:1) m/z: 419					As Ex. 278
280		(3S)-3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)carbonyl]phenyl}(2,2,3,3,3-pentadeuteryl)propyl]amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.74 (1H, t), 7.63-7.54 (1H, m), 7.50-7.38 (2H, m), 7.04 (1H, d), 4.67 (3H, d), 3.54-3.41 (1H, m), 2.72-2.51 (2H, m), 1.40 (3H, dd).	m/z: 453	Prepared according to Example 1 using Example 70
281		(3S)-3-{[(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]-amino}butanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.40 (1H, d), 9.28 (1H, s), 7.90 (1H, t), 7.84 (2H, d), 7.79 (1H, t), 7.70 (1H, s), 7.67-7.57 (3H, m), 7.17 (1H, s), 4.28 (2H, s), 3.59 (1H, s), 2.66 (1H, dd), 2.47 (1H, d), 1.31 (3H, d).	m/z: 349 (Molecular ion)	Example 281

282		(3S)-N-(2-aminoethyl)-3-{[(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]-amino}butanamide	HCl (1:2)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 50degC): 9.56 (2H, s), 8.51 (1H, s), 8.19-7.92 (4H, m), 7.85 (2H, d), 7.78 (1H, t), 7.67-7.55 (3H, m), 4.28 (2H, s), 3.65 (1H, s), 3.37-3.30 (2H, m), 2.90 (2H, s), 2.85-2.75 (1H, m), 2.63-2.53 (1H, m), 1.35 (3H, d).	m/z: 392 (Molecular ion)	Example 282
283		N-[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]oxan-4-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.08 (1H, s), 8.97 (1H, d), 8.55 (1H, d), 7.93-7.80 (2H, m), 7.68 (1H, d), 4.69 (1H, dd), 4.02 (2H, dd), 3.52-3.36 (3H, m), 2.33-2.19 (1H, m), 2.19-1.99 (3H, m), 1.83-1.64 (2H, m), 0.92 (3H, t).	m/z: 376 (Molecular ion)	Example 283
284		[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl](cyclopropylmethyl)amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.19 (1H, s), 9.03 (1H, d), 8.70 (1H, d), 8.01 (1H, dd), 7.84 (1H, t), 7.67 (1H, d), 4.58 (1H, dd), 3.03 (1H, dd), 2.86 (1H, dd), 2.34-2.21 (1H, m), 2.15-2.04 (1H, m), 1.21-1.05 (1H, m), 0.92 (3H, t), 0.74 (2H, d), 0.49-0.34 (2H, m).	m/z: 346 (Molecular ion)	Prepared according to Example 283 using Example 2 and cyclopropane-carbaldehyde

285		[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl](propan-2-yl)amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.96 (1H, d), 8.90 (1H, dd), 8.43-8.33 (1H, m), 7.82 (1H, t), 7.73 (1H, dd), 7.66 (1H, d), 4.62 (1H, dd), 3.40-3.34 (1H, m), 2.28-2.14 (1H, m), 2.14-2.04 (1H, m), 1.43-1.20 (7H, m), 0.93 (3H, t).	m/z: 334 (Molecular ion)	Prepared according to Example 283 using Example 2 and acetone
286		N-[(1S)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.91-8.81 (2H, m), 8.33-8.23 (1H, m), 7.66 (1H, dd), 7.60 (1H, t), 7.44 (1H, d), 6.74 (1H, s), 5.10 (1H, t), 4.28 (4H, d), 2.04-1.85 (2H, m), 1.01 (3H, t).(DMSO-d6)	m/z: 388 (Molecular ion)	Example 286
287		N-[(1S)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.11 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.64 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.63 (1H, t), 7.46 (1H, d), 6.91 (1H, s), 5.14-5.04 (1H, m), 3.89 (2H, s), 3.37 (2H, s), 2.67-2.56 (2H, m), 2.00-1.84 (2H, m), 1.01 (3H, t).	m/z: 402 (Molecular ion)	Example 286 using 1-(tert-butoxycarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine-3-carboxylic acid
288		[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl](1H-imidazol-5-ylmethyl)amine	HCl (1:2)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.26 (1H, s), 9.04 (2H, d), 8.78 (1H, d), 8.08-7.93 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.69 (1H, d), 4.71 (1H, dd), 4.55 (1H, d), 4.43 (1H, d), 2.43-2.33 (1H, m), 2.25-2.14 (1H, m), 1.01-0.89 (3H, m).	m/z: 373 (Molecular ion)	Example 283 using 1-trityl-1H-imidazole-4-carboxaldehyde deprotection as Example 8

289		[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl](methyl)amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.04 (1H, d), 8.95 (1H, dd), 8.48 (1H, dt), 7.83 (1H, ddd), 7.77 (1H, t), 7.66 (1H, dd), 4.50 (1H, dd), 2.72 (3H, s), 2.31-2.18 (1H, m), 2.14-2.00 (1H, m), 0.95 (3H, t).	m/z: 307 (Molecular ion)	Example 289
290		[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl](2-fluoroethyl)amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.07 (1H, d), 8.96 (1H, dd), 8.52 (1H, dt), 7.90-7.76 (2H, m), 7.68 (1H, dd), 4.84-4.78 (1H, m), 4.73-4.68 (1H, m), 4.63 (1H, dd), 3.55-3.35 (2H, m), 2.35-2.21 (1H, m), 2.17-2.04 (1H, m), 0.94 (3H, t).	m/z: 339 (Molecular ion)	As for Example 289 using fluoroacetic acid in step 1.
291		N-[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.18 (1H, s), 9.04 (1H, s), 8.91-8.78 (1H, m), 8.72 (1H, d), 8.19-7.97 (1H, m), 7.66 (1H, t), 7.48 (1H, d), 6.77 (1H, s), 5.15-5.06 (1H, m), 4.30 (4H, d), 2.04-1.86 (2H, m), 1.01 (3H, t).	m/z: 388 (Molecular ion)	Example 286 using Example 2

292		(3R)-N-[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]oxolan-3-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.93-8.78 (2H, m), 8.32-8.21 (1H, m), 7.77-7.58 (2H, m), 7.47 (1H, d), 3.98-3.80 (2H, m), 3.80-3.66 (2H, m), 3.62 (1H, dd), 3.28-3.15 (1H, m), 2.09-1.97 (1H, m), 1.97-1.82 (1H, m), 1.82-1.58 (2H, m), 0.86 (3H, t).	m/z: 363 (Molecular ion)	As Example 283 using 3-oxotetrahydrofuran then separation of diastereoisomers by prep HPLC
293		(3S)-N-[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]oxolan-3-amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.93-8.79 (2H, m), 8.32-8.22 (1H, m), 7.75-7.60 (2H, m), 7.47 (1H, d), 4.00 (1H, dd), 3.97-3.84 (1H, m), 3.80-3.60 (2H, m), 3.43 (1H, dd), 3.26-3.14 (1H, m), 2.09-1.96 (1H, m), 1.96-1.78 (2H, m), 1.78-1.62 (1H, m), 0.87 (3H, t).	m/z: 363 (Molecular ion)	As Example 283 using 3-oxotetrahydrofuran then separation of diastereoisomers by prep HPLC
294		N-[(1S)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]piperidine-3-carboxamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.08 (1H, d), 8.99 (1H, d), 8.76 (1H, d), 8.59 (1H, t), 8.00-7.89 (1H, m), 7.67-7.54 (1H, m), 7.46 (1H, d), 5.08-4.97 (1H, m), 3.30-3.16 (4H, m), 3.16-3.03 (1H, m), 2.94-2.83 (1H, m), 2.16-2.04 (1H, m), 2.02-1.70 (6H, m), 1.00 (3H, t).	m/z: 403 (Molecular ion)	Example 294

295		N-[(1S)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]pyrrolidine-3-carboxamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.10 (1H, s), 9.00 (1H, d), 8.80 (1H, d), 8.62 (1H, dd), 8.02-7.92 (1H, m), 7.67-7.55 (1H, m), 7.47 (1H, d), 5.08-4.91 (1H, m), 3.59-3.49 (1H, m), 3.49-3.34 (3H, m), 2.45-2.29 (1H, m), 2.25-2.13 (1H, m), 2.09-1.97 (1H, m), 1.97-1.80 (2H, m), 1.00 (3H, t).	m/z: 389 (Molecular ion)	Prepared according to Example 294 using Example 26 and 1-[(tert-butoxy)carbonyl]-pyrrolidine-3-carboxylic acid
296		N-[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]cyclopropanamine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.19 (1H, d), 9.03 (1H, dd), 8.70 (1H, dt), 8.02 (1H, dd), 7.84 (1H, t), 7.67 (1H, dd), 4.68 (1H, dd), 2.81-2.69 (1H, m), 2.36-2.21 (1H, m), 2.21-2.06 (1H, m), 1.04-0.75 (7H, m).	m/z: 333 (Molecular ion)	Example 296
297		3-amino-N-[(1S)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]propanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.13 (1H, s), 9.02 (1H, dd), 8.70-8.61 (1H, m), 8.01 (1H, dd), 7.61 (1H, t), 7.47 (1H, d), 5.06 (1H, t), 3.19 (2H, t), 2.79-2.62 (2H, m), 1.94-1.79 (2H, m), 0.99 (3H, t).	m/z: 363 (Molecular ion)	Prepared according to Example 294 using Example 26 and 3-[[(tert-butoxy)carbonyl]-amino}propanoic acid

298		(3R)-3-amino-N-[(1S)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]-4-methylpentanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.99 (1H, s), 8.94 (1H, d), 8.53-8.44 (1H, m), 7.85 (1H, dd), 7.60 (1H, t), 7.46 (1H, d), 5.05 (1H, t), 3.41-3.35 (1H, m), 2.76 (1H, dd), 2.51 (1H, dd), 2.00-1.79 (3H, m), 1.12-0.86 (9H, m).	m/z: 405 (Molecular ion)	Prepared according to Example 294 using Example 26 and (3R)-3-{[(tert-butoxy)carbonyl]-amino}-4-methylpentanoic acid
299		[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl][(1H-pyrazol-4-ylmethyl)amine	HCl (1:2)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.29 (1H, s), 9.08 (1H, d), 8.83 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.91-7.81 (3H, m), 7.69 (1H, d), 4.57 (1H, dd), 4.29 (1H, d), 4.22 (1H, d), 2.36-2.26 (1H, m), 2.15-2.01 (1H, m), 0.92 (3H, t).	m/z: 373 (Molecular ion)	As Example 283 using 1H-pyrazole-4-carboxaldehyde
300		[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl][(1R)-1-(1H-pyrazol-4-yl)ethyl]amine	HCl (1:2)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.89 (1H, d), 8.85 (1H, dd), 8.31-8.23 (1H, m), 7.75-7.63 (2H, m), 7.52-7.41 (3H, m), 3.79 (1H, dd), 3.61 (1H, q), 1.87-1.76 (1H, m), 1.70-1.59 (1H, m), 1.36 (3H, d), 0.79 (3H, t).	m/z: 387 (Molecular ion)	As Example 283 using 4-acetyl pyrazole then separation of diastereoisomers by prep HPLC

301		[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl][(1S)-1-(1H-pyrazol-4-yl)ethyl]amine	HCl (1:2)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.92-8.80 (2H, m), 8.28-8.18 (1H, m), 7.74-7.61 (2H, m), 7.49 (2H, d), 7.41 (1H, d), 4.02 (1H, dd), 3.81 (1H, q), 2.00-1.87 (1H, m), 1.76-1.63 (1H, m), 1.37 (3H, d), 0.90-0.75 (3H, m).	m/z: 387 (Molecular ion)	As Example 283 using 4-acetyl pyrazole then separation of diastereoisomers by prep HPLC
302		1-[(1S)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl]guanidine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.94 (2H, dd), 8.51 (1H, d), 8.29-8.19 (1H, m), 7.75-7.55 (3H, m), 7.35 (3H, s), 4.91-4.79 (1H, m), 1.88-1.71 (2H, m), 0.93 (3H, t).		Example 302
303		3-amino-N-[(1S)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]-propanamide	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.24 (2H, d), 7.55 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.06 (1H, s), 5.05 (1H, t), 3.19 (2H, t), 2.79-2.62 (2H, m), 1.93-1.78 (2H, m), 0.98 (3H, t).	m/z: 379 (Molecular ion)	As Example 286 using Example 31and BOC-beta-ALA-OH

304		[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl][(1R)-1-(1H-imidazol-5-yl)ethyl]amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.23 (1H, s), 9.08-8.98 (2H, m), 8.78-8.69 (1H, m), 8.04-7.85 (2H, m), 7.81 (1H, d), 7.68 (1H, d), 4.74 (1H, q), 4.54 (1H, dd), 2.37-2.24 (1H, m), 2.21-2.07 (1H, m), 1.85 (3H, d), 0.90 (3H, t).	m/z: 387 (Molecular ion)	As Example 283 using 4-acetyl imidazole then separation of diastereoisomers by prep HPLC
305		[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl][(1S)-1-(1H-imidazol-5-yl)ethyl]amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.22 (1H, s), 9.07-8.98 (2H, m), 8.78-8.69 (1H, m), 8.04-7.84 (3H, m), 7.66 (1H, d), 4.79 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 2.44-2.29 (1H, m), 2.27-2.09 (1H, m), 1.84 (3H, d), 0.92 (3H, t).	m/z: 387 (Molecular ion)	As Example 283 using 4-acetyl imidazole then separation of diastereoisomers by prep HPLC
306		[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(pyridin-3-yl)carbonyl]phenyl}propyl][2-(1H-pyrazol-1-yl)ethyl]amine	HCl (1:1)	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.99 (1H, d), 8.92 (1H, dd), 8.40 (1H, dt), 7.81-7.72 (2H, m), 7.70 (1H, d), 7.64 (1H, dd), 7.56 (1H, d), 6.35 (1H, t), 5.51 (1H, s), 4.60 (1H, dd), 4.52 (2H, t), 3.65-3.55 (1H, m), 3.55-3.47 (1H, m), 2.33-2.20 (1H, m), 2.20-2.02 (1H, m), 0.95 (3H, t).	m/z: 387 (Molecular ion)	As for Example 289 using 1H-pyrazol-1-ylacetic acid in step 1.

307		5-((6-chloro-2-fluoro-3-[(1R)-1-(methylamino)propyl]-phenyl)carbonyl)pyridin-2-amine	None	1H NMR (400 MHz, DMSOcap): 8.13 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.61 (1H, t), 7.46 (1H, d), 7.32 (2H, s), 6.54 (1H, d), 3.68 (1H, t), 2.12 (3H, s), 1.79-1.62 (1H, m), 1.62-1.45 (1H, m), 0.78 (3H, t).	m/z: 322 (Adduct)	Example 307

BIOLOGICAL ACTIVITY

EXAMPLE A

NS3 Protease Assay

The HCV NS3 protease functions have been extensively studied and are considered as potential targets for antiviral therapy: see for example the many references listed in the introductory section of this application. Therefore, the activity of the compounds of the invention as anti-HCV agents was assessed using a full length HCV NS3 protease.

The protease activity of the full length NS3/4a was measured using a FRET-based assay utilizing a peptide substrate derived from the NS4A/B cleavage site (Anaspec) and labelled at one end with a quencher (QXL520) and at the other with a fluorophore (5-FAMsp). NS3/4a (produced in-house by literature methods) was incubated with test compounds and peptide substrate in 50 mM Tris pH8, 20 mM DTT, 1% CHAPS, 10% glycerol and 5% DMSO. The reaction was followed by monitoring the change in fluorescence on a Molecular Devices Gemini plate reader for 30 minutes at room temperature. Initial rates were calculated from the progress curves using SoftMax Pro (Molecular Devices). IC_{50} values were then calculated from replicate curves using Prism GraphPad software.

The compounds of Examples 1, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 15, 16, 18, 20, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 36, 37, 39, 40, 42, 43, 47, 49, 50, 52, 54, 56, 60 62, 65 to 69, 81-85, 87-93, 95-99, 101, 103, 104, 106, 108-110, 112-116, 119, 125, 126, 128, 132-134, 136, 138, 139, 141, 142, 145-147, 149-154, 157-159, 162, 167, 168, 171, 173, 176-183, 185-190, 192, 193, 200, 202-205, 207, 210, 212-213, 216, 220-222, 224-225, 227, 228, 230, 232, 234, 235, 237-239, 241-244, 247, 249-252, 255-256, 258, 259, 261, 263-265, 267, 268, 270, 273-282, 286, 287, 294, 297, 298, 303 and 307 all have IC_{50} values of less than 1 μM against the protease activity of the full length NS3/4a in the above assay whereas the compounds of Examples 2, 3, 5, 10, 14, 21, 22, 28, 34, 38, 41, 55, 57, 61, 86, 94, 102, 107, 111, 120, 122, 123, 124, 127, 130, 135, 140, 144, 155, 156, 160, 165, 170, 172, 175, 191, 196, 198, 201, 206, 208, 209, 211, 215, 218, 223, 226, 229, 231, 245, 246, 248, 253, 254, 257, 266, 269, 271 284, 285, 288, 289, 291, 302, 304 and 305 all have IC_{50} values of 1 - 5 μM against the protease activity of the full length NS3/4a in the above assay. The compounds of Examples 12, 19, 25, 45, 46, 51, 100, 105, 118, 131 137, 143, 148, 161, 163, 166, 169, 174, 190, 195, 197, 214, 219, 222, 233, 236, 240, 272, 283, 290, 296, 300, 301 and 306 have IC_{50} values of less than 30 μM or exhibit at least 40% inhibition at a concentration of 100 μM against the protease activity of the full length NS3/4a in the above assay.

The individual activities of the compounds of the Examples are set out in the column headed "Assay A" in Table 3 below.

The results demonstrate that compounds of the invention are good inhibitors of the protease activity of the full length NS3/4a of HCV and should therefore exhibit good antiviral activity.

EXAMPLE B

Replicon Assay

The activities of compounds of the invention against HCV in a cellular environment were analysed using a replicon assay as described below.

Thus, Huh-7 cells persistently infected with an HCV-RNA construct (Bartenschlager, R. Hepatitis C replicons: potential role for drug development. *Nature Rev. Drug Discov.* 1, 911-916 (2002)) comprising: 5' and 3' non-translated regions (NTR); the non-structural genes NS3 to NS5b; as well as the G418 drug resistance gene, neomycin, (for selection of cells carrying HCV replicon RNA) fused to the firefly Luciferase reporter gene (pFKI3889luc-ubi-neo/NS3-3'/ET) were used to determine the cell based antiviral activity of compounds using luciferase activity as an indirect readout of HCV RNA load. In this assay 4×10^{-3} huh-7 cells persistently infected with the HCV subgenomic replicon construct above were plated /well in a 96 well tissue culture plate. The cells were allowed to attach overnight in DMEM medium supplemented with 10% FBS 1% NEAA, and 250 µg/ml gentamicin. The following day the medium was replaced with 200 µl/well of fresh medium as described above lacking gentamicin. Semilog dilutions of compounds in medium were then added to triplicate wells (non-edge) of the cultured cells to give a 0.1% DMSO final concentration. Plates were then incubated at 37°C in an atmosphere of 5% CO2 and air for 72 h. Following the 72 h incubation, compound CC50 values were determined by adding 20 µl of Alamar Blue™ (Biosource International, Camarillo, CA, USA) to each well and incubating for 6 h at 37°C in an atmosphere of 5% CO_2 and air.The plate was then read at 535 nm (excitation) and 590 nm (emission) on a SpectraMax Gemini reader (Molecular Devices) to determine the number of viable cells by measuring the conversion of rezasurin (Alamar blue) to resorufin in response to mitochondrial activity. In order to determine the antiviral effect of these compounds EC_{50} values were determined by measuring the luciferase activity of the cells. Alamar blue solution was removed from the wells and replaced with 100 µl/well of medium along with 100 µl/well of Bright-Glo reagent and incubated at room temperature for 5 minutes before transfering 100 µl/well to a white bottom 96 well plate to read in a luminometer as described in the Bright-Glo Luciferase Assay System protocol (promega). The activities of compounds of the invention in the above assay, as defined by the CC_{50} (50%

cytotoxicity dose) and the EC_{50} values (EC_{50} luciferase readout), are set out in the column headed "Assay B" in Table 3 below.

Table 3

Activities of the Compounds of the Examples in the HCV NS3 Protease Assay (Example A above) and the Replicon Assay (Example B above)

Compound	Assay A IC_{50} (μM) or % inhibition average	Assay B EC_{50} CC_{50} /μM		Compound	Assay A IC_{50} (μM) or % inhibition average	Assay B EC_{50} CC_{50} /μM
Example 1	0.089			Example 2	1.4	
Example 3	1.3			Example 4	0.089	>10 >10
Example 5	55%@3uM			Example 6	80%@0.3uM	
Example 7	0.38			Example 8	0.19	
Example 9	0.076	>3 >3		Example 10	3.5	
Example 11	0.13	>3 >3		Example 12	47%@30uM	
Example 13	0.83			Example 14	2.5	
Example 15	0.84			Example 16	0.47	
Example 17	65%@100uM			Example 18	0.62	
Example 19	20			Example 20	0.82	
Example 21	1.0			Example 22	1.8	
Example 23	0.11			Example 24	0.075	
Example 25	59%@30uM			Example 26	0.63	
Example 27	0.22			Example 28	1.5	
Example 29	0.50			Example 30	0.21	
Example 31	0.18			Example 32	0.058	
Example 33	0.71			Example 34	55%@3uM	
Example 35	30%@10uM			Example 36	0.71	
Example 37	0.49			Example 38	3.6	
Example 39	0.73			Example 40	0.84	
Example 41	1.6	0.0090		Example 42	0.53	
Example 43	0.74			Example 44	30% @ 100μM	
Example 45	50% @ 10μM			Example 46	64% @ 10μM	
Example 47	0.18			-		
Example 49	0.15			Example 50	0.21	

Compound	Assay A IC_{50} (μM) or % inhibition average	Assay B EC_{50} CC_{50} /μM		Compound	Assay A IC_{50} (μM) or % inhibition average	Assay B EC_{50} CC_{50} /μM
Example 51	44%@3uM			Example 52	0.77	
-				Example 54	0.14	
Example 55	4.4			Example 56	0.60	
Example 57	4.6			Example 58	31%@10uM	
Example 59	-			Example 60	0.55	
Example 61	1.2			Example 62	0.32	
Example 63	-			Example 64	44%@0.1μM	
Example 65	0.16			Example 66	0.20	
Example 67	0.37			Example 68	0.21	
Example 69	0.052	0.033 >1		Example 70	-	
Example 71	-			Example 72	-	0.032
Example 73	-			Example 74	-	0.032
Example 75	-			Example 76	-	
Example 77	-			Example 78	-	
Example 79	-			Example 80	-	
Example 81	0.22	0.018 >3		Example 82	0.83	
Example 83	0.50			Example 84	0.057	0.006 >3
Example 85	0.061			Example 86	1.0	
Example 87	54%@0.01uM			Example 88	52%@0.01uM	0.045 >3
Example 89	54%@0.03uM			Example 90	0.13	0.38 >3
Example 91	0.066	0.0012 >10		Example 92	0.34	
Example 93	0.14	0.51 >3		Example 94	1.0	
Example 95	0.085	0.041 >3		Example 96	58%@0.3uM	
Example 97	0.047	0.019 >3		Example 98	0.60	
Example 99	0.25			Example 100	14	
Example 101	0.11	0.16 >3		Example 102	1.2	

Compound	Assay A IC_{50} (μM) or % inhibition average	Assay B EC_{50} CC_{50} /μM		Compound	Assay A IC_{50} (μM) or % inhibition average	Assay B EC_{50} CC_{50} /μM
Example 103	0.077	0.0058 >3		Example 104	0.24	0.39 >3
Example 105	57%@30uM			Example 106	0.11	0.057 >3
Example 107	1.1			Example 108	0.070	0.27 >3
Example 109	0.47			Example 110	0.17	0.51 >3
Example 111	3.1			Example 112	0.62	
Example 113	0.093	0.18 >3		Example 114	0.75	
Example 115	59%@0.1uM	0.0041 >3		Example 116	0.81	>3 >3
Example 117	16%@10uM			Example 118	41%@3uM	
Example 119	0.12	0.071 >3		Example 120	1.2	
Example 121	38%@0.03uM	0.0099 >3		Example 122	1.4	
Example 123	3.2			Example 124	1.0	
Example 125	0.29	0.079 >3		Example 126	0.12	0.091 >3
Example 127	1.6	>10		Example 128	0.28	
Example 129	36%@0.03uM			Example 130	1.5	
Example 131	7.9			Example 132	0.14	0.025 >3
Example 133	0.12	>3 >3		Example 134	0.085	0.052 >3
Example 135	3.4			Example 136	0.83	
Example 137	60%@30uM			Example 138	0.31	
Example 139	0.33	0.42 >3		Example 140	3.9	
Example 141	0.47			Example 142	0.30	>3 >3
Example 143	59%@30uM			Example 144	1.2	>3 >3
Example 145	0.84	1.0 >10		Example 146	56%@0.3uM	

Compound	Assay A IC_{50} (μM) or % inhibition average	Assay B EC_{50} CC_{50} /μM		Compound	Assay A IC_{50} (μM) or % inhibition average	Assay B EC_{50} CC_{50} /μM
Example 147	0.39	2.1 >10		Example 148	43%@10uM	
Example 149	0.20	0.039 >10		Example 150	0.068	0.31 >10
Example 151	0.49			Example 152	0.051	0.066 >10
Example 153	0.49			Example 154	0.20	0.037 >10
Example 155	1.0			Example 156	2.0	
Example 157	0.045	0.61 >10		Example 158	0.35	
Example 159	0.24	0.10 >10		Example 160	4.2	
Example 161	60%@10μM	>10		Example 162	0.59	>3 >3
Example 163	62%@10uM			Example 164	37%@10uM	
Example 165	1.4			Example 166	6.3	
Example 167	0.098	0.63 >3		Example 168	0.55	>3 >3
Example 169	53%@100uM			Example 170	55%@3uM	
Example 171	0.056	>3 >3		Example 172	1.6	
Example 173	0.13			Example 174	47%@30uM	
Example 175	1.1			Example 176	0.29	>3 >3
Example 177	0.18	>3 >3		Example 178	0.088	0.25 >3
Example 179	0.063	0.3 >3		Example 180	0.14	0.27 >3
Example 181	0.26			Example 182	0.038	
Example 183	0.50	2.2 >10		Example 184	22%@10uM	
Example 185	0.60			Example 186	0.11	
Example 187	0.66			Example 188	0.14	
Example 189	0.54			Example 190	0.37	
Example 191	1.1			Example 192	0.63	
Example 193	0.31			Example 194	28%@0.3uM	

Compound	Assay A IC_{50} (μM) or % inhibition average	Assay B EC_{50} CC_{50} /μM		Compound	Assay A IC_{50} (μM) or % inhibition average	Assay B EC_{50} CC_{50} /μM
Example 195	6.2			Example 196	2.3	
Example 197	45%@10uM			Example 198	2.4	
Example 199	32%@100uM			Example 200	0.078	
Example 201	3.0			Example 202	0.31	
Example 203	0.27			Example 204	0.17	
Example 205	0.19			Example 206	1.2	
Example 207	0.37			Example 208	3.1	
Example 209	2.7			Example 210	0.098	
Example 211	47%@1uM			Example 212	0.094	
Example 213	0.35			Example 214	51%@10uM	
Example 215	1.2			Example 216	0.48	
Example 217	38%@30uM			Example 218	42%@1uM	
Example 219	7.5			Example 220	0.26	
Example 221	0.36			Example 222	45%@0.03uM	
Example 223	3.1			Example 224	0.081	0.19 >3
Example 225	0.35	0.028 >3		Example 226	1.1	
Example 227	0.15	0.011 >3		Example 228	0.73	
Example 229	1.1	1.9 >3		Example 230	0.55	0.037 >3
Example 231	2.1			Example 232	0.99	
Example 233	40%@10μM			Example 234	0.14	0.0028 >1
Example 235	0.13	0.0088 >1		Example 236	56%@1μM	
Example 237	0.31	0.047 >1		Example 238	0.11	0.03 >1
Example 239	0.50	0.038 >1		Example 240	48%@0.03μM	
Example 241	0.036			Example 242	0.49	0.098 >1
Example 243	0.43			Example 244	0.38	
Example 245	3.4			Example 246	3.9	
Example 247	0.29	0.021		Example 248	2.0	

Compound	Assay A IC_{50} (μM) or % inhibition average	Assay B EC_{50} CC_{50} /μM		Compound	Assay A IC_{50} (μM) or % inhibition average	Assay B EC_{50} CC_{50} /μM
		>1				
Example 249	0.27	0.033 >1		Example 250	0.095	0.029 >1
Example 251	0.30	>1 >1		Example 252	0.18	0.13 >1
Example 253	1.4			Example 254	1.8	
Example 255	0.24	0.027 >1		Example 256	0.47	0.046 >1
Example 257	2.0			Example 258	0.28	0.02 >1
Example 259	0.11	0.021 >1		Example 260	39%@0.3μM	
Example 261	0.16	0.0091 >1		Example 262	32%@0.1μM	0.0085 >1
Example 263	0.11	0.004 79		Example 264	0.61	
Example 265	0.13	0.025 >3		Example 266	1.1	
Example 267	0.085	0.005 >3		Example 268	0.19	0.016
Example 269	1.1	0.07 >3		Example 270	0.18	0.006 >3
Example 271	1.1			Example 272	43%@3μM	
Example 273	0.14	0.027 >3		Example 274	0.56	
Example 275	0.13	0.0067 >3		Example 276	0.11	0.027 >3
Example 277	0.73			Example 278	0.50	0.027 >3
Example 279	0.39			Example 280	0.30	0.025 >3
Example 281	0.45			Example 282	65%@0.01 μM	3.2
Example 284	2.7			Example 285	2.0	
Example 286	0.13			Example 287	0.14	
Example 288	1.4			Example 289	2.4	
Example 290	14			Example 291	51%@3 μM	
Example 292	4%@10 μM			Example 293	11%@10 μM	

Compound	Assay A IC_{50} (μM) or % inhibition average	Assay B EC_{50} CC_{50} /μM		Compound	Assay A IC_{50} (μM) or % inhibition average	Assay B EC_{50} CC_{50} /μM
Example 294	0.41			Example 295	38%@3 μM	
Example 296	13			Example 297	0.15	
Example 298	0.064			Example 299	32%@10 μM	
Example 300	48%@30 μM			Example 301	65%@10 μM	
Example 302	1.3			Example 303	0.065	
Example 304	4.7			Example 305	1.1	
Example 306	59%@100 μM			Example 307	0.34	

EXAMPLE C

Biological activities of combinations of compounds of the invention with other active agents

The replicon assay described in Example B above was used to determmine the reduction in HCV RNA load arising from the use of combinations of compounds of the invention with other active agents. The methods used differed from those set out in Example B only with regard to the compound concentrations tested, where the tested compounds were combined in an 8 x 8 matrix array using concentrations of 0, 0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, and 8.0 x the pre-determined EC_{50} of each respective compound tested. The EC_{50}s of the compound of Example 81, danoprevir and VX-222 were set as 20 nM, 30 nM, 1.0 nM, and 3.0 nM respectively, in line with previous observations. Lower luminescence values, as a read-out for lower HCV replicon RNA levels were observed in a dose dependent fashion for all of the HCV inhibitors in combination with APHIs tested here (Figure 1a-b). Synergy plots generated from this data using the Bliss Independence Model also demonstrated additivity or synergy for all compound combinations tested.

The existence of compound resistant HCV replicon quasispecies was analysed using colony forming assays, where the emergence of compound resistant HCV replicon variants can allow production sufficient replicon encoded neomycin for cellular survival in medium containing 1 mg/ml geneticin (Life Technologies). 4,000 replicon bearing cells were plated/well on 12 well plates, and allowed to adhere overnight. The compound of Example 84 (EC_{50}= 6.0 nM) and either telaprevir or VX-222 were combined in 4 x 3 arrays using concentrations of 0, 2.5, 5.0 and 10.0 x the predetermined EC_{50} of the compound of Example 84 and 0, 2.5 and 5.0 0 x the predetermined EC_{50} of the telaprevir or VX-222 at 0.1% DMSO final concentration. The medium used also contained 1 mg/ml geneticin. Plates were then incubated at 37°C in an atmosphere of 5% CO2 and air for 24 days the medium/ compound solution with 1 mg/ml gentamicin was

replaced twice every 7 days, before staining surviving colonies with coomasie blue. The emergence of compound resistant colonies was prevented by the compound of Example 84 but was more efficiently eliminated with combinations of the compound of Example 84 and telaprevir or VX-222.

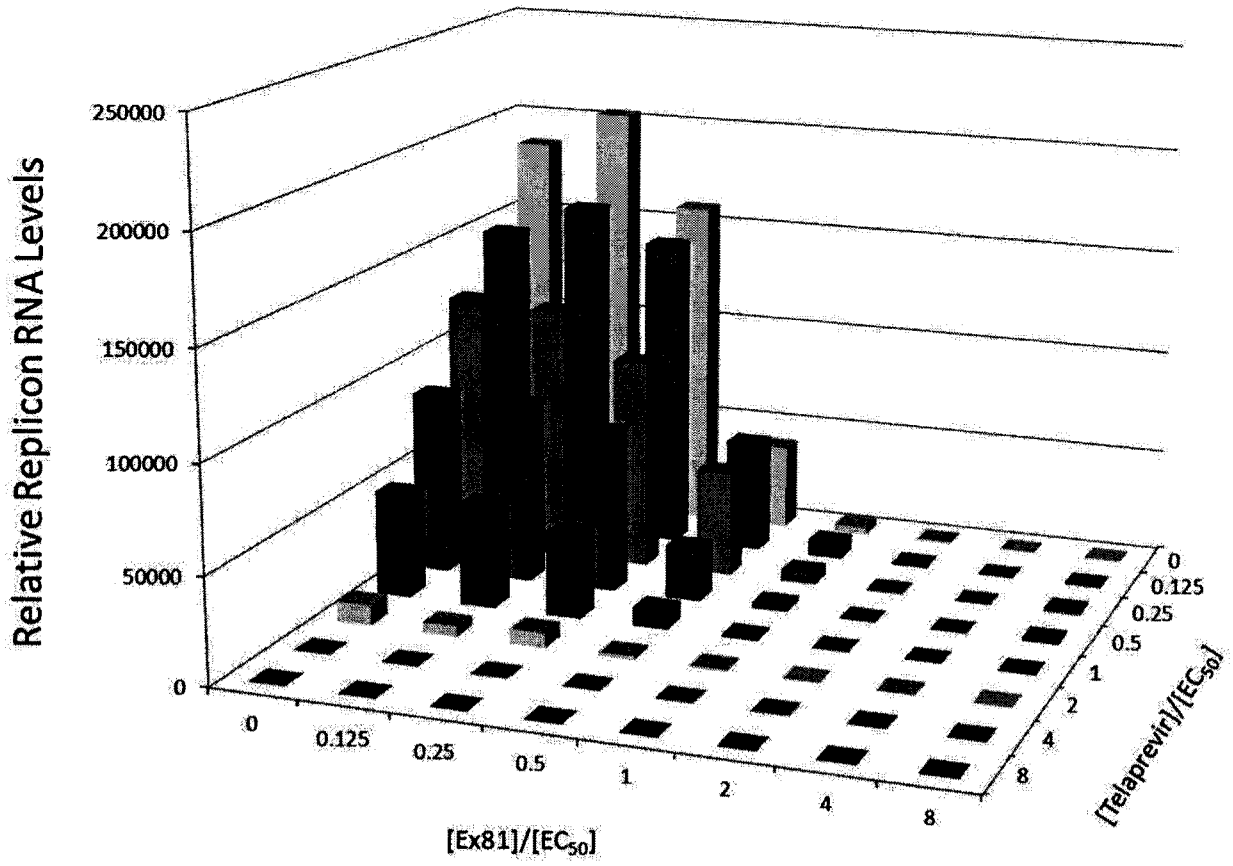


Figure 1a

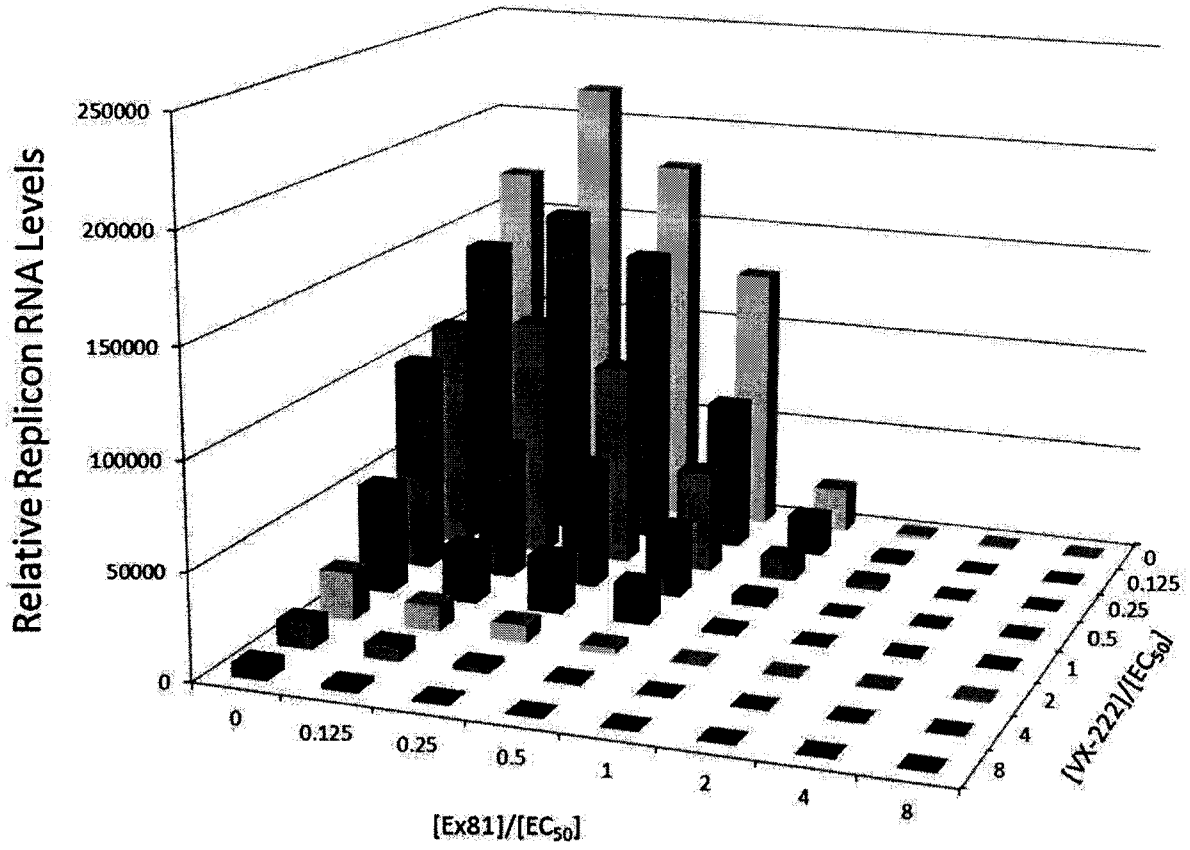


Figure 1b

EXAMPLE D

HCV Helicase Assay

The HCV NS3 NTPase/helicase functions have been extensively studied and are considered as potential targets for antiviral therapy: see for example the many references listed in the introductory section of this application. Therefore, the activity of the compounds of the invention as anti-HCV agents was assessed using an HCV helicase assay.

The helicase assay used is based on the method of Boguszewka-Chachulska, (Febs Letters 567 (2004) 253-258). The assay utilises a DNA substrate, labelled on the 5' end with Cy3 (Cy3-TAGTACCGCCACCCTCAGAACCTTTTTTTTTTTTT) annealed to a DNA oligo labelled on the 3' end with Black Hole Quencher (GGTTCTGAGGGTGGCGGTACTA-BHQ-2). When the labelled strands are separated, the fluorescence increases and the free quencher strand is prevented from re-annealing by binding to a complementary capture strand (TAGTACCGCCACCCTCAGAACC). Each well contains 50nM HCV NS3 enzyme, 0.25nM Fluorescence quench annealed DNA oligos, 3.125uM Capture strand, 2mM ATP in a buffer

containing 30mM Tris, pH7.5, 10mM MnCl2, 0.1% Tween 20, 5% glycerol, 0.05% sodium azide. Fluorescence is continuously monitored at 580nm after excitation at 550nm.

Functional complex formation assays between the full length protease-helicase and RNA duplex substrates can also be performed by the method described by Ding et al. (Ding, S.C., et al. (2011) *J. Virol.* **85**(9), 4343-4353).

EXAMPLE E

PHARMACEUTICAL FORMULATIONS

(i) Tablet Formulation

A tablet composition containing a compound of the formula (0) is prepared by mixing 50 mg of the compound with 197 mg of lactose (BP) as diluent, and 3 mg magnesium stearate as a lubricant and compressing to form a tablet in known manner.

(ii) Capsule Formulation

A capsule formulation is prepared by mixing 100 mg of a compound of the formula (0) with 100 mg lactose and optionally 1% by weight of magnesium stearate and filling the resulting mixture into standard opaque hard gelatin capsules.

(iii) Injectable Formulation I

A parenteral composition for administration by injection can be prepared by dissolving a compound of the formula (0) (e.g. in a salt form) in water containing 10% propylene glycol to give a concentration of active compound of 1.5 % by weight. The solution is then sterilised by filtration, filled into an ampoule and sealed.

(iv) Injectable Formulation II

A parenteral composition for injection is prepared by dissolving in water a compound of the formula (0) (e.g. in salt form) (2 mg/ml) and mannitol (50 mg/ml), sterile filtering the solution and filling into sealable 1 ml vials or ampoules.

v) Injectable formulation III

A formulation for i.v. delivery by injection or infusion can be prepared by dissolving the compound of formula (0) (e.g. in a salt form) in water at 20 mg/ml. The vial is then sealed and sterilised by autoclaving.

vi) Injectable formulation IV

A formulation for i.v. delivery by injection or infusion can be prepared by dissolving the compound of formula (0) (e.g. in a salt form) in water containing a buffer (e.g. 0.2 M acetate pH 4.6) at 20mg/ml. The vial is then sealed and sterilised by autoclaving.

(vii) Subcutaneous Injection Formulation

A composition for sub-cutaneous administration is prepared by mixing a compound of the formula (0) with pharmaceutical grade corn oil to give a concentration of 5 mg/ml. The composition is sterilised and filled into a suitable container.

viii) Lyophilised formulation

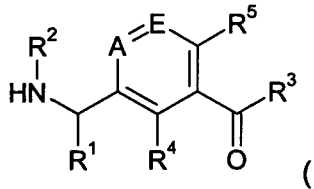
Aliquots of formulated compound of formula (0) are put into 50 ml vials and lyophilized. During lyophilisation, the compositions are frozen using a one-step freezing protocol at (–45 °C). The temperature is raised to –10 °C for annealing, then lowered to freezing at –45 °C, followed by primary drying at +25 °C for approximately 3400 minutes, followed by a secondary drying with increased steps if temperature to 50 °C. The pressure during primary and secondary drying is set at 80 millitor.

Equivalents

The foregoing examples are presented for the purpose of illustrating the invention and should not be construed as imposing any limitation on the scope of the invention. It will readily be apparent that numerous modifications and alterations may be made to the specific embodiments of the invention described above and illustrated in the examples without departing from the principles underlying the invention. All such modifications and alterations are intended to be embraced by this application.

CLAIMS

1. A compound of the formula (1):



(1)

or a salt, N-oxide, tautomer or stereoisomer thereof, wherein:

A is CH or nitrogen;

E is CH or nitrogen;

R^1 is selected from;

- an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or two substituents R^6, wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom or group selected from O, S, NR^c, S(O) and SO_2, or two adjacent carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a group selected from $CONR^c$, NR^cCO, NR^cSO_2 and SO_2NR^c provided that in each case at least one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group remains; and
- a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1, 2, 3 or 4 are heteroatom ring members selected from O, N and S, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7a};

R^2 is selected from hydrogen and a group X-R^8;

X is a C_{1-8} alkanediyl group wherein one carbon atom of the C_{1-8} alkanediyl group may optionally be bonded to a $-CH_2-CH_2-$ moiety to form a cyclopropane-1,1-diyl group or two adjacent carbon atoms of the C_{1-8} alkanediyl group may optionally be bonded to a $-(CH_2)_n$ moiety, where n is 1 to 5, to form a C_{3-7}-cycloalkane-1,2-diyl group;

R^3 is a 3- to 10-membered monocyclic or bicyclic carbocyclic or heterocyclic ring containing 0, 1, 2 or 3 heteroatom ring members selected from N, O and S, and being optionally substituted with one or more substituents R^{13};

R^4 is selected from hydrogen and a substituent R^{4a};

R^{4a} is selected from halogen; cyano; C_{1-4} alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms; C_{1-4} alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms; hydroxy-C_{1-4} alkyl; and C_{1-2} alkoxy-C_{1-4} alkyl;

R^5 is selected from hydrogen and a substituent R^{5a};

R^{5a} is selected from C_{1-2} alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms; C_{1-3} alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms; halogen; cyclopropyl; and cyano;

R^6 is selected from hydroxy; fluorine; carbamoyl; mono- or di-C_{1-4} alkylcarbamoyl; nitro; amino; mono- or di-C_{1-4} alkylamino; a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O, N and S, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7b};

R^{7a} and R^{7b} are each independently selected from (=O); (=S); amino; halogen; cyano; hydroxy; C_{1-4} alkyl; hydroxy-C_{1-4} alkyl; amino-C_{1-4} alkyl; mono- and di-C_{1-4} alkylamino-C_{1-4} alkyl;

R^8 is selected from a hydroxy group and $C(=O)NR^{10}R^{11}$; provided that when R^8 is hydroxy, there are at least two carbon atoms in line between the hydroxy group and the nitrogen atom to which X is attached;

R^{10} is selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl;

R^{11} is selected from hydrogen; amino-C_{2-4} alkyl and hydroxy-C_{2-4} alkyl;

R^{13} is selected from halogen; cyano; (=O); (=S); nitro; CH=NOH; and a group R^a-R^b;

R^a is a bond, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2;

R^b is hydrogen; a cyclic group R^d; or an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, oxo, halogen, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-4} alkylamino, and a cyclic group R^d; wherein one or two but not all of the carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c or NR^cSO_2;

the cyclic group R^d is a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group having from 3 to 7 ring members, of which 0, 1, 2 or 3 are heteroatom ring members selected from O, N and S and oxidised forms thereof, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or more substituents selected from R^{14};

R^{14} is selected from oxo; halogen; cyano; and R^a-R^e;

R^e is hydrogen or an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or more substituents selected from phenyl; hydroxy; oxo; halogen; cyano; carboxy; amino; mono- or di-C_{1-4} alkylamino; wherein one or two but not all of the carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c or NR^cSO_2;

X^1 is O or NR^c;

X^2 is =O or =NR^c; and

R^c is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

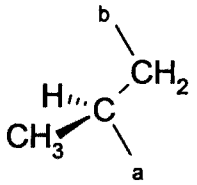
but excluding the compounds 1-(3-benzoylphenyl)-ethylamine and 1-(3-furan-2-oylcarbonylphenyl)-ethylamine.

2. A compound according to claim 1 wherein A is CH and E is CH.

3. A compound according to claim 1 or claim 2 wherein R^2 is X-R^8.

4. A compound according to claim 1 or claim 2 wherein R^2 is hydrogen.

5. A compound according to claim 3 wherein X is a group AA:



AA

where "b" is the point of attachment to R^8 and "a" is the point of attachment to the benzylic nitrogen atom.

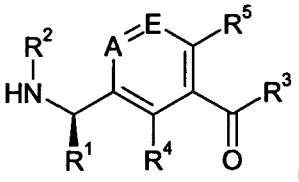
6. A compound according to any one of 1 to 3 and 5 wherein R^8 is C(=O)NH_2.

7. A compound according to any one of claims 1 to 6 wherein R^1 is ethyl or cyclopropyl.

8. A compound according to any one of claims 1 to 7 wherein R^3 is selected from phenyl and pyridyl each optionally substituted with one or more substituents R^{13}.

9. A compound according to any one of claims 1 to 8 wherein R^{13} is amino.

10. A compound according to claim 1 having the isomeric form (1a):



(1a)

or a salt, N-oxide or tautomer thereof, wherein:

A is CH;

E is CH;

R^1 is ethyl or cyclopropyl;

R^2 is X-R^8; wherein X is -*CH(CH_3)CH_2- and the asterisk denotes a chiral centre which is in the *S*-configuration;

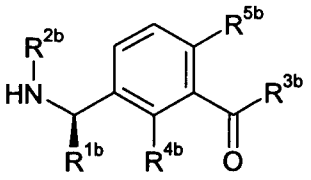
R^8 is C(=O)$NR^{10}R^{11}$ where R^{10} and R^{11} are both hydrogen;

R^4 is fluorine;

R^5 is chlorine; and

R^3 is pyridyl substituted with one substituent which is an NH_2 group.

11. A compound according to claim 1 having the formula (7):



(7)

or a salt, N-oxide, tautomer or stereoisomer thereof, wherein:

R^{1b} is selected from C_{1-4} alkyl, allyl and cyclopropyl;

R^{2b} is selected from hydrogen and a group X^b-R^{8b};

X^b is a C_{1-5} alkanediyl group wherein one carbon atom of the C_{1-4} alkanediyl group may optionally be bonded to a -CH_2-CH_2- moiety to form a cyclopropane-1,1-diyl group or two adjacent carbon atoms of the C_{1-4} alkanediyl group may optionally be bonded to a -CH_2-CH_2-CH_2- moiety to form a cyclopentane-1,2-diyl group;

R^{3b} is a carbocyclic or heterocyclic ring selected from phenyl, pyridyl, 1-oxypyridyl, pyridonyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, pyrido-oxazinonyl and dihydrobenzoxazinyl, each being optionally substituted with one or more substituents R^{13b};

R^{4b} is halogen;

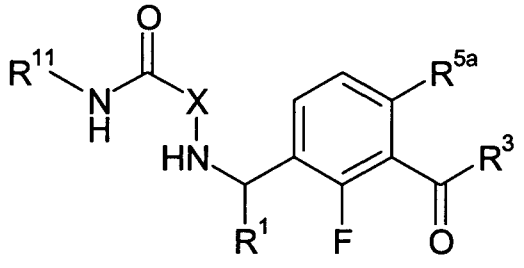
R^{5b} is selected from halogen; hydroxy; C_{1-2}alkyl; C_{1-2}alkoxy; difluoromethoxy; trifluoromethoxy;

R^{8b} is selected from hydroxy and C(=O)NHR^{11b}; provided that when R^{8b} is hydroxy, there are at least two carbon atoms in line between the hydroxy group and the nitrogen atom to which X^b is attached;

R^{11b} is selected from hydrogen and amino-C_{2-4} alkyl; and

R^{13b} is selected from halogen, cyano; hydroxy, C_{1-4} alkyl, oxo, C_{1-4}alkoxy, hydroxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4}acyloxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfanyl, amino, mono-C_{1-4} alkylamino, di-C_{1-4} alkylamino, pyrazolyl, C_{1-4} alkoxycarbonylpyrazolyl, hydroxy-C_{1-4} alkyl-pyrazolyl, carboxy and, carbamoyl.

12. A compound according to claim 1 having the formula (8):



(8)

or a salt, N-oxide, tautomer or stereoisomer thereof,

wherein:

R^{11} is selected from hydrogen, amino-C_{2-4}alkyl and hydroxy-C_{2-4}alkyl;

X is selected from $-(CH_2)_p-$, $(CH_2)_q-CH(Alk)-(CH_2)_r-$, $-CH(Alk)-W-$, $-(CH_2)_r-C(CH_3)_2-(CH_2)_r-$and $-(CH_2)_t-W-(CH_2)_u-$, where W is a cyclopropane-1,1-diyl group or cyclopentane-1,2-diyl group; each Alk is independently selected from methyl, ethyl and isopropyl; p is 1, 2 or 3; q is 0 or 1; r is 0 or 1; t is 0 or 1 and u is 0 or 1; provided that the total number of carbon atoms contained within X, excluding two of the carbon atoms of any cyclopropane-1,1-diyl group or cyclopentane-1,2-diyl group present, does not exceed 8;

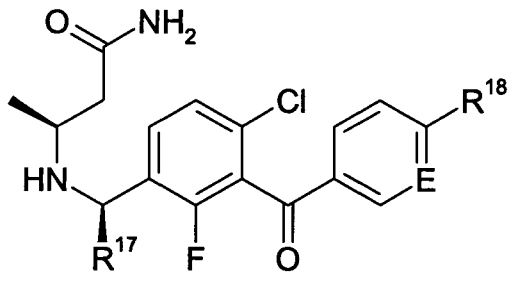
R^1 is selected from ethyl, propyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl and prop-2-en-1-yl;

R^{5a} is selected from fluorine, chlorine, methyl and methoxy;

R^3 is selected from phenyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, 3,4-dihydro-pyrido-oxazine and 3,4-dihydrobenzoxazine, each being unsubstituted or substituted with one or two substituents R^{13}; and

R^{13} is selected from halogen, cyano, hydroxy, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4} alkyl, hydroxy-C_{1-4} alkyl, amino, mono-C_{1-4} alkylamino, di-C_{1-4} alkylamino, oxo, oxido, pyrazolyl, hydroxy- C_{1-4} alkyl-pyrazolyl, carboxy and carbamoyl.

13. A compound according to claim 1 having the formula (9):



(9)

or a salt, N-oxide, tautomer or stereoisomer thereof,

wherein R^{17} is selected from ethyl and cyclopropyl; R^{18} is selected from amino and hydroxymethyl; E is N or C-R^{19}; and R^{19} is selected from hydrogen, methyl and chlorine.

14. A compound according to claim 1 which is selected from:

(3S)-3-{[(1R)-1-(3-benzoyl-4-chloro-2-fluorophenyl)propyl]amino}butanamide;
(3S)-3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]-amino}butanamide;
(3S)-3-{[(R)-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}(cyclopropyl)-methyl]amino}butanamide;
(3*S*)-3-{[(*R*)-{3-[(4-amino-3-chlorophenyl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}-(cyclopropyl)methyl]-amino}butanamide; and
(3*S*)-3-{[(*R*)-{3-[(4-amino-3-methylphenyl)carbonyl]-4-chloro-2-fluorophenyl}-(cyclopropyl)methyl]-amino}butanamide; and
and salts thereof.

15. A pharmaceutical composition comprising a compound as defined in any one of claims 1 to 14 and a pharmaceutically acceptable excipient.

16. A compound as defined in any one of claims 1 to 14 for use in medicine; for example for use in the prophylaxis or treatment hepatitis C virus (HCV) infections.

17. A combination of a compound as defined in one of claims 1 to 14 and a further anti-hepatitis C virus agent.

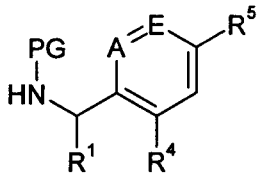
18. A combination of a compound according to any one of claims 1 to 14 with at least one (e.g. 1, 2, 3 or 4, or more preferably 1, 2 or 3, and most preferably 2 to 3) other therapeutic agents selected from (a) interferons; (b) ribavirin and analogues thereof; (c) other HCV NS3 protease inhibitors; (d) alpha-glucosidase 1 inhibitors; (e) hepatoprotectants; (f) nucleoside or nucleotide inhibitors of HCV NS5B polymerase; (g) non-nucleoside inhibitors of HCV NS5B polymerase; (h) HCV NS5A inhibitors; (i) TLR-7 agonists; (j) cyclophillin inhibitors; (k) HCV IRES inhibitors; (l) pharmacokinetic enhancers; (m) immunoglobulins; (n) immunomodulators; (o) anti-inflammatory agents; (p) antibiotics; (q) HCV NS3 helicase inhibitors; (r) HCV NS4a antagonists; (s) HCV NS4b binding inhibitors; (t) HCV p7 inhibitors; (u) HCV core inhibitors; and (v) HCV entry inhibitors; (w) diacylglycerol acyltransferase type 1 inhibitors (DGAT-1).

19. A combination of a compound according to any one of claims 1 to 14 with an anti-cancer drug effective in treating hepatocellular carcinoma.

20. An invention as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329, 2.1 to 2.3, 3.1 to 3.26 and 4.1 herein.

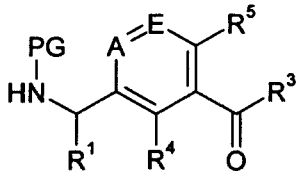
21. A method for the preparation of a compound of the formula (1) as defined in any one of claims 1 to 14 and 20, which method comprises:

(a) when it is required to prepare a compound of the formula (1) wherein R^2 is hydrogen, the reaction of a compound of the formula (10):



(10)

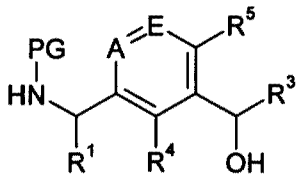
where PG is a protecting group such as a *tert*-butyloxycarbonyl (Boc) group, with a basic reagent such as an alkyl lithium (e.g. butyl lithium), followed by reaction with a compound of the formula R^3-C(=O)-LG, where LG is a leaving group such as a methoxy or ethoxy group or chloride (i.e. acid chloride), to give a compound of the formula: (11):



(11)

and thereafter removing the protecting group PG; or

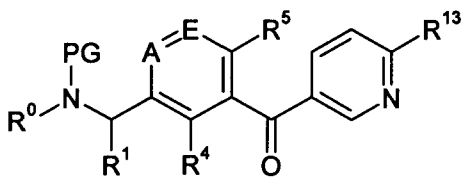
(b) when it is required to prepare a compound of the formula (1) wherein R^2 is hydrogen, the oxidation of a compound of the formula (30):



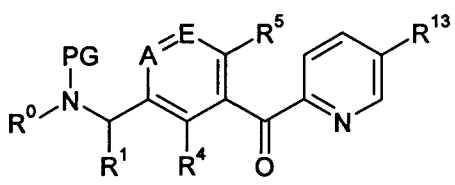
(30)

with a suitable oxidising agent such as manganese dioxide or Dess-Martin periodinane, and thereafter removing the protecting group PG; or

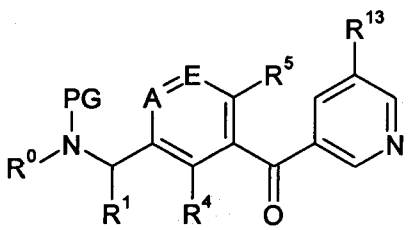
(c) when it is required to prepare a compound of the formula (1) wherein R^3 is an aminopyridine or aminopyrazine, the reaction of a compound of the formula (31), (32), (33), (34) or (35):



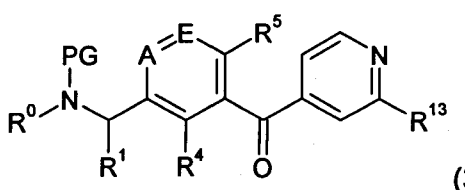
(31)



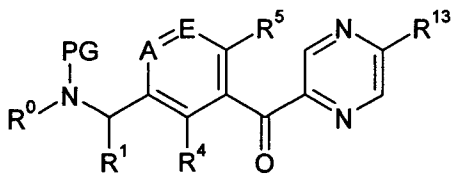
(32)



(33)



(34)



(35)

wherein R^0 is hydrogen and R^{13} is bromine or chlorine, with ammonia to give the corresponding compound wherein R^{13} is amino; or

(d) when it is required to prepare a compound of the formula (1) wherein R^2 is X-R^8, the reaction of a compound of formula (1) wherein R^2 is hydrogen with an alkylating agent of the formula LG^1-X-R^8, where LG^1 is a leaving group, typically in the presence of a base; or

(e) when it is required to prepare a compound of the formula (1) wherein R^2 is X-R^8, the reaction of a compound of formula (1) wherein R^2 is hydrogen with an aldehyde or ketone X''-C(=O)-X'-R^8 where X'' and X' are residues of the group X; in the presence of a reducing agent; or

(f) when it is required to prepare a compound of the formula (1) wherein R^8 is $C(=O)NR^{10}R^{11}$, the reaction of a compound of formula (1) wherein R^2 is hydrogen with a compound X'''-$C(=O)NR^{10}R^{11}$ or X'''-$C(=O)M^a$ wherein M^a is a masked amino group or an amino group precursor and X''' contains a double bond conjugated with the carbonyl group of $C(=O)NR^{10}R^{11}$; or

(g) when it is required to prepare a compound of the formula (1) wherein R^2 is X-R^8 and R^8 is $C(=O)NR^{10}R^{11}$, the reaction of a precursor compound containing a group X-R^{8prec} wherein R^{8prec} is a precursor group of $C(=O)NR^{10}R^{11}$ (such as a carboxylic acid group, or cyano group or ester group) with a reagent suitable for converting R^{8prec} into a group $C(=O)NR^{10}R^{11}$; and thereafter removing any protecting group PG still present; and

(h) optionally converting one compound of the formula (1) to another compound of the formula (1).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/071573

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D213/50 C07D213/64 C07D213/65 C07D213/73 C07D213/74
C07D213/79 C07D213/81 C07D213/84 C07D213/89 C07D231/12
C07D239/26 C07D239/38 C07D241/20 C07D261/08 C07D277/28

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 C07C 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 practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 212 320 A (OKADA SATOSHI [JP] ET AL) 18 May 1993 (1993-05-18) example 23(4) and 23(5); claim 6 -----	1,2,4,8, 15,16
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 19 January 2011 (2011-01-19), XP002690954, retrieved from STN Database accession no. 1259916-62-5 CAS Registry number 1259916-62-5, 1259912-82-7, 1259889-20-7, 1259884-57-5, 1259848-39-9, 1259848-34-4, 1259839-28-5, 1259817-43-0, 1259786-76-9, 1259744-70-1, 1259744-63-2, 1259735-75-5 and 1259722-59-2. ----- -/--	1,2,4,7

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 January 2013	12/02/2013

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Matés Valdivielso, J

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/071573

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 18 January 2011 (2011-01-18), XP002690955, retrieved from STN Database accession no. 1259674-97-9 CAS Registry number 1259674-97-9, 1259668-96-6, 1259575-55-7, 1259562-77-0 and 1259560-54-7. -----	1,2,4,7
X	WO 02/100846 A1 (SHIRE BIOCHEM INC [CA]; CHAN CHUN KONG LAVAL [CA]; BEDARD JEAN [CA]; D) 19 December 2002 (2002-12-19)	1-9, 15-21
A	compounds 41-44 (page 67); example 7 -----	10-14

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/071573

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5212320 A	18-05-1993	NONE	
WO 02100846 A1	19-12-2002	CA 2449999 A1	19-12-2002
		EP 1395571 A1	10-03-2004
		JP 2005500287 A	06-01-2005
		US 2003229053 A1	11-12-2003
		WO 02100846 A1	19-12-2002