

INHIBIDORES DE IL-17A

La invención proporciona ciertos compuestos de difluorociclohexil-imidazopiridazinil-imidazolidinona, composiciones farmacéuticas de estos y métodos para su uso en el tratamiento de psoriasis, espondiloartritis, artritis reumatoide y esclerosis múltiple.

Las funciones inmunológicas son críticas para el mantenimiento de la homeostasis y la respuesta eficaz a la enfermedad, y las respuestas inmunes anormales son contribuyentes establecidos a la fisiopatología de la enfermedad autoinmune. En ciertos estados de enfermedad, se ha descubierto que algunas de las vías críticas que contribuyen a estas respuestas autoinmunes anormales son enfoques eficaces para la intervención terapéutica. Un ejemplo reciente es el desarrollo de inhibidores de interleucina (IL) -17. La IL-17A está bien establecida como una citocina proinflamatoria que desempeña un papel clave en la inflamación crónica y es un importante impulsor del daño tisular. La IL-17A induce respuestas inmunes e inflamatorias normales a los patógenos, pero también puede contribuir a enfermedades autoinmunes crónicas, como psoriasis, espondiloartritis, artritis reumatoide y esclerosis múltiple.

La familia IL-17 consta de seis citocinas (IL-17A a IL-17F). El receptor de IL-17 (IL-17R) se refiere al heterodímero formado por las subunidades IL-17RA e IL-17RC. La IL-17A es una citocina patológica principal secretada por las células Th17 que puede actuar como un homodímero o un heterodímero para señalizar a través de IL-17R. (Isono, F., y otros, Inhibiting ROR γ t/Th17 axis for autoimmune disorders, *Drug Discovery Today* (2014) Vol. 19(8) 1205-1211). Dentro de la piel y las articulaciones, IL-17A actúa sobre objetivos celulares, incluidos queratinocitos, células endoteliales, fibroblastos, osteoclastos, condrocitos y osteoblastos, para estimular la producción de diversos péptidos antimicrobianos, quimiocinas y citocinas proinflamatorias y proliferativas, que, a su vez, promueven la inflamación de los tejidos y la remodelación ósea. La importancia crítica del eje IL-23/IL-17A para la patogénesis de la enfermedad psoriásica ha dado como resultado muchos tratamientos biológicos nuevos dirigidos a estas citocinas. Estos productos biológicos mejoran drásticamente los síntomas de la piel y las articulaciones en pacientes con psoriasis de moderada a severa y artritis psoriásica.

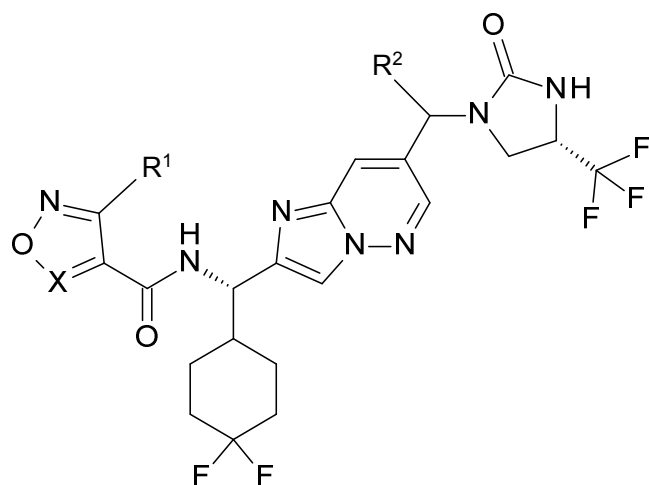
Actualmente no existen tratamientos administrados por vía oral altamente eficaces para la psoriasis de moderada a severa. Un inhibidor de IL-17A de molécula pequeña puede proporcionar una eficacia comparable a los anticuerpos anti-IL-17A para

la psoriasis y/u otras enfermedades dependientes de IL-17A, como la artritis psoriásica. Si bien la inhibición de IL-17A podría, en algunos casos, aumentar la susceptibilidad a infecciones oportunistas, un inhibidor de molécula pequeña disponible por vía oral que tuviera una vida media relativamente corta puede proporcionar un agente mejorado para el manejo de este riesgo. Un agente oral puede permitir que el paciente deje de tomar el medicamento y eliminar rápidamente el inhibidor del cuerpo, lo que permite una recuperación más rápida de la capacidad de responder a una infección. Además, los anticuerpos antifármacos contra los anticuerpos anti-IL-17A pueden surgir en algunos pacientes, y pueden reducir la eficacia de los anticuerpos dirigidos a IL-17A con el tiempo. Esta vía de inactivación no sería operativa para los inhibidores de IL-17A de molécula pequeña.

El documento WO 2014/066726 menciona ciertos compuestos como moduladores de la actividad de IL-17 y sus usos en el tratamiento de afecciones médicas tales como enfermedades inflamatorias y otros trastornos asociados con IL-17.

Sigue existiendo la necesidad de inhibidores de IL-17A de molécula pequeña para proporcionar tratamientos mejorados y/o disponibles por vía oral para enfermedades mediadas por IL-17. La presente invención proporciona ciertos compuestos novedosos que son inhibidores de IL-17A y demuestran una combinación ventajosa de propiedades farmacológicas, tales como inhibición potente de IL-17A y biodisponibilidad oral, por ejemplo. Como tal, se cree que los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de la psoriasis, la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple. Los compuestos de la presente invención pueden proporcionar un tratamiento alternativo para tales trastornos. Los compuestos de la presente invención pueden proporcionar inhibidores de IL-17A con una combinación mejorada de eficacia, seguridad y/o tolerabilidad para ciertos pacientes.

La presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula II:



(II)

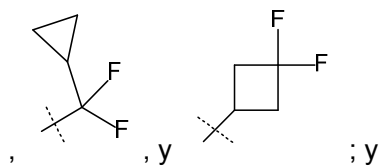
en donde:

5

X es CH o N;

R¹ es -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂,

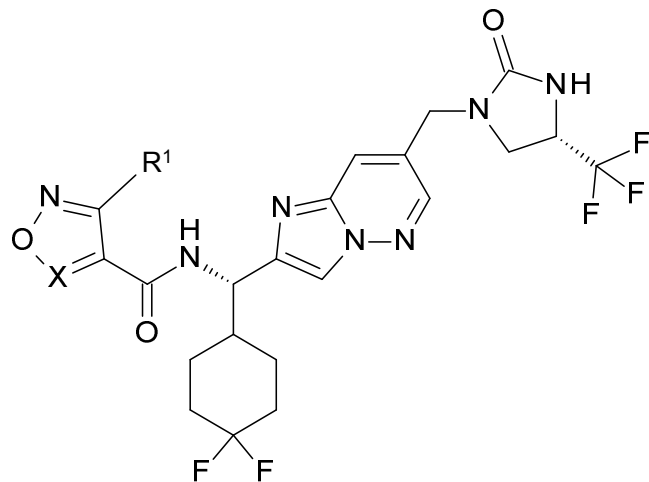
-CH₂CH₂F, -CF(CH₃)₂, -CF₂CH₃, -OCH₃,



R² es -H o -CH₂OCH₃;

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

La presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I:



(I)

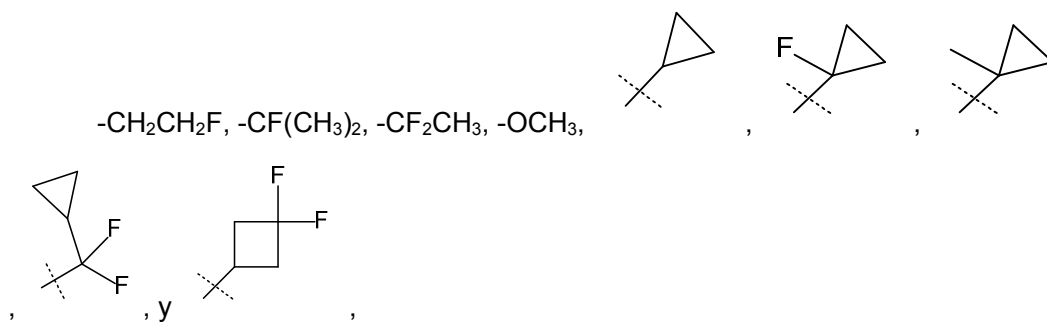
5

en donde:

X es CH o N,

R¹ es -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂,

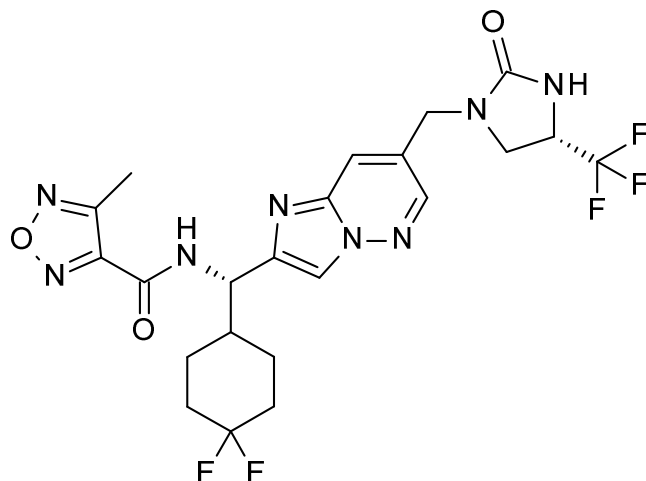
-CH₂CH₂F, -CF(CH₃)₂, -CF₂CH₃, -OCH₃,



10

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

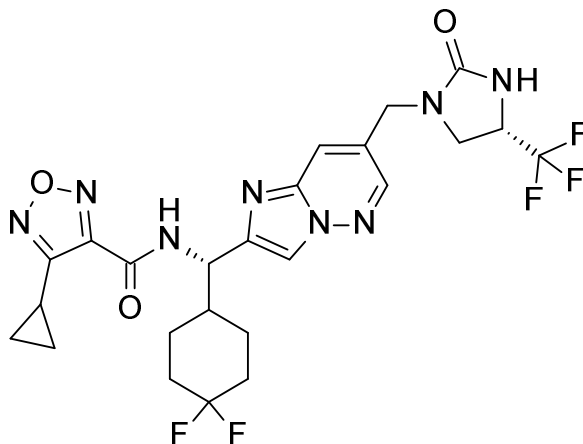
El compuesto de la Fórmula I es un compuesto de la Fórmula Ia:



(Ia)

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, que también se puede nombrar como N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida.

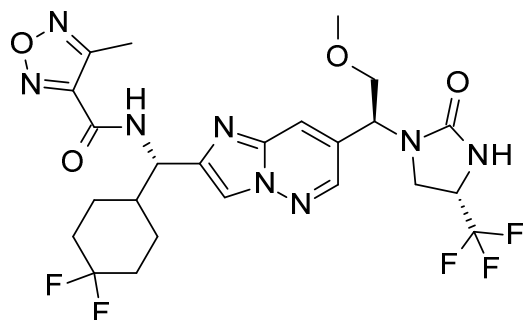
Un compuesto particular de la Fórmula I es un compuesto de la Fórmula Ib:



(Ib)

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, que también se puede denominar como 4-ciclopropil-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida.

Un compuesto particular de la Fórmula II es un compuesto de la Fórmula IIa:



(IIa)

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, que también se puede nombrar como N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(1S)-2-metoxi-1-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]etil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il] metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I y/o II, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y un portador, diluyente o excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Las siguientes formas de realización particulares son compuestos y/o sales de la Fórmula II.

La presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula II en donde X es CH.

La presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula II en donde X es N.

La presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula II en donde R² es -CH₂OCH₃. Las siguientes formas de realización particulares son compuestos y/o sales de la Fórmula I.

La presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I en donde X es CH.

La presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I en donde X es N.

La presente invención proporciona un compuesto que es 3-ciclopropil-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]isoxazol-4-carboxamida, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

La presente invención proporciona un compuesto que es N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-(difluorometil)isoxazol-4-carboxamida, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

5 La presente invención proporciona un compuesto que es 4 ciclopropil-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

La presente invención proporciona un compuesto que es N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-(trifluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

La presente invención proporciona un compuesto que es N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-(difluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

Además, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

3-ciclopropil-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]isoxazol-4-carboxamida;

N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-etil-isoxazol-4-carboxamida;

25 N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-metil-isoxazol-4-carboxamida;

N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-(difluorometil)isoxazol-4-carboxamida;

N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-(1,1-difluoroetil)isoxazol-4-carboxamida;

30 N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-(fluorometil)isoxazol-4-carboxamida;

N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-(2,2-difluoroetil)isoxazol-4-carboxamida;

N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-(2-fluoroetil)isoxazol-4-carboxamida;
 3-(3,3-difluorociclobutil)-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]isoxazol-4-
 5 carboxamida;
 N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida;
 N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-(1-fluorociclopropil)isoxazol-4-carboxamida;
 10 3-[ciclopropil(difluoro)metil]-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]isoxazol-4-carboxamida;
 N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-(1-metilciclopropil)isoxazol-4-carboxamida;
 15 N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-(1-fluoro-1-metil-etil)isoxazol-4-carboxamida;
 N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-isopropil-isoxazol-4-carboxamida;
 N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
 20 4-isopropil-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
 N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-metoxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
 25 N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
 N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
 30

4-ciclopropil-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(1S)-2-metoxi-1-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]etil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

5 3-ciclopropil-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(1S)-2-metoxi-1-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]etil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]isoxazol-4-carboxamida;

N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(1S)-2-metoxi-1-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]etil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-(difluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida; y

10 N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(1S)-2-metoxi-1-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]etil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-(trifluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida,

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que
15 comprende un compuesto y/o sal de una de las formas de realización particulares de la lista precedente inmediatamente anterior, y un portador, diluyente o excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes de IL-17A y con la administración a un paciente que lo necesita, puede proporcionar
20 beneficios terapéuticos al tiempo que evita ciertos problemas asociados con los antagonistas biológicos de la señalización de IL-17A, como los anticuerpos IL-17. Como tal, se cree que los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de afecciones en las que la señalización mediada por IL-17A en exceso desempeña un papel, tales como psoriasis, artritis reumatoide, espondiloartritis y esclerosis múltiple,
25 incluido el alivio de ciertos síntomas mediados inmunológicamente. También se cree que los compuestos de la presente invención son útiles para mejorar los síntomas de la enfermedad en la psoriasis, artritis reumatoide, espondiloartritis, esclerosis múltiple, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, espondilitis anquilosante, hidradenitis supurativa, lupus eritematoso sistémico, pustulosis palmoplantar (PPP), dermatitis
30 atópica, asma y EPOC.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I y/o II, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso en terapia.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I y/o II, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso en terapia.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la Fórmula I y/o II, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y uno o más portadores, diluyentes o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Además, esta forma de realización de la invención proporciona una composición farmacéutica para tratar la psoriasis, que comprende el compuesto de la Fórmula I y/o II, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y uno o más excipientes, portadores o diluyentes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica para tratar la artritis reumatoide, que comprende el compuesto de la Fórmula I y/o II, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y uno o más excipientes, portadores o diluyentes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica para tratar la esclerosis múltiple, que comprende el compuesto de la Fórmula I y/o II, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y uno o más excipientes, portadores o diluyentes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Además, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en psoriasis, artritis reumatoide, espondiloartritis, esclerosis múltiple, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, espondilitis anquilosante, hidradenitis supurativa, lupus eritematoso sistémico, pustulosis palmoplantar (PPP), dermatitis atópica, asma y/o EPOC, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I y/o II, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. Además, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de la psoriasis, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I y/o II, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. Además, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de la artritis reumatoide, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I y/o II, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. Además, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de la hiperfosfatemia, que comprende

administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I y/o II, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. Además, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de la espondiloartritis, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad
5 eficaz de un compuesto de la Fórmula I y/o II, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I y/o II, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso en el tratamiento de la psoriasis. En otra forma de realización particular, la
10 invención proporciona un compuesto de la Fórmula I y/o II, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide. En otra forma de realización particular, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I y/o II, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple. En una
15 forma de realización particular, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I y/o II, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso en el tratamiento de la espondiloartritis. En otra forma de realización particular, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I y/o II, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso en el tratamiento de una enfermedad
20 o trastorno seleccionado del grupo que consiste en psoriasis, artritis reumatoide, espondiloartritis, esclerosis múltiple, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, espondilitis anquilosante, hidradenitis supurativa, lupus eritematoso sistémico, pustulosis palmoplantar (PPP), dermatitis atópica, asma y/o EPOC.

En otra forma de realización más, la presente invención proporciona el uso de
25 un compuesto de la Fórmula I y/o II, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la psoriasis. En otra forma de realización más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I y/o II, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la
30 artritis reumatoide. En otra forma de realización más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I y/o II, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esclerosis múltiple. En otra forma de realización más, la presente invención

proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I y/o II, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la espondiloartritis.

Los compuestos o sales de la presente invención se administran habitualmente
5 en forma de composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la Fórmula I y/o II, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, como ingrediente activo, y al menos un portador, diluyente y/o excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Estas composiciones pueden administrarse por una variedad de rutas que incluyen oral, sublingual, nasal, subcutánea, intravenosa e
10 intramuscular. Tales composiciones farmacéuticas y los procesos para prepararlas se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (University of the Sciences in Philadelphia, ed., 21^a ed., Lippincott Williams & Wilkins Co., 2005).

Las composiciones de los compuestos de Fórmula I, y/o Ia, y/o Ib, y/o II, y/o IIa,
15 o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos, se formulan preferiblemente en formas de dosificación unitarias, en donde cada dosificación contiene de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 800 mg del ingrediente activo. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, en
20 donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con un portador, diluyente y/o excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Se comprenderá que la cantidad del compuesto realmente administrada será determinada por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, que incluyen la afección que debe tratarse,
25 la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente. Se contempla que el compuesto de la invención, como por ejemplo en una composición farmacéutica de la invención, se usará para tratar la psoriasis, la artritis reumatoide y/o la esclerosis múltiple, mediante administración crónica.

30 Como se usa en la presente, el término "paciente" se refiere a un mamífero, preferiblemente humano. Por lo tanto, los términos "tratamiento", "tratar" o "mitigar" pretenden referirse a todos los procesos en donde puede haber una ralentización, interrupción, detención, control o paralización de la progresión de un trastorno existente

y/o una reducción de los síntomas de este, pero no indican necesariamente una eliminación total de todos los síntomas. Como se usa en la presente, el término "cantidad eficaz" de un compuesto de la Fórmula I, y/o Ia, y/o II, y/o IIa, se refiere a una cantidad, que es una dosificación, que es eficaz para inhibir una respuesta mediada por la IL- 17

5 en un paciente. Una "cantidad eficaz" preferida se determina como una cantidad que puede tratar o eliminar los signos y síntomas de la psoriasis de moderada a severa en el paciente, en comparación con el paciente cuando no se trata. Al determinar una cantidad o dosis eficaz de un compuesto de la Fórmula I y/o II, se consideran varios factores, que incluyen, pero no se limitan a, el compuesto a administrar y su formulación

10 particular; el tamaño de los pacientes, la edad y la salud general; el grado de implicación o la gravedad del trastorno; la respuesta del paciente individual; el modo de administración; y otras circunstancias relevantes.

"Sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico" o "una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a la sal o las sales inorgánicas y

15 orgánicas relativamente no tóxicas del compuesto de la presente invención. El experto en la técnica entenderá que los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales. Los compuestos de la presente invención contienen heterociclos básicos y, en consecuencia, reaccionan con cualquiera de una serie de ácidos inorgánicos y orgánicos para formar sales de adición de ácido aceptables desde el punto de vista

20 farmacéutico. Tales sales de adición de ácido aceptables desde el punto de vista farmacéutico y la metodología común para prepararlas son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, *et al.*, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2008); S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol 66, N.º 1, enero de

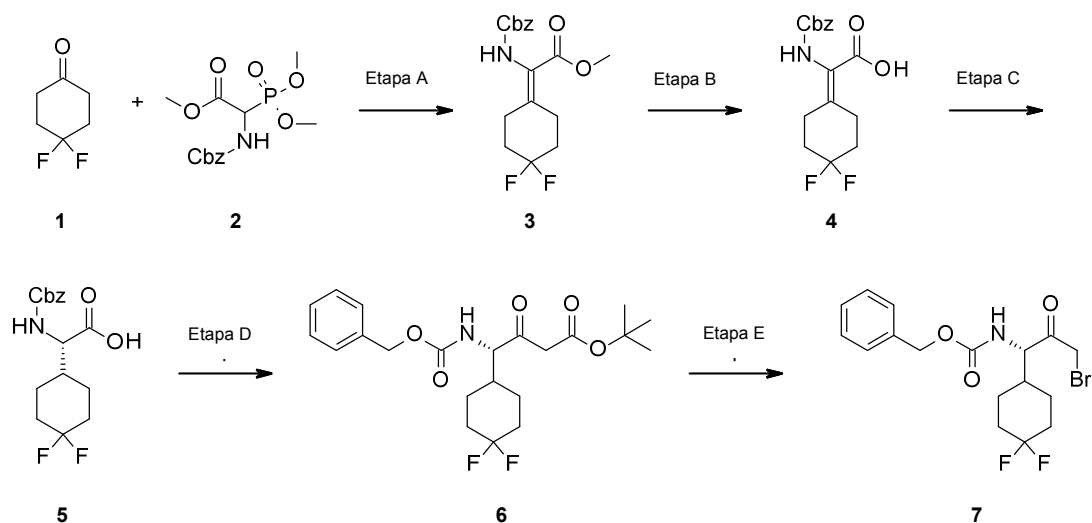
25 1977.

Ciertas abreviaturas se definen como sigue: "CDI" se refiere a 1,1'-carbonildiimidazol; "DAST" se refiere al trifluoruro de dietilaminoazufre; "DBU" se refiere a 1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-eno; "DCC" se refiere a 1,3-diciclohexilcarbodiimida; "DCE" se refiere a dicloroetano; "DCM" se refiere a diclorometano; "DIC" se refiere a

30 1,3-diisopropilcarbodiimida; "DIEA" se refiere a N,N-diisopropiletilamina; "DMAP" se refiere a 4-dimetilaminopiridina; "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido; "DTBPF" se refiere a 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno; "EDCI" se refiere a clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; "EtOAc" se refiere a acetato de etilo; "EtOH" se

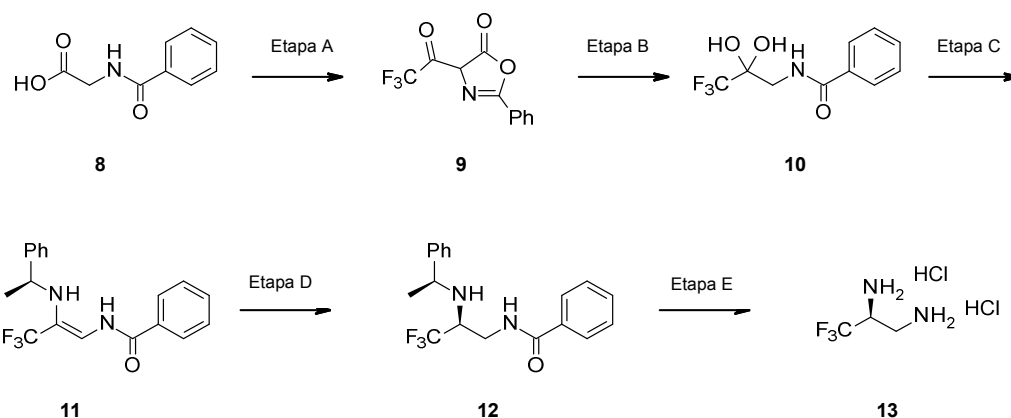
refiere a etanol y alcohol etílico; "HATU" se refiere a (dimetilamino)-N,N-dimetil(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-iloxi)metaniminio hexafluorofosfato; "HBTU" se refiere a (1*H*-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)-N,N-dimetilmetaniminio hexafluorofosfato; "HEPES" se refiere a ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico; "HOAt" se refiere a 1-hidroxi-7-azobenzotriazol ; "HOBt" se refiere a 1-hidroxibenzotriazol hidratado; "IL-17A" se refiere a interleucina 17A; "IPA" se refiere a isopropanol y alcohol isopropílico; "LDA" se refiere a diisopropilamida de litio; "MeOH" se refiere a metanol y alcohol metílico; "MTBE" se refiere a metil *terc*-butil éter; "NBS" se refiere a N-bromosuccinimida; "NCS" se refiere a *N*-clorosuccinimida; "NMP" se refiere a N-metilpirrolidinona; "Pd₂(dba)₃" se refiere a tris (dibencilidenoacetona)dipaladio(0); PdCl₂(dppf) se refiere a [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II); "PCC" se refiere a clorocromato de piridinio; "PyBOP" se refiere a (benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato); "PyBrOP" se refiere a bromo(tri-15 *terc*-butilmetilfosfino)(di-*terc*-butilfosfino)amina](1,5-ciclooctadieno)rodio(I) tetrafluoroborato; "SCX" se refiere a un intercambio catiónico fuerte; "SFC" se refiere a cromatografía de fluidos supercríticos; "TEA" se refiere a trietilamina; "TFA" se refiere al ácido trifluoroacético; "THF" se refiere a tetrahidrofurano; "Xantfos" se refiere a 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno.

Esquema 1



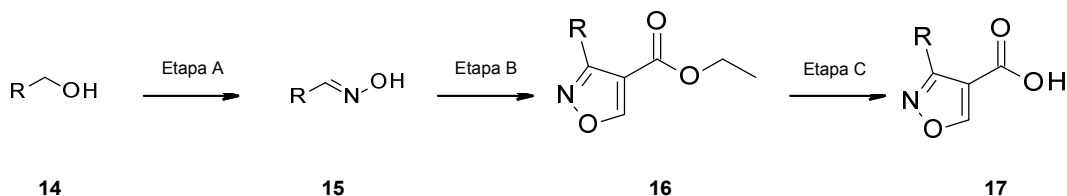
En el Esquema 1, Etapa A, se puede realizar una reacción de Wittig-Horner en condiciones bien conocidas en la técnica entre el Compuesto (1) y el Compuesto (2) usando una base orgánica adecuada tal como DBU en un disolvente adecuado tal como NMP para dar el Compuesto (3). La Etapa B representa la hidrólisis básica del éster en el Compuesto (3) con NaOH acuoso en un disolvente adecuado tal como THF a temperatura ambiente para dar el Compuesto (4). En la Etapa C se muestra una hidrogenación asimétrica en el Compuesto (4) usando un catalizador apropiado tal como Rh-COD-[(S)-MaxPhos]-BF₄ en un disolvente adecuado tal como MeOH en una atmósfera de hidrógeno para dar el Compuesto (5). El *terc*-butilacetato se trata con un reactivo de organolitio adecuado como LDA en un disolvente tal como THF a -78 °C y se adiciona al Compuesto (5) activado por CDI también a -78 °C en THF para formar el Compuesto (6) como se representa en la Etapa D. La Etapa E muestra la bromación del Compuesto (6) con un agente de bromación apropiado tal como NBS usando una base orgánica adecuada tal como 2,6-dimetilpiridina en un disolvente adecuado tal como MeOH. Después de la bromación, la descarboxilación se realiza usando un ácido adecuado tal como TFA en un disolvente tal como tolueno para dar el Compuesto (7).

Esquema 2



En el Esquema 2, Etapa A, representa una reacción de Dakin-West bien conocida en la técnica realizada en el Compuesto (8) para formar el Compuesto (9) mediante el uso de anhídrido trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como acetona a aproximadamente 0 °C. La Etapa B representa la hidrólisis del Compuesto (9) con agua a temperatura ambiente para dar el Compuesto (10). El tratamiento del Compuesto (10) con una amina tal como (1S)-1-feniletanamina en un disolvente tal como tolueno a 105 °C produce el Compuesto (11) como se muestra en la Etapa C. En la Etapa D, se puede realizar una hidrogenación asimétrica en Compuesto (11) usando un catalizador apropiado tal como Rh-COD-[(S)-MaxPhos]-BF₄ en un disolvente adecuado tal como alcohol *t*-amílico bajo una atmósfera de hidrógeno para dar el Compuesto (12). La desprotección del Compuesto (12) con HCl en un sistema disolvente adecuado tal como dioxano y agua a 95 °C para dar el Compuesto (13) se representa en la Etapa E.

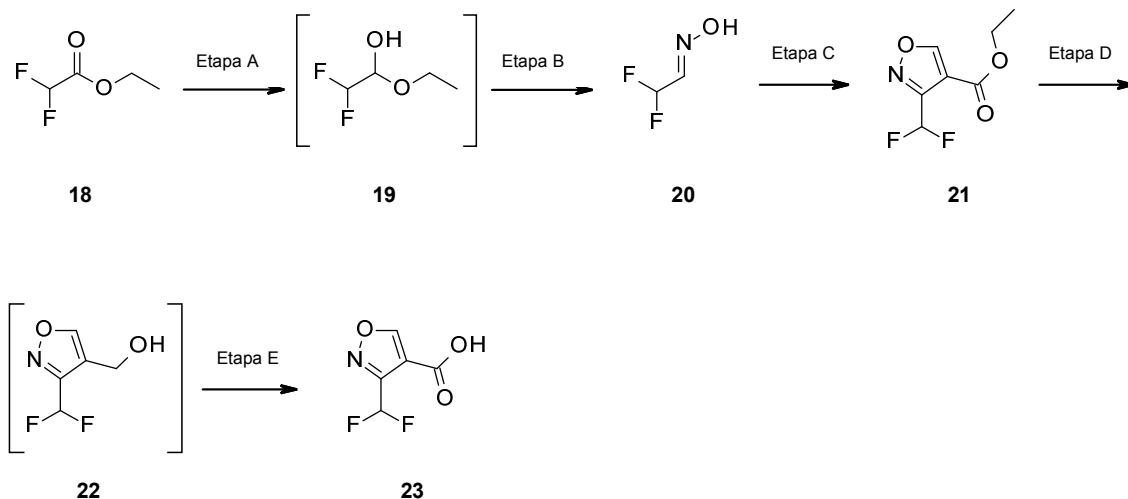
Esquema 3



En el Esquema 3, la Etapa A representa la oxidación y la formación de oxima del Compuesto (14) a través de condiciones bien establecidas en la técnica usando un agente oxidante adecuado tal como peryodinano de Dess-Martin o PCC en un disolvente tal como DCM para dar el aldehído intermedio que reaccionó luego con clorhidrato de

hidroxilamina en un sistema base / disolvente adecuado tal como bicarbonato de sodio y DCM o bicarbonato de potasio en agua y MeOH, para dar el Compuesto (15). La Etapa B muestra una transformación en recipiente único en la que el Compuesto (15) se puede tratar primero con un agente de halogenación adecuado tal como NBS o NCS en un disolvente adecuado tal como DCM o cloroformo para dar un intermedio halogenado, que luego se puede tratar con etil (E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoato usando una base orgánica adecuada tal como TEA en un disolvente adecuado tal como DCM o cloroformo para dar el compuesto ciclado (16). La Etapa C representa la hidrólisis básica del éster en el Compuesto (16) con una base adecuada tal como NaOH acuoso en una combinación de disolventes adecuados tales como THF, MeOH y agua para dar el Compuesto (17).

Esquema 4

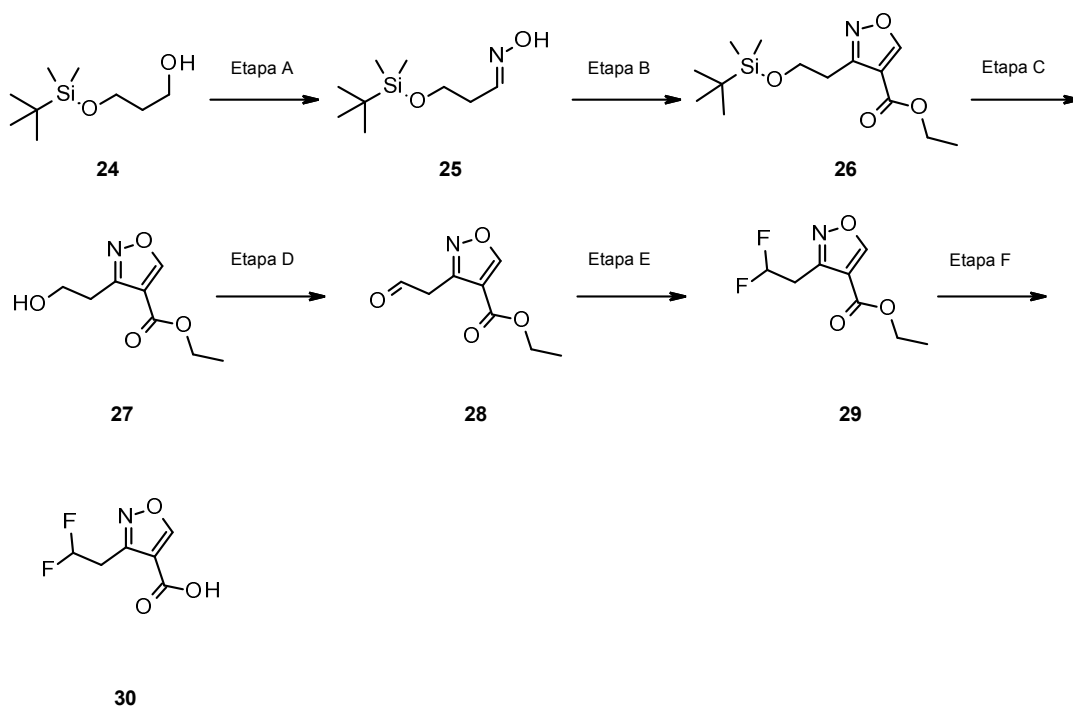


15

El Esquema 4, Etapa A, representa la reducción parcial del Compuesto (18) con un agente reductor adecuado tal como hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como éter dietílico a -78 °C para dar el Compuesto (19). En la Etapa B, el Compuesto (19) puede añadirse al clorhidrato de hidroxilamina y una base adecuada tal como bicarbonato de sodio en un disolvente tal como agua a aproximadamente 0 °C para formar una oxima, Compuesto (20). La transformación del Compuesto (20) al Compuesto (21) en la Etapa C es esencialmente análoga a la del Esquema 3, Etapa B. Un experto en la técnica reconocerá la reducción del Compuesto (21) en la Etapa D

usando un agente reductor adecuado tal como hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente tal como éter dietílico a una temperatura de aproximadamente 0 °C para dar el Compuesto (22). La Etapa E muestra la oxidación del Compuesto (22) usando un agente oxidante adecuado tal como trióxido de cromo con ácido sulfúrico y agua en un disolvente adecuado tal como acetona a temperaturas de 0 °C a temperatura ambiente para dar el Compuesto (23).

Esquema 5

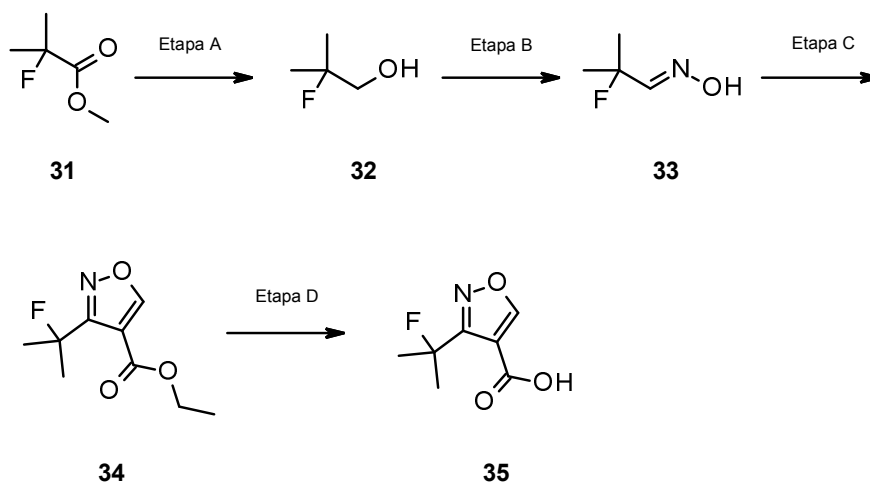


El Esquema 5, Etapa A muestra la transformación del Compuesto (24) al Compuesto (25) en la Etapa A, que es esencialmente análoga a la del Esquema 3, Etapa A. La transformación del Compuesto (25) al Compuesto (26) en la Etapa B es esencialmente análoga a la del Esquema 3, Etapa B. Un experto en la técnica reconocerá la desprotección del Compuesto (26) al Compuesto (27) con un ácido adecuado tal como HCl en MeOH en un disolvente adecuado tal como EtOH tal como se muestra en la Etapa C. La Etapa D representa la oxidación del Compuesto (27) usando un agente oxidante adecuado tal como peryodinano de Dess-Martin en un disolvente tal como DCM para dar el Compuesto (28). La fluoración del Compuesto (28) se representa en la Etapa E y puede realizarse usando un disolvente orgánico adecuado

tal como DCM con un agente de fluoración adecuado tal como DAST a aproximadamente -25 °C para dar el Compuesto (29). La transformación del Compuesto (29) al Compuesto (30) en la Etapa F es esencialmente análoga a la del Esquema 3, Etapa C.

5

Esquema 6

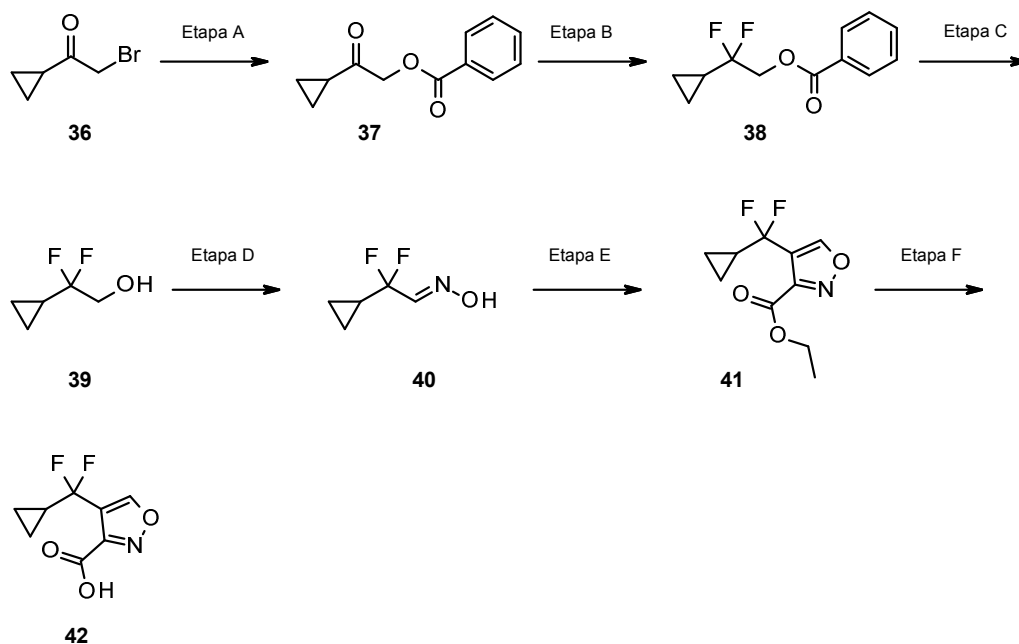


El Esquema 6, Etapa A, representa la reducción del Compuesto (31) con un agente reductor adecuado tal como hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como éter dietílico a 0 °C para dar el Compuesto (32). La transformación del Compuesto (32) al Compuesto (33) en la Etapa B es esencialmente análoga a la del Esquema 3, Etapa A. La transformación del Compuesto (33) al Compuesto (34) en la Etapa C es esencialmente análoga a la del Esquema 3, Etapa B. La transformación del Compuesto (34) al Compuesto (35) en la Etapa F es esencialmente análoga a la del Esquema 3, Etapa C.

10

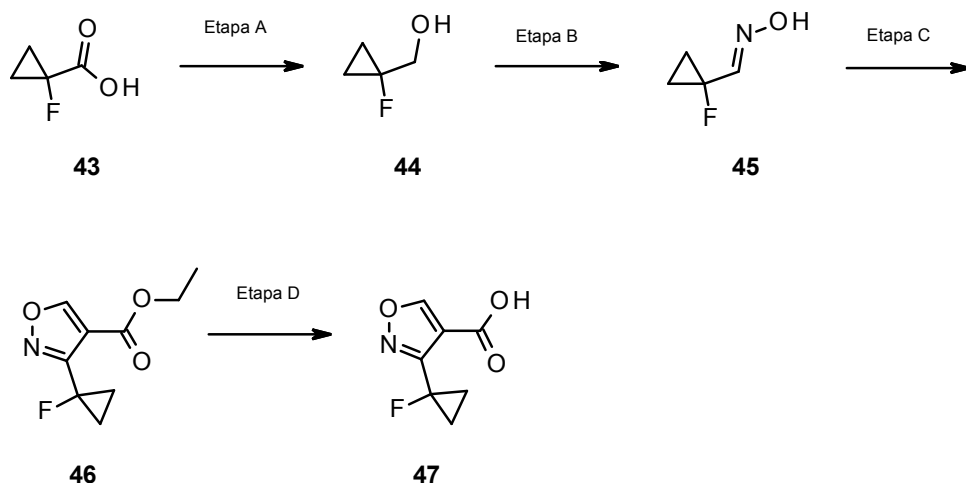
15

Esquema 7



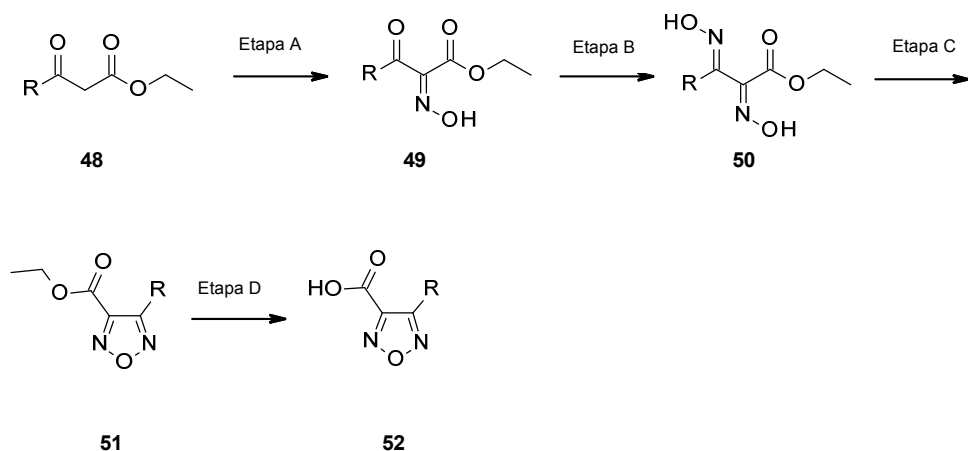
En el Esquema 7, Etapa A, el Compuesto (36) se usa para alquilar ácido benzoico usando una base adecuada tal como carbonato de potasio en un disolvente adecuado tal como DMF para dar el Compuesto (37). La fluoración del Compuesto (37) para dar el Compuesto (38) puede realizarse con un agente de fluoración tal como DAST en un disolvente adecuado tal como DCE como se muestra en la Etapa B. La Etapa C representa la desprotección del Compuesto (38) con una base acuosa tal como NaOH para dar el Compuesto (39). La transformación del Compuesto (39) al Compuesto (40) en la Etapa D es esencialmente análoga a la del Esquema 3, Etapa A. La transformación del Compuesto (40) al Compuesto (41) en la Etapa E es esencialmente análoga a la del Esquema 3, Etapa B. La transformación del Compuesto (41) al Compuesto (42) en la Etapa F es esencialmente análoga a la del Esquema 3, Etapa C.

Esquema 8



El Esquema 8, Etapa A, representa la reducción del Compuesto (43) con un agente reductor adecuado tal como hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como éter dietílico a 0 °C para dar el Compuesto (44). La transformación del Compuesto (44) al Compuesto (45) en la Etapa B es esencialmente análoga a la del Esquema 3, Etapa A. La transformación del Compuesto (45) al Compuesto (46) en la Etapa C es esencialmente análoga a la del Esquema 3, Etapa B. La transformación del Compuesto (46) al Compuesto (47) en la Etapa D es esencialmente análoga a la del Esquema 3, Etapa C.

Esquema 9



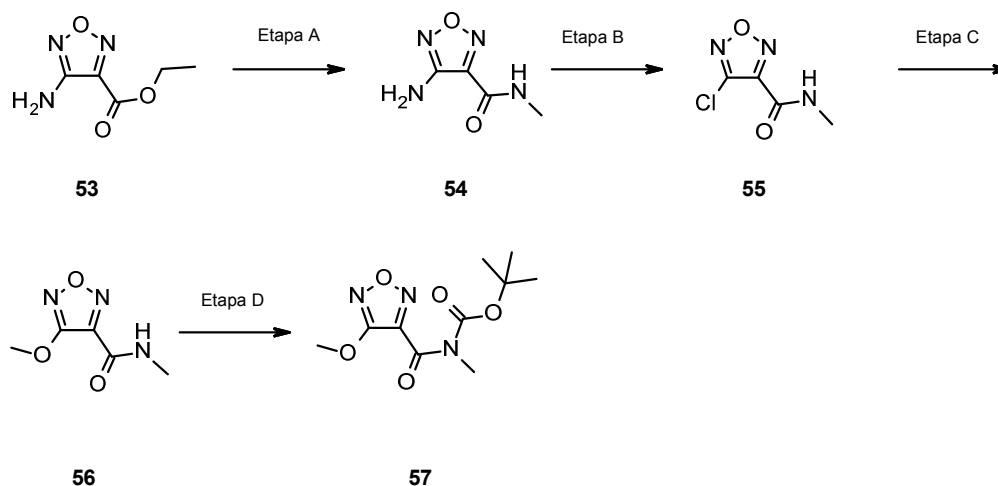
El Esquema 9, Etapa A, representa la reacción del Compuesto (48) con nitrato de sodio acuoso en un disolvente adecuado tal como ácido acético para dar el

Compuesto (49). La Etapa B muestra la reacción del Compuesto (49) y el clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente adecuado tal como EtOH con el uso de una base apropiada tal como acetato de sodio o una solución ácida apropiada tal como HCl en dioxano a temperaturas de aproximadamente 50-80 °C para dar el Compuesto (50). La

5 ciclación del Compuesto (50) al Compuesto (51) puede realizarse con CDI en un disolvente adecuado tal como THF como se muestra en la Etapa C. La hidrólisis del Compuesto (51) puede realizarse usando una base acuosa tal como hidróxido de litio en un sistema disolvente adecuado tal como THF y agua para dar el Compuesto (52) como se representa en la Etapa D. Alternativamente, la hidrólisis del Compuesto (51) al

10 Compuesto (52) puede realizarse usando HCl acuoso a aproximadamente 100 °C en un sistema disolvente apropiado tales como dioxano y agua.

Esquema 10



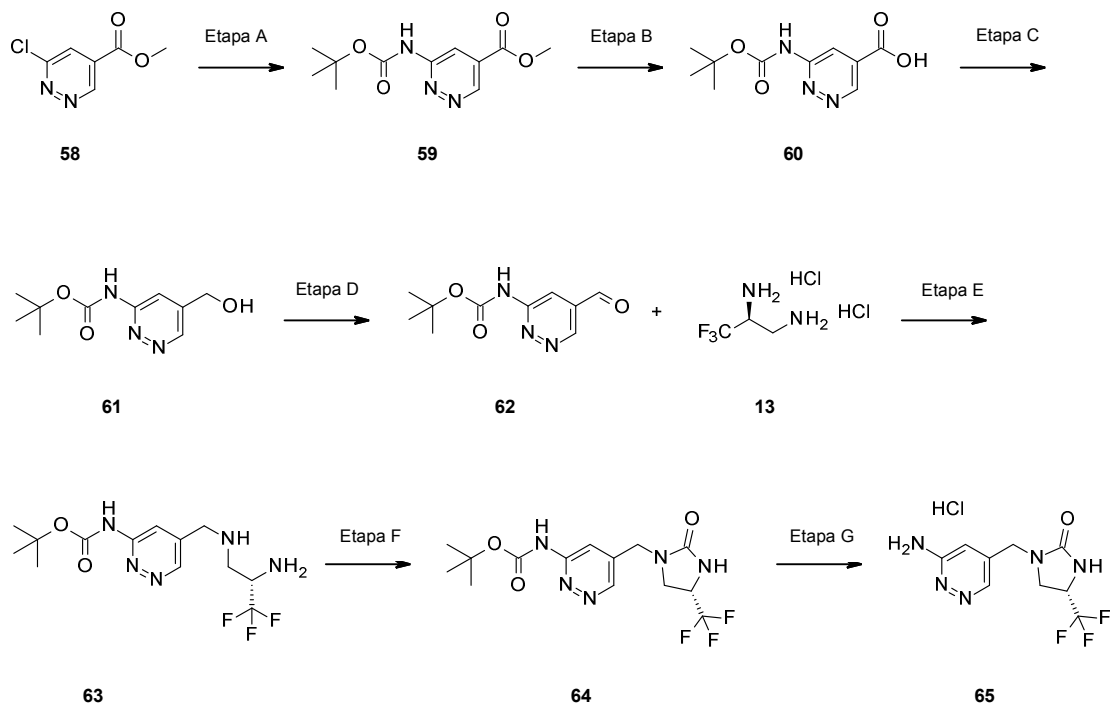
15

El Esquema 10, Etapa A, representa una formación de amida con el Compuesto (53) y una solución de amina adecuada tal como metilamina en EtOH calentada a reflujo para dar el Compuesto (54). La adición nitrito de sodio a una solución del Compuesto (54) y solución de cloruro de litio en HCl en un sistema disolvente adecuado tal como acetonitrilo y ácido acético permitirá la conversión del grupo amino al cloruro encontrado

20 en el Compuesto (55) como se muestra en la Etapa B. La Etapa C representa el desplazamiento del cloro del Compuesto (55) con metóxido usando metóxido de sodio en un disolvente adecuado tal como MeOH para dar el Compuesto (56). Un experto en la técnica reconocerá la protección del Compuesto (56) con dicarbonato de di-*tert*-butilo

en un disolvente adecuado tal como DCM en presencia de una base adecuada tal como DMAP para dar el Compuesto (57) como se muestra en la Etapa D.

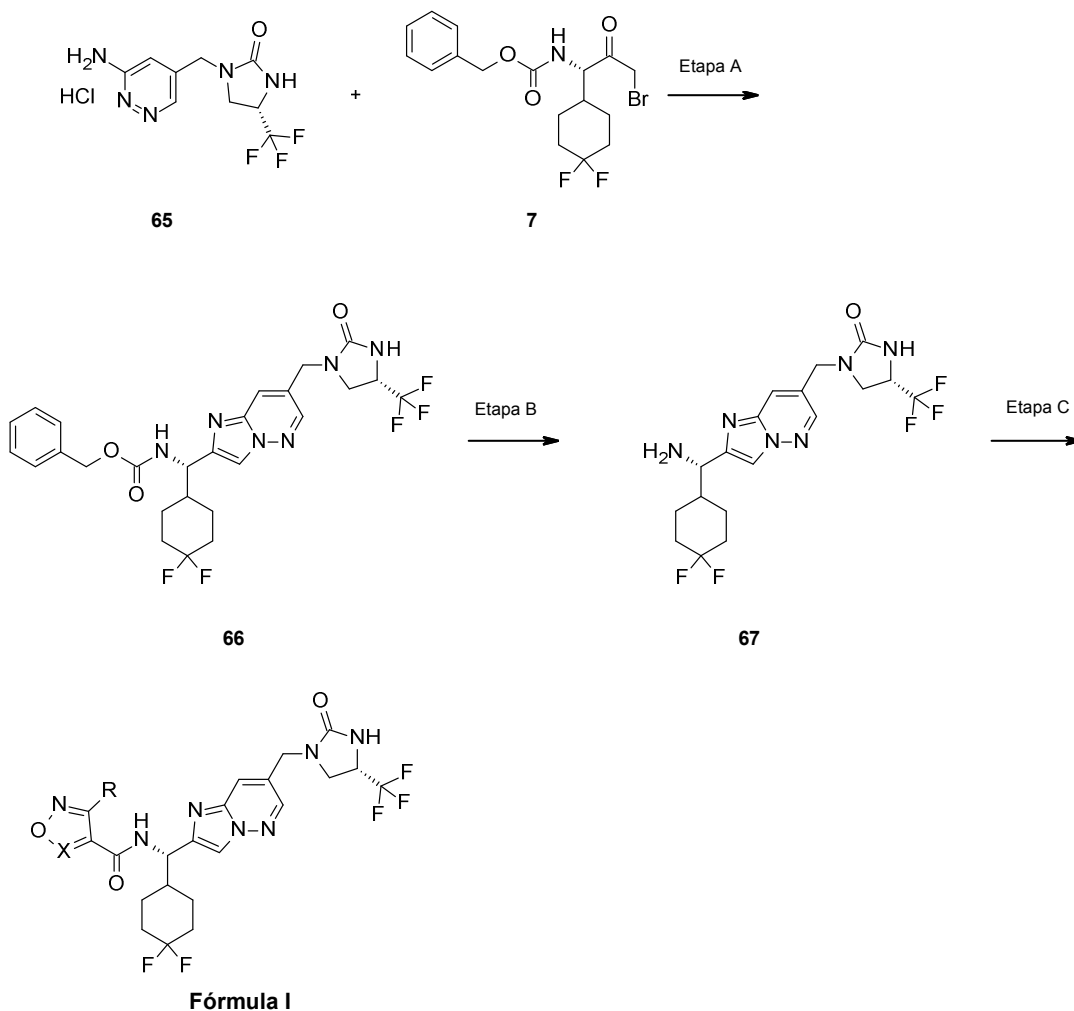
Esquema 11



En el Esquema 11, Etapa A, se puede realizar un acoplamiento de Buchwald en condiciones bien conocidas en la técnica en el Compuesto (58) con una amina tal como carbamato de *t*-butilo usando una combinación adecuada de catalizador y ligando tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y DTBPF, y una base adecuada tal como carbonato de potasio en un disolvente tal como tolueno a aproximadamente 75 °C para formar el Compuesto (59). La Etapa B representa la hidrólisis básica del éster en el Compuesto (59) con NaOH acuoso en un disolvente adecuado tal como THF a temperatura ambiente para dar el Compuesto (60). Un experto en la técnica reconocería la transformación en la Etapa C que muestra la reducción del ácido carboxílico en el Compuesto (60) mediante la formación de un anhídrido mixto usando un cloroformiato adecuado tal como cloroformiato de etilo seguido de la adición de un agente reductor adecuado tal como borohidruro de sodio en un disolvente tal como MeOH a temperaturas de -78 °C a 0 °C para formar el Compuesto (61). La oxidación del Compuesto (61) puede realizarse usando condiciones bien establecidas en la técnica usando un agente oxidante

adecuado tal como peryodinano de Dess-Martin en un disolvente tal como DCM para dar el Compuesto (62) tal como se muestra en la Etapa D. Se puede realizar una aminación reductora con condiciones bien conocidas en la técnica entre el Compuesto (62) y el Compuesto (13) donde la imina se forma primero en un disolvente adecuado tal como DCM usando una base orgánica tal como TEA con calentamiento a 40 °C. La imina resultante se reduce para dar el Compuesto (63) con la adición de un agente reductor adecuado tal como cianoborohidruro de sodio junto con MeOH y ácido acético a temperatura ambiente como se demostró en la Etapa E. CDI puede usarse en un disolvente adecuado tal como THF para ciclar el Compuesto (63) para dar el Compuesto (64) como se representa en la Etapa F. En la Etapa G, el Compuesto (64) se puede desproteger en condiciones ácidas bien conocidas en la técnica, tales como usar HCl 4 M en 1,4-dioxano en un disolvente tal como metanol a 50 °C para dar el Compuesto (65).

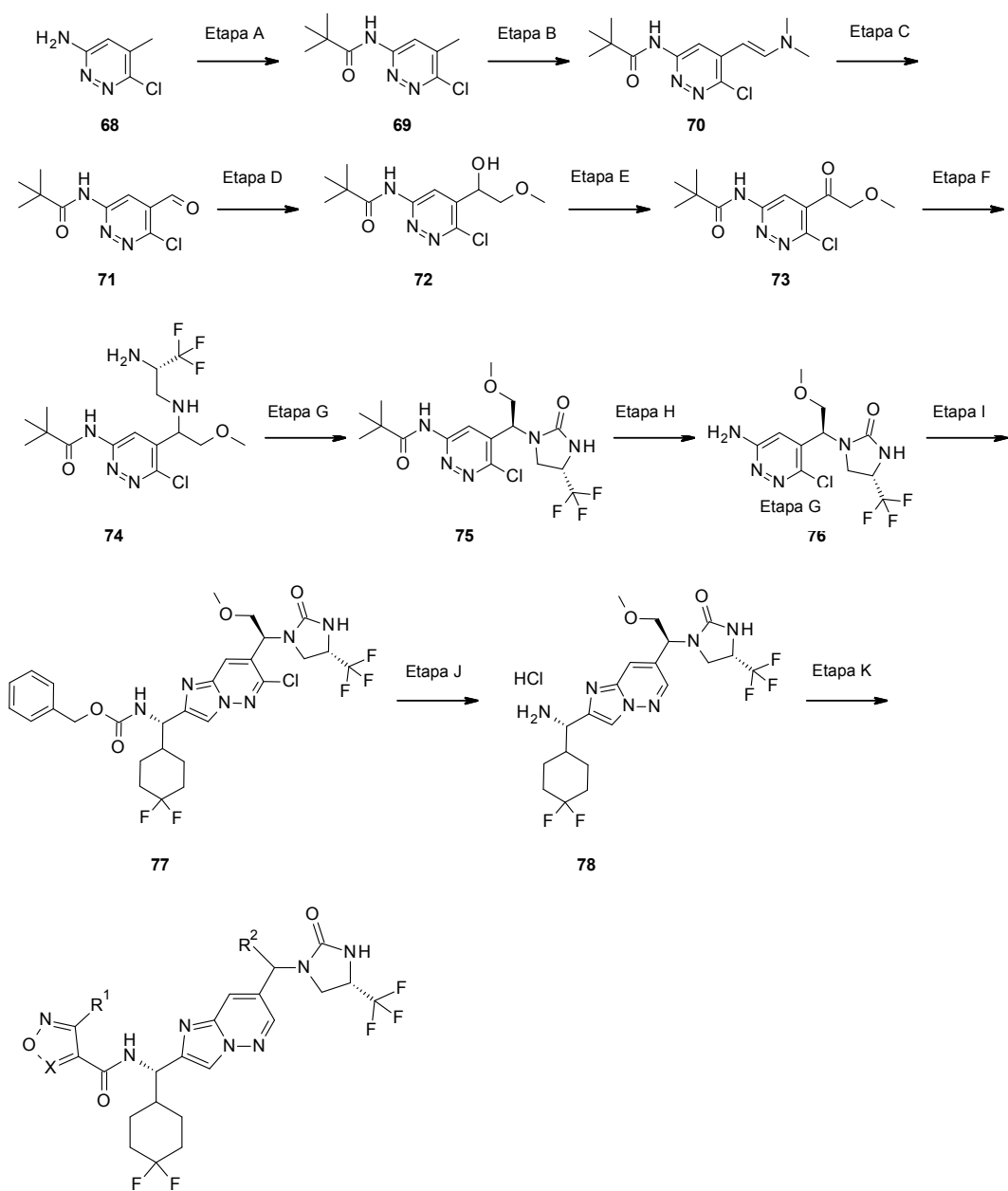
Esquema 12



El Esquema 12, Etapa A, representa una alquilación de un compuesto tal como el Compuesto (65) con una halocetona tal como el Compuesto (7) y la ciclación posterior al Compuesto (66) utilizando trimetilborato y una base orgánica adecuada tal como DIEA en un disolvente adecuado tal como THF calentado a 80 °C en un recipiente sellado. La Etapa B muestra la desprotección del Compuesto (66) mediante condiciones de hidrogenación bien conocidas en la técnica usando un catalizador tal como Pd/C al 10% en un disolvente adecuado tal como EtOH en una atmósfera de hidrógeno para dar el Compuesto (67). En la Etapa C, se puede realizar un acoplamiento de amida con el Compuesto (67) y diversos ácidos carboxílicos heterocíclicos sustituidos usando una base orgánica tal como DIEA y un agente de acoplamiento adecuado tal como HATU

en un disolvente adecuado tal como THF o DMF para dar los compuestos de la Fórmula I. Un experto en la técnica reconocerá que existen varios métodos apropiados para la formación de amidas que resultan de la reacción de un ácido carboxílico y una amina. Por ejemplo, la reacción del compuesto de amina con un ácido carboxílico apropiado en presencia de un reactivo de acoplamiento con o sin una base orgánica como DIEA o TEA puede proporcionar un compuesto de la etapa 4. Los reactivos de acoplamiento incluyen carbodiimidas, tales como DCC, DIC, EDCI o un carbonildiimidazol, tal como CDI. Los aditivos de acoplamiento de amida, como HOBt y HOAt también se pueden usar para mejorar la reacción. Además, se podrían usar sales de uronio o fosfonio de aniones no nucleófilos, tales como HBTU, PyBOP y PyBrOP en lugar de los reactivos de acoplamiento más tradicionales. Se puede usar un aditivo como DMAP para mejorar la reacción. Alternativamente, el Compuesto (67) podría acilarse usando el cloruro de ácido apropiado en presencia de una base, tal como TEA o piridina para dar los compuestos de la Fórmula I. Los compuestos de la Fórmula I también pueden formarse mediante transamidación entre el Compuesto (67) y una amida heterocíclica activada en un disolvente apropiado tal como acetonitrilo.

Esquema 13

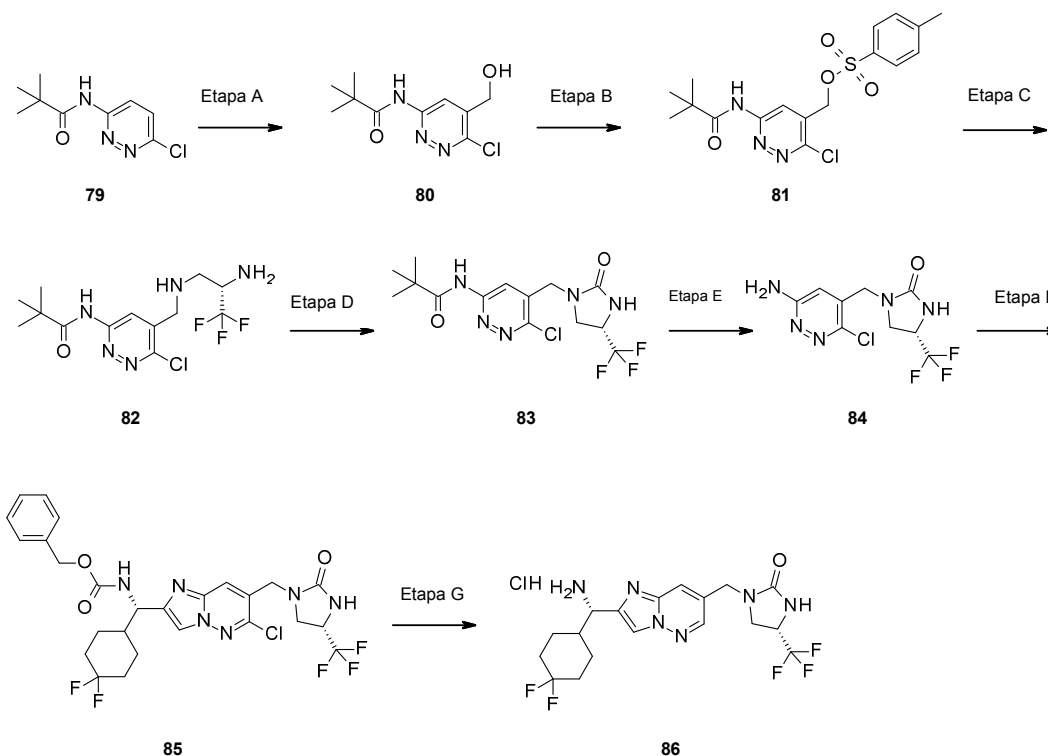


Fórmula II

El Esquema 13, Etapa A, representa la acilación del Compuesto (68) con cloruro de pivaloilo usando una base adecuada tal como piridina en un disolvente adecuado tal como 1-metil-2-pirrolidinona para dar el Compuesto (69). La Etapa B muestra la reacción del Compuesto (69) con 1,1-dietoxi-N,N-dimetil-metanamina en un disolvente adecuado

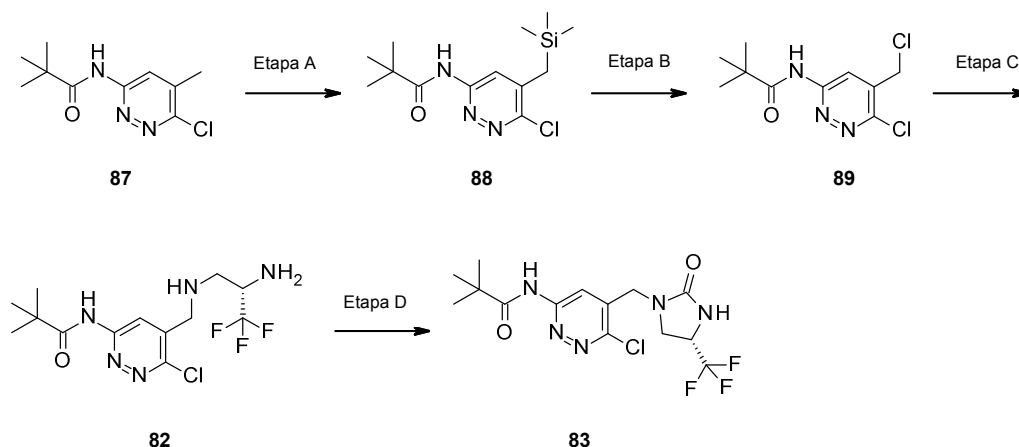
tal como DMF a 120 °C para dar el compuesto de enamina (70). En la Etapa C, la conversión de una enamina en un aldehído se representa a través del tratamiento del Compuesto (70) con peryodato de sodio en un sistema disolvente adecuado tal como THF y agua para dar el Compuesto (71). Un experto en la técnica reconocerá la adición de un reactivo de Grignard adecuado al Compuesto (71) para dar el Compuesto (72) como se muestra en la Etapa D. La transformación del Compuesto (72) al Compuesto (73) en la Etapa E es esencialmente análoga a la del Esquema 11, Etapa D. La transformación del Compuesto (73) al Compuesto (74) en la Etapa F es esencialmente análoga a la del Esquema 11, Etapa E. La transformación del Compuesto (74) al Compuesto (75) en la Etapa G es esencialmente análoga a la del Esquema 11, Etapa F. La etapa H representa la desprotección ácida del Compuesto (75) con un ácido apropiado tal como HCl en un disolvente tal como MeOH para dar el Compuesto (76). La etapa I representa la alquilación del Compuesto (76) con el Compuesto (13) y la ciclación posterior usando una base adecuada tal como bicarbonato de sodio en un disolvente apropiado tal como THF a 70 °C para dar el Compuesto (77). La desprotección del Compuesto (77) al Compuesto (78) en la etapa J es esencialmente análoga a la del Esquema 12, Etapa B donde la etapa J también muestra la pérdida del cloro del anillo bajo las condiciones. La transformación representada en la etapa K puede realizarse a través de un acoplamiento de amida con el Compuesto (78) y un ácido carboxílico apropiado usando anhídrido propilfosfónico con una base apropiada tal como TEA en un disolvente tal como EtOAc para dar los compuestos de la Fórmula II. Alternativamente, los compuestos de la Fórmula II pueden formarse mediante la reacción de la base libre del Compuesto (78) con un éster apropiado usando una base apropiada tal como DMAP en un disolvente tal como MeOH con calentamiento a 70 °C. Una persona experta en la técnica reconocerá que existen varios métodos apropiados para la formación de amidas que resultan de la reacción de un ácido carboxílico y una amina como se describe en el Esquema 12, Etapa C.

Esquema 14



El Esquema 14, Etapa A, representa una hidroximetilación de Minisci del Compuesto (79) usando metanol y persulfato de amonio para dar el Compuesto (80). La Etapa B muestra la tosilación del Compuesto (80) usando anhídrido p-toluenosulfónico y bases apropiadas tales como TEA y DMAP en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo para dar el Compuesto (81). La Etapa C representa el desplazamiento del tosilato en el Compuesto (81) con (2S)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina usando una base apropiada tal como K_3PO_4 en un disolvente apropiado tal como DMSO para dar el Compuesto (82). La ciclación del Compuesto (82) con CDI en un disolvente tal como DMSO para dar el Compuesto (83) se representa en la Etapa D. Un experto en la técnica reconocerá la desprotección ácida del Compuesto (83) que se muestra en la Etapa E con un ácido apropiado tal como HCl concentrado en un disolvente tal como MeOH para dar el Compuesto (84). La transformación del Compuesto (84) al Compuesto (85) en la Etapa F es esencialmente análoga a la del Esquema 13, etapa I. La transformación del Compuesto (85) al Compuesto (86) en la Etapa G es esencialmente análoga a la del Esquema 13, etapa J.

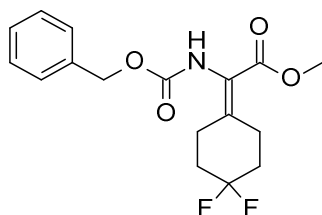
Esquema 15



El Esquema 15, Etapa A representa la trimetilsililación del Compuesto (87) usando una base apropiada tal como n-butil litio en un sistema disolvente apropiado tal como THF y hexano seguido de la adición de clorotrimetilsilano para dar el Compuesto (88). La Etapa B muestra la cloración del Compuesto (88) con un reactivo apropiado tal como NCS en un disolvente tal como DMF para dar el Compuesto (89). La Etapa C representa el desplazamiento del alquilcloro en el Compuesto (89) con (2S)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina usando yoduro de sodio y una base apropiada tal como DIEA en un disolvente apropiado tal como acetonitrilo para dar el Compuesto (82). La transformación del Compuesto (82) al Compuesto (83) en la Etapa D es esencialmente análoga a la del Esquema 11, Etapa F.

Preparación 1

Acetato de metil-2-(benciloxycarbonilamino)-2- (4,4-difluorociclohexilideno)



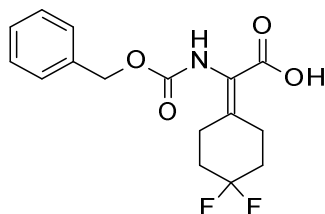
15

Esquema 1, Etapa A: la siguiente reacción se repite cinco veces: se adiciona acetato de metil 2-(benciloxycarbonilamino)-2-dimetoxifosforilo (882 g, 2,66 mol) a un matraz que contiene NMP (1,7 l) a 15 °C. Se adiciona DBU (367 g, 2,41 mol) gota a gota con agitación mientras se mantiene la temperatura cerca de 15 °C y luego se mantiene a la misma temperatura durante 30 minutos. Se disuelve 4,4-difluorociclohexanona (340

g, 2,53 mmol) en NMP (680 ml) y la solución de enolato se adiciona en una corriente espesa, mientras se mantiene la temperatura por debajo de 20 °C. La solución se agita a 10-20 °C durante 12 horas. Las mezclas de reacción crudas de las cinco reacciones se combinan, se adicionan al agua (18 l) a 10-15 °C y se filtran al vacío. La torta del filtro se lava con éter de petróleo (15 l) y se seca para dar un sólido blanco. El sólido se disuelve en 1,4-dioxano (8 l) a 15-20 °C y se adiciona agua (8 l). La suspensión resultante se filtra, se lava con éter de petróleo (15 l) y se seca al aire para dar el compuesto del título como un sólido blanco (3,90 kg, 90%). ES/MS m/z: 340 (M+H).

10 Preparación 2

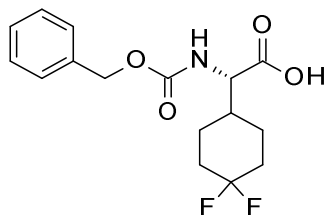
Ácido 2-(benciloxycarbonilamino)-2-(4,4-difluorociclohexilideno)acético



Esquema 1, Etapa B: el siguiente procedimiento se repite cinco veces: se adiciona acetato de metil 2-(benciloxycarbonilamino)-2-(4,4-difluorociclohexilideno) (500 g, 1,47 mol) a un matraz que contiene THF (1,5 l) a 15 °C bajo nitrógeno y se agita hasta que se disuelve. Se adiciona gota a gota NaOH acuoso 1,5 M (1,47 l) manteniendo la mezcla de reacción por debajo de 18 °C. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se calienta a 25 °C con agitación durante 12 horas. Las cinco mezclas de reacción crudas se combinan y se concentran *al vacío* para eliminar la mayor parte del THF. La solución resultante se lava con MTBE (1 × 5 l, 1 × 2,5 l). La fase acuosa se ajusta a pH ~ 1 con H₂SO₄ 5 N y se agita a 15 °C durante 10 minutos. La mezcla resultante se extrae con EtOAc (1 × 5 l, 1 × 3l, 1 × 2 l). Los extractos orgánicos combinados se lavan con cloruro de sodio acuoso saturado (1 x 4 l, 1 x 2 l), se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran *al vacío* para dar un sólido blanco. El sólido se suspende en éter de petróleo (8 l), se filtra y se seca al aire para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2,0 kg, 84%). ¹⁹F NMR (DMSO-*d*₆), δ 95,67.

Preparación 3

Ácido (2S)-2-(benciloxycarbonilamino)-2-(4,4-difluorociclohexil) acético



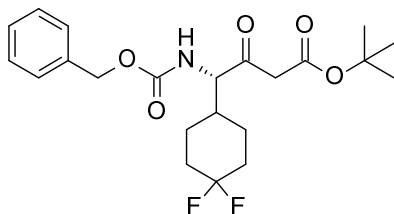
Esquema 1, Etapa C: el siguiente procedimiento se repite dos veces: ácido 2-(benciloxycarbonilamino)-2-(4,4-difluorociclohexilideno) acético (350 g, 1,08 mol) se
5 adiciona a un autoclave de 5 l que contiene MeOH (1,4 l) a 15-20 °C y la solución se satura con nitrógeno durante 1 hora. En una caja de guantes, Rh-COD-[(S)-MaxPhos]-BF₄ (6,8 g, 10,76 mmol) se adiciona a la mezcla de reacción que luego se purga con hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agita a 30 °C bajo hidrógeno (100 psi) durante 22 horas. Las mezclas de reacción crudas se combinan y se concentran *al vacío*
10 para dar un sólido amarillo. El sólido se suspende en agua (6 l) y se adiciona NaOH 2 N gota a gota hasta que el pH alcanza ~ 13 y la mezcla es homogénea. La solución se lava con MTBE (1 × 3 l, 1 × 2 l). El pH de la solución acuosa se ajusta a ~ 1 con HCl 5 N y se agita durante 10 minutos a 15 °C. La solución se extrae con EtOAc (1 × 4 l, 1 × 3 l, 1 × 2 l). Los extractos orgánicos se combinan y se lavan con cloruro de sodio acuoso saturado (1 × 2 l, 1 × 1 l), se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran *al vacío*
15 para dar el compuesto del título contaminado con rodio como un sólido blanco (630 g, 90%). Este material semi puro se combina con un compuesto adicional de ejecuciones separadas de la misma reacción para una purificación adicional.

El siguiente procedimiento se repite cuatro veces: ácido (2S)-2-(benciloxycarbonilamino)-2-(4,4-difluorociclohexil)acético (266 g, 813 mmol) se adiciona
20 a EtOAc (2,66 l) y luego se adiciona polimercaptal sílice de alquil propil polisulfuro multi ramificado (62,5 g) a 15-20 °C bajo nitrógeno. La mezcla se calienta a 25 °C durante 15 horas bajo nitrógeno. Las reacciones se combinan, se filtran a través de tierra de diatomeas y se concentran *al vacío* para dar el compuesto del título como un sólido
25 blanco (1040 g, 97%, 98% ee) contaminado con 871 ppm de rodio. ES/MS (m/z): 350 (M+Na). Método Chiral SFC para la determinación del ee: Chiralpak AD-3, 3 μM, 0,46 cm ID x 15 cm L, fase móvil A = CO₂, fase móvil B = 2-propanol, gradiente de elución 10-40% B en A durante 6 minutos a 2,5 ml/min, longitud de onda de detección 220 nm. El enantiómero mayoritario eluye a 2,59 min, el enantiómero menor eluye a 2,97 min:

98% ee. Cuantificación de rodio mediante digestión de 100 mg de muestra en 5 ml de ácido nítrico concentrado. La solución se diluye 1000 veces y se analiza mediante ICP-MS: 871 ppm de rodio.

5 Preparación 4

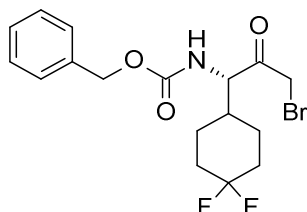
tert-Butil (4*S*)-4- (benciloxycarbonilamino)-4- (4,4-difluorociclohexil)-3-oxo-butanoato



Esquema 1, Etapa D: A un matraz de fondo redondo bajo una atmósfera de
10 nitrógeno se adiciona ácido (2*S*)-2-(benciloxycarbonilamino)-2-(4,4-
difluorociclohexil)acético (15 g, 48 mmol), THF (400 ml) y CDI (7,8 g, 48 mmol). La
solución se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas y luego se enfría a -78 °C.
En un matraz de fondo redondo separado bajo una atmósfera de nitrógeno se adiciona
THF (150 ml) y DIEA (29 ml, 206 mmol). La solución se enfría a 0 °C y se adiciona gota
15 a gota una solución de *n*-butil litio 2,5 M en hexanos (82 ml, 210 mmol). Después de 10
minutos, la solución se enfría a -78 °C y se adiciona *tert*-butilacetato (27,8 ml, 206 mmol)
gota a gota. Después de una hora adicional, la solución de enolato se adiciona a través
de una cánula a la solución anterior. Después de 1 hora, la reacción se detiene a -78 °C
con 300 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La reacción se retira del
20 baño frío, se diluye con 1 l de agua, y el volumen del disolvente se reduce en 300-400
ml a presión reducida. La mezcla se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas
se combinan y se lavan con HCl 1 N (2 x 100 ml), agua (100 ml) y cloruro de sodio
acuoso saturado (100 ml), se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran *al*/
vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con hexano y
25 EtOAc para dar el compuesto del título (19,5 g, 95%). ES/MS (*m/z*): 424 (M-H).

Preparación 5

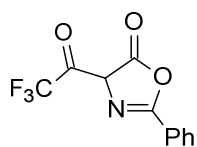
Bencil N-[(1*S*)-3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxo-propil]carbamato



Esquema 1, Etapa E: A una solución de *terc*-butil (4S)-4-(benciloxicarbonilamino)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-oxo-butanoato (19,5 g, 45,8 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (0,4 ml, 3,44 mmol) en MeOH (80 ml) se adiciona NBS (8,0 g, 44,5 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2,5 horas y se almacena a -20 °C durante 24 horas adicionales. La reacción se diluye con EtOAc (600 ml) y luego se lava con una solución al 50% de cloruro de sodio saturado en agua (3 × 100 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado (3 × 100 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra *al vacío* para dar el bromuro intermedio crudo que luego se disuelve en tolueno (230 ml). TFA (25 ml) se adiciona a la solución que luego se calienta a 80 °C. Después de 2 horas a 80 °C, se elimina el calor y el disolvente se elimina *al vacío*. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con tolueno y EtOAc para dar el compuesto del título (10,3 g, 56%). ES/MS m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 404/406 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +22,5^\circ$ ($C=1,0$, CH_2Cl_2).

Preparación 6

2-Fenil-4-(2,2,2-trifluoroacetil)-4H-oxazol-5-ona

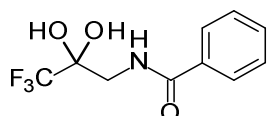


Esquema 2, Etapa A: Ácido 2-benzamidoacético (200 g, 1,116 mol) y acetona (1 l) se adicionan a un reactor con camisa de 4 l para dar una suspensión. El reactor se enfría a 3 °C y se adiciona anhídrido trifluoroacético (500 ml, 3,56 mol) gota a gota durante los primeros 25 ml y luego como una corriente lenta, asegurando que la temperatura de reacción nunca exceda los 5 °C. La mezcla de reacción se agita durante la noche a 0 °C durante 23 horas. La reacción se inactiva a 0 °C mediante la adición lenta de agua (2 l) con los primeros 150 ml añadidos durante 30 minutos y el resto durante 40 minutos adicionales. La mezcla se agita durante 10 minutos, se filtra, se

enjuaga con agua (1 l) y se coloca en una prensa de nitrógeno durante 20 horas para dar el compuesto del título como un sólido púrpura (287 g, 88%). ES/MS (m/z): 258 (M+H).

5 Preparación 7

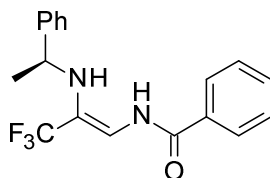
N-(3,3,3-Trifluoro-2,2-dihidroxi-propil)benzamida



Esquema 2, Etapa B: 2-Fenil-4-(2,2,2-trifluoroacetil)-4H-oxazol-5-ona (252 g, 980 mmol) se adiciona a un matraz de 4 l equipado con un agitador superior y se suspende en THF (1,6 l). Se adiciona agua durante 15 minutos, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 28 °C, y luego se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se adiciona agua (0,5 l) y el pH se ajusta a 7,5 con NaOH 5 N. Se adicionan MTBE (500 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (0,5 l) y cloruro de sodio acuoso saturado (200 ml) y se separa la capa orgánica. La capa orgánica se lava con cloruro de sodio acuoso saturado (200 ml), se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. El filtrado se concentra parcialmente *al vacío* hasta que los sólidos comienzan a precipitar. Se adicionan heptanos (0,8 l) y luego se concentran *al vacío* hasta que quedan 500 ml de solución. El sólido resultante se filtra, se enjuaga con heptanos (300 ml) y se coloca en una prensa de nitrógeno durante 1 hora para dar el compuesto del título como un sólido amarillo-naranja (203,7 g, 83%). ES/MS (m/z): 250 (M+H).

25 Preparación 8

N-[(Z)-3,3,3-Trifluoro-2-[(1S)-1-feniletil]amino]prop-1-enil]benzamida



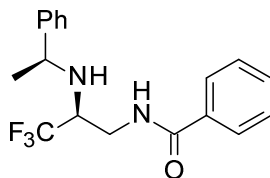
Esquema 2, Etapa C: N-(3,3,3-Trifluoro-2,2-dihidroxipropil)benzamida (203 g, 814,6 mmol) se adiciona bajo nitrógeno a un matraz de 4 l con agitación superior y

equipado con una trampa Dean-Strak. Se adiciona tolueno (2 l) para crear una suspensión y luego se adiciona (1S)-1-feniletanamina (120 ml, 930 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 105 °C con agitación durante 7,5 horas y luego se enfría a 22 °C durante 16 horas. Después de este tiempo, la reacción se concentra *al vacío*. El residuo se purifica sobre gel de sílice [prelavado con MTBE al 20% en heptanos (1 l)] eluyendo con MTBE al 20% en heptanos (6 l). El eluyente se concentra para dar el producto crudo (204 g) que luego se disuelve en EtOH (1 l) seguido de la adición gota a gota de agua (410 ml) hasta que la solución se vuelve turbia. Se adicionan cristales de semillas (200 mg) seguido de la adición gota a gota de agua (290 ml). Esta solución turbia se enfría a 10 °C, se adiciona agua (50 ml) gota a gota, y luego la solución se enfría a 5 °C durante 10 minutos para cristalizar más el producto. El sólido resultante se filtra y se enjuaga con EtOH al 10% en agua (500 ml) y luego en agua (50 ml). El sólido se seca durante la noche en una prensa de nitrógeno para dar el compuesto del título como un sólido naranja (172 g, 63%). ES/MS (m/z): 335 (M+H).

15

Preparación 9

N-[(2S)-3,3,3-Trifluoro-2-[(1S)-1-feniletil]amino]propil] benzamida

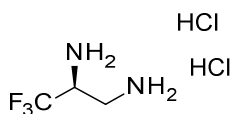


Esquema 2, Etapa D: el siguiente procedimiento se repite cuatro veces: N-[(Z)-3,3,3-Trifluoro-2-[(1S)-1-feniletil]amino]prop-1-enil]benzamida (43 g, 128,6 mmol), Rh-COD-[(R)-MaxPhos]-BF₄ (700-2000 mg, 1,25-3,57 mmol) y alcohol *t*-amílico (400 ml) se adicionan a una mezcla de 600 ml en autoclave con agitación superior en una caja de guantes. Luego el recipiente de reacción se sella y se retira de la caja de guantes. El recipiente se carga con hidrógeno (150 psi) y se ventila tres veces antes de cargarlo con hidrógeno (150 psi) y se agita a 20-30 °C durante 20-31 horas. El recipiente se mueve a una caja de guantes, se ventila, y se adiciona Rh-COD-[(R)-MaxPhos]-BF₄ adicional (0-1000 mg, 0-1,78 mmol). El recipiente se sella, se saca de la caja de guantes, se carga con hidrógeno (150 psi) y se ventila tres veces. El recipiente se carga nuevamente con hidrógeno (150 psi) y se agita a 30 °C durante 0-43 horas. El recipiente de reacción se ventila y la reacción cruda se transfiere a un matraz, enjuagando con MeOH (100 ml).

Las mezclas de reacción crudas se combinan y se concentran *al vacío*. El residuo resultante se purifica a través de gel de sílice eluyendo con 35% de EtOAc en heptanos (6 l) para dar el material semi puro (relación 94,5:5,5 de diastereómeros por ^1H NMR). El material se disuelve en heptanos (1,5 l), se calienta a 80 °C durante 20 minutos, luego se enfría a 22 °C durante una hora. Los sólidos resultantes se filtran para dar 144 g de compuesto. El filtrado se combina con el producto impuro que contiene fracciones de la columna y se concentra *al vacío* para dar 25 g de producto crudo. Todos los lotes de productos se combinan, se suspenden en heptano (1,5 l) y se calientan a 80 °C durante 2 horas. El calor se mantiene a 80 °C durante 30 minutos y luego se enfría lentamente a 25 °C durante 14 horas a 4 °C/hora. La suspensión resultante se filtra para dar el compuesto del título (133 g, 77%) como una relación 98:2 de diastereómeros por ^{19}F NMR. ES/MS (m/z): 337 (M+H). ^{19}F NMR (DMSO-*d*6) δ 73,1 (diastereómero mayoritario), 73,6 (diastereómero minoritario).

Preparación 10

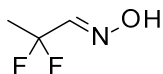
Diclorhidrato de (2S)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina



Esquema 2, Etapa E: N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-[(1S)-1-feniletil]amino]propil]benzamida (110 g, 327 mmol), 1,4-dioxano (200 ml) y agua (500 ml) se adicionan a un matraz de 2 l. Se adiciona lentamente HCl concentrado (12 M, 250 ml) y la mezcla de reacción se calienta a 95 °C durante 72 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfría a 22 °C y se lava con tolueno (2 x 400 ml). La solución acuosa se destila azeotrópicamente con alcohol n-butílico (3 x 600 ml) mediante evaporador rotativo. El licor madre amarillo claro restante que contiene sólidos cristalinos se diluye con IPA (750 ml) y se enfrían a 10 °C durante la noche. Los sólidos resultantes se filtran, se enjuagan con IPA (400 ml) y se secan en un horno de vacío a 50 °C durante una hora para dar el compuesto del título como un sólido blanco (63,5 g, 96,6%). ES/MS (m/z): 129 (M+H-2HCl).

Preparación 11

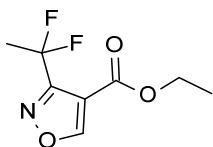
(1E)-2,2-Difluoropropanal oxima



Esquema 3, Etapa A: Se adiciona peryodinano de Dess-Martin (11,6 g, 27,3 mmol) a 2,2-difluoropropan-1-ol (2,5 g, 26,0 mmol) en DCM (130 ml) y se agita vigorosamente a 22 °C durante 30 minutos. Se adicionan clorhidrato de hidroxilamina (5,42 g, 78,1 mmol) y bicarbonato de sodio (10,9 g, 130 mmol) y la mezcla de reacción se agita vigorosamente a 22 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se inactiva con una solución de tiosulfato de sodio (12 g, 76 mmol) en agua (50 ml) y se agita vigorosamente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluye luego con éter dietílico (200 ml) y se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 x 30 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado (30 ml). Los orgánicos se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran *al vacío* para dar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (3,30 g, 77 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,57 (s, 1H), 7,55 (t, 1H, *J* = 4,1 Hz), 1,82 (t, 3H, *J* = 18,5 Hz).

15 Preparación 12

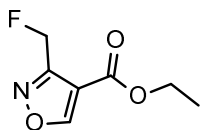
Etil 3-(1,1-difluoroetil)isoxazol-4-carboxilato



Esquema 3, Etapa B: (1E)-2,2-Difluoropropanal oxima (3,3 g, 67% en masa, 20,0 mmol) se disuelve en cloroformo (40 ml). La solución se enfría a 0 °C y se adiciona NBS (3,55 g, 20,0 mmol) y la solución se deja calentar hasta 22 °C durante 15 horas. Luego se adiciona etil (E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoato (3,27 ml, 22 mmol) a la mezcla de reacción seguido de TEA (4,18 ml, 30 mmol) gota a gota a 22 °C. La mezcla de reacción se agita a 22 °C durante cinco horas y luego se concentra *al vacío*. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con hexanos y EtOAc para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (2,21 g, 45%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,99 (s, 1H), 4,38 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz), 2,17 (t, 3H, *J* = 18,9 Hz), 1,39 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz).

Preparación 13

Etil 3-(fluorometil)isoxazol-4-carboxilato

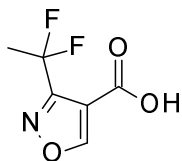


Esquema 3, Etapas A-B: peryodinano de Dess-Martin (11,0 g, 25,9 mmol) se adiciona a una solución de 2-fluoroetanol (1,5 g, 23 mmol) en DCM (100 ml), y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de este tiempo, se adicionan bicarbonato de sodio (12,2 g, 145 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (4,7 g, 68 mmol), y la reacción se agita durante la noche. La solución resultante se filtra a través de tierra de diatomeas, enjuagando con aproximadamente 20 ml de DCM. La solución resultante se usa tal y se asume 100% de conversión a la oxima intermedia.

A la mezcla resultante se adicionan 4 gotas de piridina seguido de NCS (2,9 g, 22 mmol). La mezcla se agita durante 6 horas a temperatura ambiente, luego se calienta a 40 °C durante 75 minutos más. La mezcla de reacción se enfría nuevamente a temperatura ambiente, luego se trata con etil 3-(dimetilamino)prop-2-enoato (5,0 ml, 34 mmol) seguido de una sola porción de TEA (5,0 ml, 36 mmol). La mezcla resultante se agita durante 45 minutos, luego se concentra *al vacío* y se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con MTBE y hexanos para dar el compuesto del título como un aceite volátil incoloro (694 mg, rendimiento del 17%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,95 (s, 1H), 5,70 (d, 2H, J= 46 Hz), 4,38 (q, 2H, J= 7,1 Hz), 1,39 (t, 3H, J= 7,1 Hz).

Preparación 14

Ácido 3-(1,1-difluoroetil)isoxazol-4-carboxílico

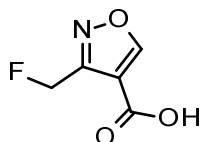


Esquema 3, Etapa C: Etil 3-(1,1-difluoroetil) isoxazol-4-carboxilato (1,00 g, 4,09 mmol) se disuelve en THF (2 ml) y MeOH (2 ml) y luego se enfría a 0 °C. Se adiciona NaOH acuoso 5 N (1,3 ml, 6,55 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluye con agua y se lava con EtOAc. La capa acuosa se acidifica con HCl acuoso 5 N (1,3 ml) y se extrae con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra *al vacío* para dar un aceite incoloro. El aceite se suspende en agua (5 ml) y se sonica para dar un precipitado blanco

espeso suspendido en agua. La suspensión resultante se congela y luego se liofiliza para dar el compuesto del título como un sólido blanco (427 mg, 59%). ES/MS (m/z) = 176 (M-H).

5 Preparación 15

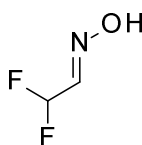
Ácido 3-(fluorometil)isoxazol-4-carboxílico



Esquema 3, Etapa C: Una solución de etil 3-(fluorometil)isoxazol-4-carboxilato (694 mg, 4,0 mmol) en MeOH (4 ml), THF (4 ml) y agua (3 ml) se enfría en un baño de
10 hiel. La mezcla se trata luego con NaOH acuoso 5 M (0,96 ml, 4,8 mmol). Después de 10 minutos, la reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual se acidifica tras la adición de 1,2 ml de HCl acuoso 5 M. La mezcla se diluye con agua y se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con cloruro de sodio acuoso saturado, se secan sobre sulfato de magnesio, y
15 se concentran *al vacío* para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (506 mg, rendimiento del 87%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 13,39 (br s, 1H), 9,62 (s, 1H), 5,60 (d, 2H, *J* = 46 Hz).

Preparación 16

20 2,2-Difluoroacetaldehído oxima



Esquema 4, Etapas A y B: A un matraz de 1 l secado al horno se adiciona etil 2,2-difluoroacetato (25,4 ml, 242 mmol) y éter dietílico (40 ml), y la mezcla se enfría a -
78 °C. A la mezcla se adiciona hidruro de litio y aluminio (solución 1 M en THF, 61,0 ml,
25 61,0 mmol) gota a gota a través de un embudo de adición durante un período de 25 minutos. El embudo de adición se lava adicionalmente con éter dietílico (5 ml) y se adiciona gota a gota. Después de 2 horas y 45 minutos, la reacción se inactiva con la

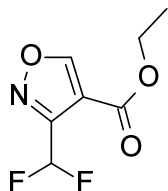
adición lenta de EtOH (6 ml), y se deja agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se vierte luego en una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (15 ml) en hielo picado (200 ml). Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla se diluye con éter dietílico (150 ml), se vierte en un embudo separador y las capas se separan.

- 5 La capa acuosa se extrae una vez más con éter dietílico (200 ml), y los orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran *al vacío* para dar el intermedio 1-etoxi-2,2-difluoroetanol en un volumen de 45 ml con rendimiento cuantitativo asumido.

- En un matraz de fondo redondo separado de 500 ml, se disuelven clorhidrato de
10 hidroxilamina (19,32 g, 278,0 mmol) y bicarbonato de sodio (23,4 g, 279 mmol) en agua (60 ml) y se enfrían en un baño de agua helada. A la solución agitada rápidamente se adiciona la solución mencionada anteriormente de 1-etoxi-2,2-difluoroetanol (242 mmol) en una corriente constante a través de una jeringa. La mezcla se deja agitar a temperatura ambiente durante 1 hora y 50 minutos, momento en el cual la solución
15 acuosa se extrae con éter dietílico (2 x 50 ml), y los orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se filtran. La mayoría de los volátiles se eliminan por destilación de corto recorrido a presión atmosférica para dar el compuesto del título como un líquido contaminado con THF y etanol (mezcla 12,5:1 de isómeros E/Z, 17,35 g, aproximadamente al 40% en masa basado en disolventes residuales, 30%). ¹H NMR
20 (CDCl₃) Isómero mayoritario δ 8,52 (s, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 6,16 (dt, *J* = 54,1 Hz, 6,4 Hz, 1 H). Isómero minoritario δ 8,68 (s, 1 H), 6,94 (m, 1 H), 6,75 (dt, *J* = 53,8 Hz, 5,3 Hz, 1 H).

Preparación 17

- 25 Etil 3-(difluorometil)isoxazol-4-carboxilato

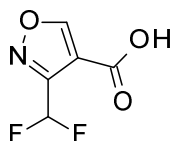


Esquema 4, Etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de 2,2-difluoroacetaldehído oxima de una manera esencialmente análoga al método de

Preparación 12 (3,375 g, 32%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 9,01 (s, 1 H), 7,08 (t, $J = 52,7$ Hz, 1 H), 4,40 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H).

Preparación 18

5 Ácido 3-(difluorometil)isoxazol-4-carboxílico

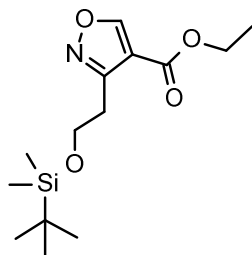


Esquema 4, Etapas D y E: Una solución de etil 3-difluorometil)isoxazol-4-carboxilato (1,98 g, 10,4 mmol) en éter dietílico (50 ml) se enfría en un baño de agua helada. A la mezcla se adiciona hidruro de diisobutilaluminio (solución 1,0 M en hexano, 22,8 ml, 22,8 mmol). Después de 45 minutos, se adiciona hidruro de diisobutilaluminio adicional (solución 1,0 M en hexano, 1,0 ml, 1,0 mmol). La mezcla se agita durante 15 minutos más y luego se inactiva con HCl acuoso 1 M. La mezcla resultante se agita durante aproximadamente 15 minutos y luego se transfiere a un embudo separador y se extrae tres veces con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavan dos veces con cloruro de sodio acuoso saturado, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran *al vacío*.

El [3-(difluorometil)isoxazol-4-il]metanol crudo resultante (se asumen 10,4 mmol) se disuelve en acetona (18 ml) y se enfría en un baño de agua helada. A la solución se adiciona una solución de trióxido de cromo (1,53 g, 15,3 mmol) en una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (1,4 ml) y agua (4,2 ml) gota a gota. La solución resultante se agita rápidamente a temperatura ambiente durante 4 horas y 40 minutos. En este momento, se adiciona agua y la mezcla se extrae tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan dos veces con cloruro de sodio acuoso saturado, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran *al vacío* para dar el compuesto del título suficientemente puro como un sólido blanco de bajo punto de fusión (1,426 g, 83%). ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 13,67 (br s, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 7,40 (t, $J = 52,3$ Hz, 1 H).

Preparación 19

Etil 3-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]isoxazol-4-carboxilato

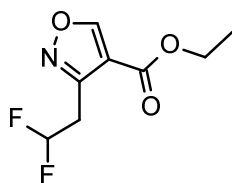


Esquema 5, Etapas A y B: A una solución de 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropan-1-ol (5,0 g, 26,3 mmol) en DCM (130 ml) se adiciona peryodinano de Dess-Martin (12,33 g 28,2 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 35 minutos. Luego a la reacción se adiciona bicarbonato de sodio (11,5 g, 137 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (5,5 g, 79 mmol). Después de 3,5 horas, la reacción se inactiva con tiosulfato de sodio (22 g) y agua (100 ml). Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla se transfiere a un embudo separador y las capas se separan. La capa orgánica se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado y luego dos veces con cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra *al vacío*.

La oxima cruda resultante se disuelve en cloroformo (80 ml) y se adicionan 4 gotas de piridina seguido de NCS (3,35 g, 25,1 mmol). La reacción se calienta a 45 °C durante 1 hora, y luego se enfría a temperatura ambiente. A la mezcla se adiciona una solución de etil 3-(dimetilamino)prop-2-enoato (4,6 g, 32 mmol) en cloroformo (4 ml) seguido de trietilamina (5,50 ml, 39,5 mmol). Después de 1 hora 25 minutos, la mezcla se concentra *al vacío*. El residuo resultante se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y MTBE para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. ES/MS (m/z): 300,0 (M+H).

Preparación 20

Etil 3-(2,2-difluoroetil)isoxazol-4-carboxilato



Esquema 5, Etapas C, D y E: A una solución de etil 3-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]isoxazol-4-carboxilato (2,72 g, 90% de pureza, 8,18 mmol) en

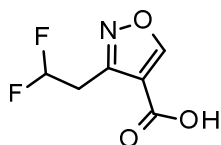
EtOH (40 ml) se adiciona una solución 4 M de HCl en MeOH (20 ml, 80 mmol). Después de 15 minutos, la mezcla se concentra *al vacío*, se divide entre EtOAc y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrae una vez más con EtOAc y una vez con DCM. Los orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran *al vacío* para obtener el alcohol crudo resultante.

El alcohol crudo se disuelve luego en DCM (60 ml) y se trata con peryodinano de Dess-Martin (3,77 g, 8,62 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 35 minutos y se inactiva con tiosulfato de sodio (6,0 g, 38 mmol) y 50 ml de agua. La mezcla se extrae con DCM. Los orgánicos se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran *al vacío*. El residuo resultante se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con DCM y acetona. El material resultante se disuelve en DCM (50 ml) y se agita vigorosamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se filtra a través de un separador de fases y la capa orgánica se concentra *al vacío* hasta un aceite amarillo pálido que contiene un producto de aldehído impuro.

El intermedio de aldehído crudo se disuelve en DCM (50 ml) y se enfría en un baño de hielo seco/acetona a -25 °C. DAST (2,50 ml, 18,9 mmol) se adiciona gota a gota y se agita, permitiendo que el baño de enfriamiento se caliente gradualmente. Después de 30 minutos, se adiciona DAST adicional (0,8 ml, 6 mmol), con la temperatura del baño en alrededor de -10 °C. Después de agitar durante 40 minutos adicionales, la mezcla de reacción se enfría a -40 °C y se inactiva cuidadosamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se calienta a temperatura ambiente, se diluye con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrae tres veces con DCM. Los orgánicos combinados se lavan una vez más con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran *al vacío*. El residuo resultante se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y MTBE para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (479 mg, rendimiento total del 28%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,94 (s, 1 H), 6,28 (tt, 1 H, *J* = 56,2 Hz, 4,8 Hz), 4,37 (q, 2 H, *J* = 7,2 Hz), 3,57 (td, 2 H, *J* = 15,5 Hz, 4,8 Hz), 1,40 (t, 3 H, *J* = 7,2 Hz).

Preparación 21

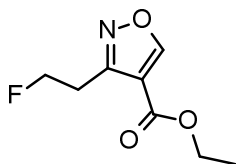
Ácido 3- (2,2-difluoroetil) isoxazol-4-carboxílico



Esquema 5, Etapa F: el compuesto del título se prepara a partir de etil 3-(2,2-difluoroetil)isoxazol-4-carboxilato de una manera esencialmente análoga al método de la Preparación 15. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,40 (br s, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 6,43 (tt, 1 H, J = 56,0 Hz, 4,5 Hz), 3,54 (td, 2 H, J = 16,8 Hz, 4,5 Hz).

Preparación 22

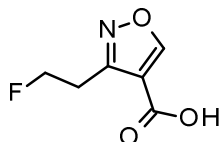
Etil 3-(2-fluoroetil) isoxazol-4-carboxilato



10 Esquema 3, Etapas A y B: El compuesto del título se prepara a partir de 3-fluoropropan-1-ol de una manera esencialmente análoga al método de Preparación 13. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,91 (s, 1 H), 4,82 (dt, 2 H, J = 46,6 Hz, 6,3 Hz), 4,36 (q, 2 H, J = 7,1 Hz), 3,40 (dt, 2 H, J = 22,0 Hz, 6,3 Hz), 1,39 (t, 3 H, J = 7,1 Hz).

Preparación 23

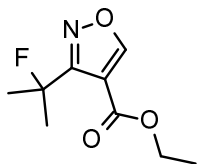
Ácido 3-(2-fluoroetil)isoxazol-4-carboxílico



20 Esquema 3, Etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de etil 3-(2-fluoroetil)isoxazol-4-carboxilato de una manera esencialmente análoga al método de la Preparación 15. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9,01 (s, 1 H), 4,85 (dt, 2 H, J = 46,6 Hz, 6,3 Hz), 3,40 (dt, 2 H, J = 22,1 Hz, 6,3 Hz).

Preparación 24

Etil 3-(1-fluoro-1-metil-etil)isoxazol-4-carboxilato



Esquema 6, Etapas A, B y C: A un matraz de fondo redondo que contiene metil 2-fluoro-2-metilpropanoato (5,0 ml, 41,6 mmol) se adiciona éter dietílico (100 ml). El matraz se coloca bajo nitrógeno y se enfría en un baño de hielo a 0 °C. A la mezcla se
 5 adiciona hidruro de litio y aluminio (2,0 M en THF, 25 ml, 50 mmol). Después de 1 hora, la reacción se inactiva con agua (1,9 ml), seguido de NaOH acuoso 5 M (1,9 ml), luego agua (5,7 ml), y la mezcla resultante se agita durante 25 minutos. Se adiciona sulfato de magnesio a la reacción, y la mezcla se filtra sobre tierra de diatomeas y gel de sílice, eluyendo con DCM. La solución resultante se concentra aproximadamente un 50% y se
 10 lleva directamente a la siguiente etapa, y se asume un rendimiento cuantitativo de 2-fluoro-2-metil-propan-1-ol (se asume 41,6 mmol).

A esta solución se adiciona peryodinano de Dess-Martin (18,54 g, 43,7 mmol), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se adiciona bicarbonato de sodio (17,48 g, 208,2 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina
 15 (8,68 g, 124,9 mmol). La mezcla se agita durante la noche, después de lo cual se enfría con la adición de tiosulfato de sodio acuoso al 10%. La mezcla se extrae con éter dietílico. La capa orgánica se lava tres veces con bicarbonato de sodio acuoso saturado y luego con cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra *al vacío* para dar una solución amarilla de oxima cruda.
 20 Esto se usa directamente en la siguiente etapa, y se asume un rendimiento cuantitativo.

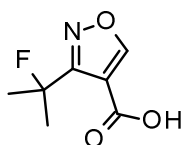
A un matraz de fondo redondo que contiene oxima cruda se adiciona cloroformo (41 ml) y 20 gotas de piridina seguido de NCS (5,56 g, 41,6 mmol). La solución verde tenue resultante se calienta a 45 °C durante 90 minutos. A la mezcla se adiciona una solución de etil 3-(dimetilamino)prop-2-enoato (7,15 ml, 49,9 mmol) en cloroformo (43
 25 ml) en una sola porción. Luego a la mezcla se adiciona TEA (11,6 ml, 83,2 mmol) gota a gota, produciendo una solución naranja. La mezcla se calienta a 50 °C durante 120 minutos, luego se deja agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentra *al vacío* y se combina con un segundo lote de material crudo (sintetizado por una ruta idéntica, comenzando con 8,33 mmol de 2-fluoro-2-metil-propanoato). El
 30 material crudo se diluye con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrae dos

veces con DCM. Los orgánicos se lavan con cloruro de sodio acuoso saturado, luego se secan sobre sulfato de sodio y se concentran *al vacío*. El residuo resultante se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y MTBE para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,27 g, rendimiento total del 13%).

5 ES/MS (m/z): 202,0 (M+H).

Preparación 25

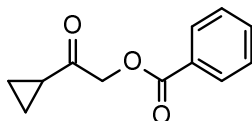
Ácido 3-(1-fluoro-1-metil-etil)isoxazol-4-carboxílico



10 Esquema 6, Etapa D: El compuesto del título se prepara a partir de etil 3-(1-fluoro-1-metil-etil) isoxazol-4-carboxilato de una manera esencialmente análoga al método de la Preparación 15. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,9 (br s, 1H), 9,57 (s, 1H), 1,80 (d, 6H, $J = 22$ Hz).

15 Preparación 26

(2-Ciclopropil-2-oxo-etil) benzoato

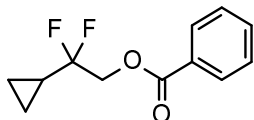


Esquema 7, Etapa A: a una mezcla de ácido benzoico (32,3 g, 262 mmol) y carbonato de potasio (74 g, 524,7 mmol) en DMF (500 ml) se adiciona 2-bromo-1-ciclopropiletanona (45 g, 262,2 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 20 horas y luego se diluye con agua. La mezcla se extrae con éter dietílico (5 x 200 ml), luego las capas orgánicas combinadas se lavan tres veces con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran *al vacío*. El residuo crudo se diluye con éter dietílico (20 ml) y se precipita con 600 ml de hexanos, se filtra, se enjuaga más con hexanos y se seca. El filtrado resultante se concentra nuevamente *al vacío*, se tritura con hexanos y se filtra. Los sólidos obtenidos se combinan para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (43,6 g, rendimiento del 81%). ^1H NMR

(CDCl₃) δ 8,13 (m, 2 H), 7,61 (m, 1 H), 7,50 (m, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 2,07 (m, 1 H), 1,20 (m, 2 H), 1,02 (m, 2 H).

Preparación 27

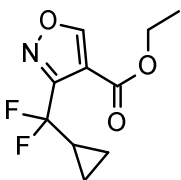
5 (2-Ciclopropil-2,2-difluoro-etil) benzoato



Esquema 7, Etapa B: A una solución de (2-ciclopropil-2-oxo-etil) benzoato (43 g, 210,6 mmol) en DCE (250 ml) se adiciona DAST (104 g, 611 mmol). La mezcla resultante se purga con nitrógeno y se calienta a 75 °C. Después de 18 horas, la
10 reacción se enfría a temperatura ambiente, luego se enfría en un baño de agua helada durante 10 minutos. La mezcla se vierte luego lentamente en 500 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado a 0 °C con agitación. Se adiciona bicarbonato de sodio acuoso saturado adicional (200 ml). Las capas se separan y la fase acuosa se extrae tres veces
15 con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan tres veces con bicarbonato de sodio acuoso saturado, una vez con HCl acuoso 1 N, nuevamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y finalmente se lavan con cloruro de sodio acuoso saturado, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran *al vacío*. El material crudo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con DCM y hexanos para dar
20 el compuesto del título como un líquido naranja (7,3 g, rendimiento del 16%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,12 (m, 2 H), 7,61 (m, 1 H), 7,50 (m, 2 H), 4,60 (t, 2 H, *J* = 12,2 Hz), 1,38 (m, 1 H), 0,77 (m, 2 H), 0,68 (m, 2 H).

Preparación 28

Etil 3-[ciclopropil(difluoro)metil]isoxazol-4-carboxilato



25

Esquema 7, Etapas C, D y E: A una solución de (2-ciclopropil-2,2-difluoro-etilo) benzoato (7,5 g, 33 mmol) en MeOH (20 ml) se adiciona NaOH acuoso 5 N (13 ml, 65

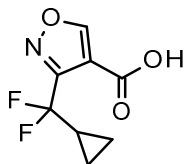
mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, momento en el que se diluye con agua y se extrae tres veces con éter dietílico. La capa orgánica combinada se lava con cloruro de sodio acuoso saturado, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra *al vacío* a 0 °C para proporcionar 2-ciclopropil-2,2-difluoroetanol crudo como un líquido naranja claro.

El líquido crudo resultante se disuelve en DCM (100 ml) y se adiciona en porciones peryodinano de Dess-Martin (14,3 g, 32,7 mmol). La mezcla se agita bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se adiciona bicarbonato de sodio (15,8 g, 186 mmol) seguido de clorhidrato de hidroxilamina (6 g, 82,9 mmol) y agua (20 ml). La reacción se agita durante 50 minutos más, se diluye con agua y se lava dos veces con tiosulfato de sodio saturado. La capa orgánica se lava secuencialmente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentró *al vacío* a 0 °C para dar 2-ciclopropil-2,2-difluoro-acetaldehído oxima cruda como un líquido naranja claro (3,1 g, se asumió un rendimiento del 88% basado en la recuperación de masa)

El material resultante se disuelve en DMF (100 ml), y a la mezcla se adiciona NCS (3,2 g, 23 mmol). La mezcla se coloca bajo nitrógeno y se calienta a 50 °C durante 1,5 h, luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluye luego con éter dietílico y se lava con LiCl acuoso al 10%. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae dos veces más con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavan tres veces con LiCl acuoso al 10%, una vez con cloruro de sodio acuoso saturado, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran *al vacío* para dar cloruro de 2-ciclopropil-2,2-difluoro-N-hidroxi-acetimidoilo crudo. Se adiciona EtOAc (200 ml) y a la mezcla se adiciona etil 3-(N,N-dimetilamino)acrilato (2,8 ml, 19 mmol) seguido de bicarbonato de sodio (2,8 g, 33 mmol) con agitación rápida. La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 3 h. La mezcla se lava luego dos veces con bisulfato de potasio acuoso 1 N, dos veces con carbonato de sodio acuoso 0,05 M y cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentró *al vacío*. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y MTBE para dar el compuesto del título como un líquido incoloro (1,82 g, rendimiento total del 24%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,99 (s, 1 H), 4,39 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz), 2,02 (m, 1H), 1,39 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 0,91 (m, 2 H), 0,75 (m, 2 H).

Preparación 29

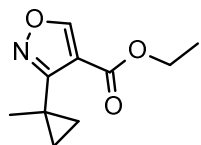
Ácido 3-[ciclopropil(difluoro)metil]isoxazol-4-carboxílico



- 5 Esquema 7, Etapa F: El compuesto del título se prepara a partir de etil 3-[ciclopropil(difluoro)metil]isoxazol-4-carboxilato de una manera esencialmente análoga al método de la Preparación 15. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9,11 (s, 1 H), 2,02 (m, 1H), 0,93 (m, 2 H), 0,76 (m, 2 H).

10 Preparación 30

Etil 3-(1-metilciclopropil) isoxazol-4-carboxilato



- Esquema 3, Etapas A y B: A una suspensión de PCC (19,35 g, 87,1 mmol) en DCM (88 ml) se adiciona una solución de (1-metilciclopropil)metanol (6,76 ml, 69,6 mmol) en DCM (33 ml). La solución de color negro resultante se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra luego a través de una almohadilla de sílice, enjuagando con DCM para proporcionar una solución de 1-metilciclopropanocarbaldehído, que se usa directamente en la siguiente etapa.

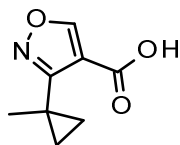
- En un matraz separado se adiciona carbonato de potasio (5,8 g, 41,8 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (5,3 g, 76,5 mmol), agua (100 ml) y MeOH (100 ml). Después de que el burbujeo disminuye, la solución cruda mencionada anteriormente de 1-metilciclopropanocarbaldehído se adiciona a la mezcla de reacción. Después de 30 minutos, la mezcla se transfiere a un embudo separador y se diluye con agua. La mezcla se extrae dos veces con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavan con cloruro de sodio acuoso saturado, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran *al vacío* para proporcionar 1-metilciclopropanocarbaldehído oxima cruda, que se usa sin purificación adicional asumiendo un rendimiento cuantitativo.

El residuo crudo resultante se disuelve en cloroformo (70 ml), y a la mezcla se adiciona NCS (9,31 g, 69,7 mmol). La mezcla se calienta luego a 45 °C durante 2 horas. Luego se adiciona a la reacción una solución de etil 3-(dimetilamino)prop-2-enoato (12 ml, 83,8 mmol) en cloroformo (69 ml) seguido de la adición de TEA (19,5 ml, 140 mmol) gota a gota. Una vez completada la adición, la mezcla se calienta a 50 °C durante 2 horas, luego se enfría a temperatura ambiente y se agita durante 3 días. La mezcla de reacción se concentra *al vacío* y se disuelve en DCM. Este material crudo se combina con otro lote sintetizado a través de una ruta idéntica en una escala de 11,6 mmol. Los lotes combinados se dividen entre DCM y bicarbonato de sodio acuoso saturado, luego la capa acuosa se extrae tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con cloruro de sodio acuoso saturado, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran *al vacío*. El residuo resultante se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y MTBE para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (4,94 g, rendimiento total del 31%). ES/MS (m/z): 196,0 (M+H).

15

Preparación 31

Ácido 3-(1-metilciclopropil)isoxazol-4-carboxílico

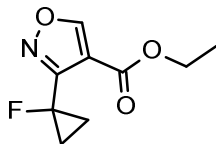


Esquema 3, Etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de etil 3-(1-metilciclopropil)isoxazol-4-carboxilato de una manera esencialmente análoga al método de Preparación 15. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 13,03 (s, 1 H), 9,41 (s, 1 H), 1,40 (s, 3 H), 0,96 (m, 2 H), 0,73 (m, 2H).

20

Preparación 32

Etil 3-(1-fluorociclopropil)isoxazol-4-carboxilato



25

Esquema 8, Etapas A, B y C: En un matraz de fondo redondo, se disuelve ácido 1-fluorociclopropanocarboxílico (5,5 g, 53 mmol) en THF (180 ml) y se enfría a 0 °C y se

trata con hidruro de litio y aluminio (2 M en THF, 27 ml, 54 mmol). La reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La reacción se inactiva con la adición de agua (2,2 ml) gota a gota, seguido de NaOH acuoso 1 N (2,2 ml) y finalmente agua (7 ml). Se adiciona sulfato de magnesio (aproximadamente 5 g) y la
5 solución se agita durante una hora. Luego, la mezcla se filtra a través de una almohadilla de tierra de diatomeas, se lava con DCM, y el filtrado se concentra cuidadosamente *al vacío* para proporcionar (1-fluorociclopropil)metanol crudo, que se usa sin purificación adicional.

El material crudo resultante se disuelve en DCM (100 ml) con gel de sílice (11 g,
10 183 mmol). La mezcla se trata con PCC (14,3 g, 64,4 mmol) y la mezcla se agita durante 2 horas. En este punto, se adiciona PCC adicional (5 g, 23,3 mmol) y la reacción se agita durante la noche. Se adiciona PCC adicional (3 g, 13,9 mmol) y la mezcla se agita durante 5 horas. Luego la mezcla se diluye con DCM, y se filtra a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y gel de sílice para proporcionar una solución DCM
15 de 1-fluorociclopropanocarbaldeído, que se lleva directamente a la siguiente etapa.

En un matraz de fondo redondo, se disuelven clorhidrato de hidroxilamina (3,6 g, 52 mmol) y carbonato de potasio (4,6 g, 33 mmol) en agua (50 ml) y MeOH (50 ml). Después de que desaparece el burbujeo, se adiciona la solución antes mencionada de 1-fluorociclopropanocarbaldeído y la reacción se agita a temperatura ambiente durante
20 la noche. La mezcla se combina luego con otro lote de oxima cruda preparada a través de una ruta idéntica a partir de 4,80 mmol de ácido 1-fluorociclopropanocarboxílico. La mezcla combinada se diluye con agua y se extrae tres veces con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavan con cloruro de sodio acuoso saturado, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran *al vacío* para proporcionar 1-
25 fluorociclopropanocarbaldeído oxima cruda como un aceite amarillo pálido, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

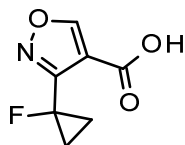
La oxima cruda se disuelve en cloroformo (50 ml) y se trata con piridina (0,3 ml, 4 mmol) y NCS (6,6 g, 49 mmol). La mezcla se agita bajo nitrógeno y se calienta a 45 °C durante 1,5 horas. A la mezcla se adiciona una solución de etil 3-(dimetilamino)prop-
30 2-enoato (7,9 ml, 55 mmol) en cloroformo (20 ml) seguido de la adición de TEA (13 ml, 93,3 mmol). La mezcla se calienta a 50 °C durante 2 horas, luego se enfría a temperatura ambiente y se agita durante 3 días. La mezcla se concentra *al vacío*, se diluye con bicarbonato de sodio saturado y se extrae tres veces con DCM. Las capas orgánicas

combinadas se lavan con cloruro de sodio acuoso saturado, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran *al vacío*. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con hexanos y MTBE para dar el compuesto del título como un líquido incoloro (3,4 g, rendimiento del 35%). ES/MS (m/z): 200,0 (M+H).

5

Preparación 33

Ácido 3-(1-fluorociclopropil) isoxazol-4-carboxílico

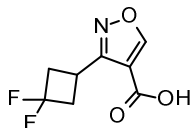


Esquema 8, Etapa D: El compuesto del título se prepara a partir de etil 3-(1-fluorociclopropil)isoxazol-4-carboxilato de una manera esencialmente análoga al método de Preparación 15. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 13,28 (br s, 1 H), 9,61 (s, 1 H), 1,45 (m, 2 H), 1,26 (m, 2 H).

15

Preparación 34

Ácido 3-(3,3-difluorociclobutil)isoxazol-4-carboxílico

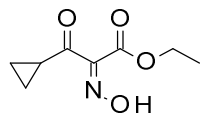


Esquema 3, Etapas A-D: El compuesto del título se prepara a partir de (3,3-difluorociclobutil)metanol de una manera esencialmente análoga a los métodos encontrados en las Preparaciones 30 y 15. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 13,24 (br s, 1 H), 9,52 (s, 1 H), 3,74 (m, 1 H), 2,83-3,08 (m, 4 H).

20

Preparación 35

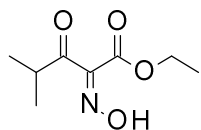
Etil 3-ciclopropil-2-hidroxiimino-3-oxo-propanoato



Esquema 9, Etapa A: Etil 3-ciclopropil-3-oxo-propanoato (4,78 g, 30,6 mmol) se disuelve en ácido acético (30 ml) y la solución se enfría a 8 °C. Se adiciona gota a gota una solución de nitrito de sodio (3,17 g, 45,9 mmol) en agua (10 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 15 °C. La mezcla se enfría a 5 °C, luego se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 18 horas. La mezcla de reacción cruda se vierte en una mezcla agitada vigorosamente de EtOAc y bicarbonato de sodio saturado acuoso. Después de que ha cesado el desprendimiento de gas, la mezcla se separa y la capa orgánica se lava con bicarbonato de sodio saturado seguido de cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra *al vacío* para dar el compuesto del título como un líquido amarillo pálido (5,70 g, 100%). ES/MS (m/z): 186,0 (M+H).

Preparación 36

Etil 2-hidroxiimino-4-metil-3-oxo-pentanoato



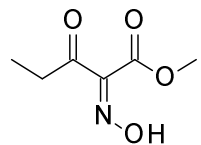
15

Esquema 9, Etapa A: El compuesto del título se prepara a partir de etil isobutirilacetato de una manera esencialmente análoga a los métodos encontrados en la Preparación 35. ES/MS m/z 188,0 (M+H).

20

Preparación 37

Metil 2-hidroxiimino-3-oxo-pentanoato

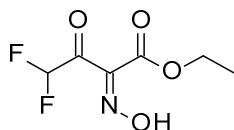


Esquema 9, Etapa A: El compuesto del título se prepara a partir de 3-oxovalerato de metilo de una manera esencialmente análoga a los métodos encontrados en la Preparación 35. ES/MS m/z 160,0 (M+H).

25

Preparación 38

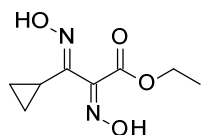
Etil 4,4-difluoro-2-hidroxiimino-3-oxo-butanoato



Esquema 9, Etapa A: El compuesto del título se prepara a partir de etil 4,4-difluoro-3-oxo-butanoato de una manera esencialmente análoga a los métodos encontrados en la Preparación 35. ES/MS m/z 196,0 (M+H).

Preparación 39

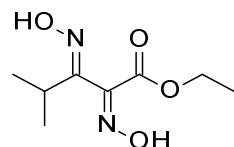
Etil 3-ciclopropil-2,3-bis(hidroxiimino)propanoato



Esquema 9, Etapa B: Se disuelve etil 3-ciclopropil-2-hidroxiimino-3-oxopropanoato (2,65 g, 14,3 mmol) en EtOH (70 ml) y se adiciona clorhidrato de hidroxilamina (2,98 g, 42,9 mmol) y acetato de sodio (2,35 g, 28,6 mmol). La mezcla se calienta a 80 °C durante 18 horas, luego se enfría a temperatura ambiente y se concentra *al vacío* a ~ 10 ml de volumen. Se adiciona EtOAc y agua. Las capas se separan y la capa orgánica se lava cuatro veces con agua seguido de cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra *al vacío* para dar el compuesto del título como un aceite amarillo crudo (1,17 g, 41%). ES/MS (m/z): 201,0 (M+H).

Preparación 40

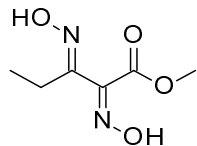
Etil 2,3-bis(hidroxiimino)-4-metil-pentanoato



Esquema 9, Etapa B: El compuesto del título se prepara a partir de etil 2-hidroxiimino-4-metil-3-oxo-pentanoato de una manera esencialmente análoga a los métodos encontrados en la Preparación 39. ES/MS m/z 203,0 (M+H).

Preparación 41

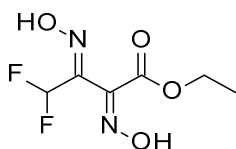
Metil 2,3-bis (hidroxiimino)pentanoato



Esquema 9, Etapa B: El compuesto del título se prepara a partir de metil 2-
5 hidroxiimino-3-oxo-pentanoato de una manera esencialmente análoga a los métodos encontrados en la Preparación 39. ES/MS m/z 175,0 (M+H).

Preparación 42

Etil 4,4-difluoro-2,3-bis (hidroxiimino)butanoato

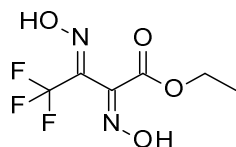


10

Esquema 9, Etapa B, procedimiento alternativo: A una botella a presión, se adiciona 4,4-difluoro-2-hidroxiimino-3-oxo-butanoato de etilo (43 g, 132 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (41 g, 584 mmol), EtOH (150 ml) y HCl 4 M en dioxano (600 mmol, 150 ml). La botella se sella y la mezcla se agita a 50 °C hasta el consumo
15 completo del material de partida. Después de enfriar a temperatura ambiente, el exceso de clorhidrato de hidroxilamina se filtra y se enjuaga con éter dietílico. El filtrado se concentra al vacío a 40 °C. El residuo se neutraliza cuidadosamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrae con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se filtran. El disolvente se elimina a presión
20 reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc y DCM para dar el compuesto del título como un líquido amarillo (4,9 g, 18%). ES/MS (m/z): 211,0 (M+H).

Preparación 43

25 Etil 4,4,4-trifluoro-2,3-bis(hidroxiimino)butanoato

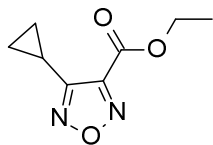


Esquema 9, Etapa A, B: Una solución de nitrito de sodio (4,5 g, 64,6 mmol) en agua (27 ml) se adiciona a una solución a 0 °C de etil 4,4,4-trifluoroacetoacetato (10,0 g, 53,8 mmol) en ácido acético (36 ml). La reacción se deja calentar lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 5 horas. A la mezcla se adiciona agua (100 ml), y la mezcla se extrae con éter dietílico (4 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con bicarbonato de sodio saturado (5 x 50 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml). Las capas orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran *al vacío*. El residuo resultante se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y EtOAc para obtener un producto impuro (10,13 g) que se lleva a la siguiente etapa sin purificación adicional.

El residuo resultante se disuelve en EtOH (240 ml) y se adicionan clorhidrato de hidroxilamina (9,75 g, 140 mmol) y acetato de sodio (7,85 g). La mezcla se calienta hasta 80 °C. Después de 5 horas, la mezcla se enfría a temperatura ambiente, se filtra y se concentra *al vacío*. El residuo se disuelve en éter dietílico (400 ml) y se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado (1 x 100 ml). Las capas acuosas se extraen con éter dietílico (100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavan con cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml), se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran *al vacío*. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y EtOAc para dar el compuesto del título como una mezcla de 2 isómeros como un aceite rojizo (2,58 g, rendimiento total del 24%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 13,46 (s, 1 H), 13,15 (s, 1 H), 4,25 (q, 2 H, *J* = 7,0), 4,0 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz), 1,24 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,18 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz).

Preparación 44

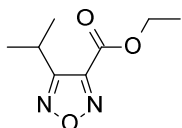
Etil 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato



Esquema 9, Etapa C: Etil 3-ciclopropil-2,3-bis(hidroxiimino) propanoato (1,17 g, 5,84 mmol) se disuelve en THF (23 ml) y se adiciona CDI (1,42 g, 8,77 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentra *al vacío* y luego se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con hexanos y EtOAc para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (90 mg, 8%).
¹H NMR (CDCl₃) δ 4,50 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,36-2,45 (m, 1H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,14 a 1,19 (m, 2H), 1,08-1,13 (m, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 158,8, 158,3, 147,1, 62,8, 14,1, 11,9, 10,2, 4,7.

10 Preparación 45

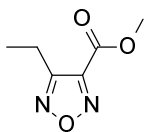
Etil 4-isopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato



Esquema 9, Etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de etil 2,3-bis(hidroxiimino)-4-metil-pentanoato de una manera esencialmente análoga a los métodos encontrados en la Preparación 44. ¹H NMR (CDCl₃) δ 4,50 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,47-3,54 (m, 1H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

Preparación 46

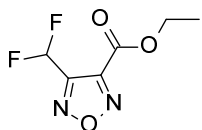
Metil 4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato



Esquema 9, Etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de metil 2,3-bis(hidroxiimino) pentanoato de una manera esencialmente análoga a los métodos encontrados en la Preparación 44. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 3,95 (s, 3H), 2,96 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ¹³C NMR (d₆-DMSO) δ 159, 157, 148, 54, 18, 12.

25 Preparación 47

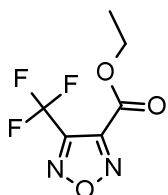
Etil 4-(difluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato



Esquema 9, Etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de etil 4,4-difluoro-2,3-bis(hidroxiimino)butanoato de una manera esencialmente análoga a los métodos encontrados en la Preparación 44. ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 7,47 (t, J = 51,71 Hz, 1H), 4,46 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{13}C NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 156, 151, 147, 110, 108, 105, 63, 14.

Preparación 48

Etil 4-(trifluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato



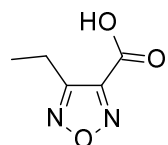
10

Esquema 9, Etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de etil 4,4,4-trifluoro-2,3-bis (hidroxiimino)butanoato de una manera esencialmente análoga a los métodos encontrados en la Preparación 44. ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 4,46 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 60,46 (3 F).

15

Preparación 49

Ácido 4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico

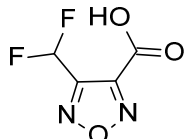


Esquema 9, Etapa D: A una mezcla de metil 4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato (438 mg, 2,81 mmol) en THF (10 ml) y agua (10 ml), LiOH 2 M en se adiciona agua (3,5 ml, 3,5 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos y se concentra *al vacío*. El residuo se diluye con agua y se lava con éter dietílico. La capa acuosa se acidifica con HCl acuoso 1 N y se extrae con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran *al*

vacío para dar el compuesto del título como un aceite que solidifica al reposar (382 mg, 96%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,96 (q, J= 7,5 Hz, 2H), 1,27 (t, J= 7,5 Hz, 3H).

Preparación 50

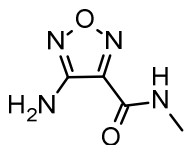
5 Ácido 4-(difluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico



Esquema 9, Etapa D, procedimiento alternativo: En un vial de microondas, ácido etil 4-(difluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (400 mg, 2,08 mmol) se disuelve en agua (5 ml) y 1,4-dioxano (5 ml). A la mezcla se añade HCl acuoso concentrado (12 M, 2 ml). El vial se sella y la mezcla se agita a 100 °C durante aproximadamente 3,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con agua y se extrae con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran *al vacío* para dar el compuesto del título que contiene 40% de 1,4-dioxano (365 mg, 64%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,12 – 6,86 (t. J = 53 Hz, 1 H).

Preparación 51

4-Amino-N-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida

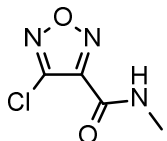


Esquema 10, Etapa A: A etil 4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato (2,00 g, 12,5 mmol) se adiciona metilamina (33% en EtOH, 30 ml, 241 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 10 minutos, luego se deja agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción cruda se combina con una reacción separada realizada idénticamente en una escala de 300 mg, y la solución se concentra *al vacío*. El sólido marrón oscuro resultante se tritura con MeOH para eliminar las impurezas coloreadas. El sólido se filtra y se lava con 1:1 de MeOH : éter dietílico. El sólido se seca en un horno

de vacío para dar el compuesto del título (2,01 g, rendimiento del 99%). ^1H NMR (MeOD) δ 2,92 (s, 3H).

Preparación 52

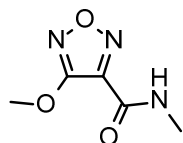
5 4-Cloro-N-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



Esquema 10, Etapa B: A una solución a 0 °C de 4-amino-N-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (1,00 g, 7,04 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se adiciona ácido acético (25 ml, 436 mmol) seguido de una solución de LiCl (895 mg, 21,1 mmol) en HCl concentrado (12 M, 18,1 ml). A la mezcla se añade una solución de nitrito de sodio (728 mg, 10,55 mmol) en agua (1,2 ml) gota a gota. Después de 2 horas, la reacción se diluye con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml). La mezcla se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con cloruro de sodio acuoso saturado, luego dos veces con bicarbonato de sodio acuoso saturado, luego una vez más con cloruro de sodio acuoso saturado. Las capas orgánicas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran *al vacío*. El aceite crudo resultante se disuelve en DCM (60 ml), se lava una vez más con bicarbonato de sodio acuoso saturado, luego se seca sobre sulfato de sodio y se concentra *al vacío* para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (774 mg, rendimiento del 68%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,76 (br s, 1H), 3,07 (d, 3 H, J = 5,1 Hz).

Preparación 53

4-Metoxi-N-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



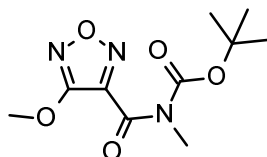
25 Esquema 10, Etapa C: A un matraz que contiene 4-cloro-N-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (333 mg, 2,06 mmol) en MeOH (2 ml) se adiciona metóxido de sodio (0,5 M en MeOH, 10 ml, 5 mmol). La mezcla se calienta a 50 °C durante 2 horas, luego la mezcla de reacción se concentra. El residuo crudo se disuelve en DCM y se lava con

cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra *al vacío* para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (309 mg, rendimiento del 95%). ES/MS (m/z): 158,0 (M+H).

5

Preparación 54

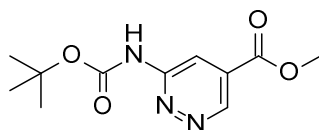
tert-Butil N-(4-metoxi-1,2,5-oxadiazol-3-carbonil)-N-metil-carbamato



- Esquema 10, Etapa D: A una solución de 4-metoxi-N-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (300 mg, 1,91 mmol) en DCM (5 ml) se adiciona DMAP (25 mg, 0,21 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (630 mg, 2,88 mmol). La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se concentra *al vacío* y se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con DCM y hexanos para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (420 mg, rendimiento del 82%).
- 15 ES/MS (m/z) 280,0 (M+Na).

Preparación 55

Metil 6-(*tert*-butoxicarbonilamino)piridazina-4-carboxilato

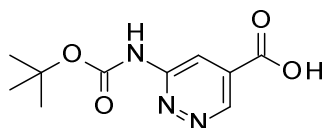


- Esquema 11, Etapa A: En un matraz seco al horno se adiciona metil 6-cloropiridazina-4-carboxilato (25,0 g, 142 mmol), carbonato de potasio (42,0 g, 303,8 mmol), carbamato de *tert*-butilo (35,0 g, 292,7 mmol), Pd₂(dba)₃ (3,40 g, 3,71 mmol) y DTBPF (3,70 g, 7,72 mmol). El matraz se vacía y se vuelve a llenar con nitrógeno, luego se adiciona tolueno (270 ml) con una jeringa. Luego el matraz se vacía, se rellena y se vacía con nitrógeno tres veces, y finalmente se vacía y se rellena con argón. La mezcla resultante se calienta a 75 °C durante 6 horas. Después de este tiempo, la reacción se filtra a través de un tapón de gel de sílice cubierto con una capa de tierra de diatomeas
- 25

eluyendo con EtOAc. El filtrado se concentra *al vacío* para dar el compuesto del título (35,95 g, 100%). ES/MS (m/z): 254 (M+H).

Preparación 56

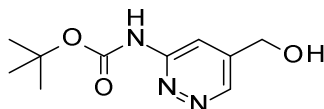
5 Ácido 6-(*terc*-butoxicarbonilamino)piridazina-4-carboxílico



Esquema 11, Etapa B: Se adiciona NaOH acuoso 5 N (32,0 ml, 160 mmol) a un matraz que contiene metil 6-(*terc*-butoxicarbonilamino)piridazina-4-carboxilato (35,95 g, 142 mmol) en MeOH (300 ml) y agua (130 ml) y la solución se agita durante diez minutos. Después de este tiempo, el MeOH se elimina mediante evaporación rotatoria. La mezcla resultante se diluye con agua (70 ml) y se lava con DCM (250 ml, 3 x 50 ml). La fase acuosa se transfiere a un matraz de fondo redondo y se adiciona HCl acuoso 5 N (33 ml, 165 mmol) durante 2 minutos con agitación y se forma un precipitado blanco espeso. El precipitado se filtra al vacío, se lava con agua helada (100 ml) y se seca al aire bajo succión. El sólido resultante se transfiere a un matraz, se evapora conjuntamente con acetona / MeOH (1:1) y se evapora conjuntamente con tolueno. El sólido marrón claro resultante se seca en un horno de vacío a 40 °C durante 20 horas para dar el compuesto del título (28,48 g, 83%). ES/MS (m/z): 240,0 (M+H).

20 Preparación 57

terc-Butil N-[5-(hidroximetil)piridazin-3-il]carbamato



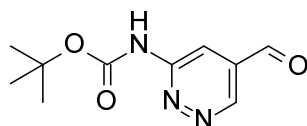
Esquema 11, Etapa C: En un matraz, ácido 6-(*terc*-butoxicarbonilamino)piridazina-4-carboxílico (13,38 g, 55,9 mmol) se disuelve en THF (400 ml) y TEA (9,80 ml, 70 mmol). La reacción se vacía, se coloca bajo nitrógeno y se enfría a 0 °C. Se adiciona cloroformiato de etilo (6,70 ml, 70 mmol) durante un período de 1,5 minutos seguido de 15 minutos de agitación. La mezcla de reacción se enfría luego a -60 °C y se agita durante 10 minutos. Después de este tiempo, se adiciona borohidruro de sodio (5,91 g, 156 mmol) seguido de MeOH (400 ml, enfriado en un baño

de hielo seco / acetona -78 °C durante 20 minutos). La mezcla se deja calentar a -30 °C durante un período de 30 minutos, momento en el cual la reacción se lleva a 0 °C. Después de 80 minutos, la mezcla resultante se inactiva con acetona (50 ml). La mezcla cruda se concentra *al vacío* y se divide entre EtOAc y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se extrae una vez más con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran *al vacío*. El residuo resultante se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetona para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido de pureza aceptable (7,90 g, 59%). ES/MS (m/z): 226,0 (M+H).

10

Preparación 58

tert-Butil N-(5-formilpiridazin-3-il)carbamato

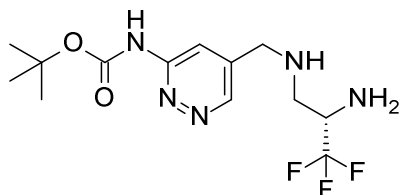


Esquema 11, Etapa D: A una suspensión de *tert*-butil N-[5-(hidroximetil)piridazin-3-il]carbamato (7,90 g, 33,0 mmol) en DCM (165 ml) se adiciona peryodinano de Dess-Martin (16,8 g, 39,6 mmol) seguido de DCM adicional (70 ml). La mezcla de reacción se agita durante 2 horas y 50 minutos, momento en el cual se adiciona peryodinano de Dess-Martin adicional (1,80 g, 4,2 mmol). La mezcla se agita durante 5 minutos adicionales y luego se inactiva con bicarbonato de sodio acuoso saturado (150 ml) y tiosulfato de sodio (29,0 g, 183,5 mmol). La mezcla se agita rápidamente durante 30 minutos, después de lo cual las capas se separan. La capa acuosa se extrae una vez más con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran *al vacío* para dar el compuesto del título crudo que se usa sin purificación adicional (7,36 g, 100%). ES/MS (m/z): 222,0 (M-H).

25

Preparación 59

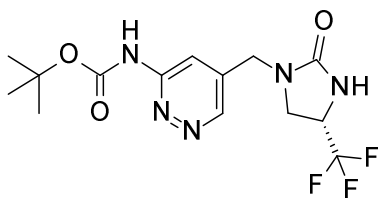
tert-Butil N-[5-[[[(2S)-2-amino-3,3,3-trifluoro-propil]amino]metil]piridazin-3-il]carbamato



Esquema 11, Etapa E: *tert*-Butil N-(5-formilpiridazin-3-il)carbamato (7,36 g, 33,0 mmol) se disuelve en DCM (245 ml). Se adiciona (2S)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina; diclorhidrato (6,63 g, 33,0 mmol) seguido de TEA (10,1 ml, 72,4 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos seguido de 40 minutos de calentamiento a 40 °C. Después de este tiempo, la reacción se enfría a temperatura ambiente y se adicionan cianoborohidruro de sodio (7,25 g, 115 mmol), MeOH (30 ml) y ácido acético (9,5 ml, 170 mmol). La mezcla se agita durante 20 minutos y luego se concentra *al vacío*. El residuo resultante se disuelve en DCM (100 ml) y se agita rápidamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml). Las capas se separan y la fase acuosa se extrae con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran *al vacío* para dar el compuesto del título como un aceite naranja que se usa sin purificación adicional (11,1 g, 100%). ES/MS (m/z): 336,0 (M+H).

Preparación 60

tert-Butil N-[5-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]piridazin-3-il]carbamato

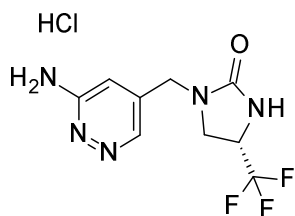


Esquema 11, Etapa F: *tert*-Butil N-[5-[[[(2S)-2-amino-3,3,3-trifluoropropil]amino]metil]piridazin-3-il]carbamato (11,1 g, 33,0 mmol) se disuelve en THF (300 ml) y se calienta a 65 °C durante 5 minutos. Luego se adiciona CDI (16,1 g, 99,3 mmol) y la reacción se agita durante 50 minutos. Después de este tiempo, se elimina el calor y la reacción se inactiva cuidadosamente con NaOH 1 N (80 ml). Aproximadamente 2/3 del disolvente se eliminan *al vacío*. La mezcla se diluye con EtOAc y agua. Las capas

se separan y la fase acuosa se extrae una vez más con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan secuencialmente con agua y cloruro de sodio acuoso saturado, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran *al vacío*. El residuo resultante se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con DCM y acetona para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (6,88 g, 58%). ES/MS (m/z): 362,0 (M+H).

Preparación 61

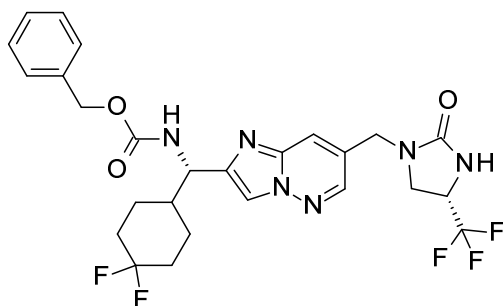
(4S)-1-[(6-Aminopiridazin-4-il)metil]-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona;
clorhidrato



Esquema 11, Etapa G: HCl 4 M en dioxano (200 ml, 800 mmol) se adiciona a una suspensión de *tert*-butil N-[5-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]piridazin-3-il]carbamato (6,88 g, 19,0 mmol) en MeOH (70 ml) y la mezcla se calienta a 50 °C. Después de 80 minutos, la mezcla se concentra *al vacío*, se disuelve en MeOH y se concentra *al vacío* nuevamente. El residuo resultante se disuelve en una mezcla de MeOH / heptano (2:1) y se concentra *al vacío*. La espuma resultante se disuelve nuevamente en MeOH y se concentra *al vacío* para dar el compuesto del título como un polvo higroscópico incoloro (5,44 g, 96%). ES/MS (m/z): 262,0 (M+H).

Preparación 62

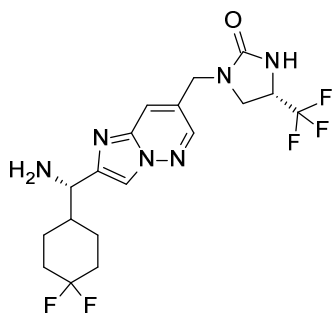
Bencil N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il] metil]carbamato



Esquema 12, Etapa A: Se establecen tres reacciones en paralelo: a un vial se
 adiciona (4S)-1-[(6-aminopiridazin-4-il)metil]-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona;
 clorhidrato (700 mg, 2,35 mmol) y bencil (S)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-
 5 oxopropil)carbamato (1,25 g, 3,1 mmol). Luego se adicionan THF (14 ml), trimetil borato
 (1,30 ml, 11,4 mmol) y DIEA (1,70 ml, 9,75 mmol). El vial de reacción se sella y se
 calienta a 80 °C durante 7,5 horas. Las tres reacciones se enfrían a temperatura
 ambiente, se combinan y se concentran *al vacío*. El residuo resultante se purifica
 mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con DCM y acetona para
 10 dar el compuesto del título como un sólido naranja claro (1,70 g, 42%). ES/MS (m/z):
 468,2 (M+H).

Preparación 63

(4S)-1-[[2-[(S)-Amino-(4,4-difluorociclohexil)metil]imidazo[1,2-b]piridazin-7-
 15 il]metil]-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona



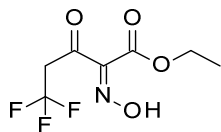
Esquema 12, Etapa B: A un recipiente de hidrogenación se adiciona bencil N-
 [(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-
 il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]carbamato (580 mg, 1,0 mmol), EtOH (15 ml) y
 20 Pd/C al 10% (560 mg, 0,53 mmol). El recipiente se sella, se evacua a presión reducida
 y se carga a 10 psi con hidrógeno. El procedimiento de desgasificación se repite 3 veces

antes de cargar nuevamente con hidrógeno a 10 psi. Después de agitar durante 1,5 horas a temperatura ambiente, la mezcla se pasa a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y el disolvente se concentra *al vacío* para dar el compuesto del título con suficiente pureza (377 mg, 81%). ES/MS (m/z): 433,2 (M+H).

5

Preparación 64

Etil 5,5,5-trifluoro-2-hidroxiimino-3-oxo-pentanoato

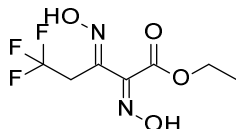


Esquema 9, Etapa A: El compuesto del título se prepara a partir de etil 5,5,5-trifluoro-3-oxo-pentanoato de una manera esencialmente análoga a los métodos encontrados en la Preparación 35. ES/MS (m/z): 228,0 (M+H).

10

Preparación 65

Etil 5,5,5-trifluoro-2,3-bis(hidroxiimino)pentanoato



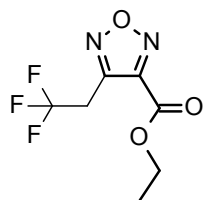
15

Esquema 9, Etapa B: El compuesto del título se prepara a partir de etil 5,5,5-trifluoro-2-hidroxiimino-3-oxo-pentanoato de una manera esencialmente análoga a los métodos encontrados en la Preparación 39. ES/MS (m/z): 243,0 (M+H).

20

Preparación 66

Etil 4-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato

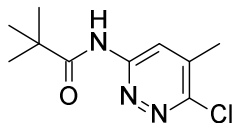


Esquema 9, Etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de etil 5,5,5-trifluoro-2,3-bis (hidroxiimino)pentanoato de una manera esencialmente análoga a los

métodos encontrados en la Preparación 44. ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 4,54 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,01 (q, $J = 9,7$ Hz, 2H), 1,48 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Preparación 67

5 N-(6-Cloro-5-metil-piridazin-3-il)-2,2-dimetil-propanamida

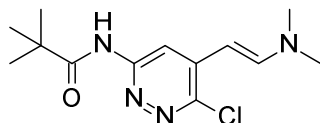


Esquema 13, Etapa A: A un reactor fijo con camisa de 4 l equipado con agitación superior, sonda de temperatura interna y una capa de nitrógeno se adiciona 6-cloro-5-metil-piridazin-3-amina (250 g, 1,74 mol) como un sólido. Al reactor se adiciona 1-metil-2-pirrolidinona (1,0 l) seguido de piridina (280 ml, 3,46 mol). La mezcla se enfría a una temperatura interna de 15 °C, y se adiciona cloruro de pivaloilo (280 ml, 2,29 mol) en una corriente lenta, lo que resulta en una exotermia que alcanza los 35 °C durante 10-15 minutos. Después de 1 hora, la mezcla se calienta a 35 °C durante 30 minutos adicionales, luego se deja enfriar nuevamente a 15 °C. A la mezcla se adiciona agua (1,5 l) gota a gota, después de lo cual la mezcla se agita durante una hora a 5 °C. La suspensión espesa resultante se filtra para recoger los sólidos, que se lavan con agua fría (1 l). Los sólidos se secan bajo presión de nitrógeno durante 24 horas para dar el compuesto del título como un sólido blanco (365 g, 92%). ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 228,0/230,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Preparación 68

N-[6-Cloro-5-[(E)-2-(dimetilamino)vinil]piridazin-3-il]-2,2-dimetil-propanamida



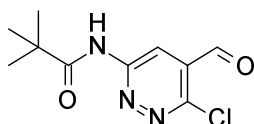
Esquema 13, Etapa B: A un matraz que contiene N-(6-cloro-5-metil-piridazin-3-il)-2,2-dimetilpropanamida (34,0 g, 149 mmol) se adiciona 1,1-dietoxi-N,N-dimetilmetanamina (100 ml, 583 mmol) y DMF (13 ml). La mezcla se calienta luego a 120 °C con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 5 horas, se detiene la agitación y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 1 hora y 50

minutos. Durante este tiempo, se depositan grandes cristales amarillos en el fondo del matraz. Los sólidos resultantes se filtran, se enjuagan con éter dietílico (150 ml) y se secan durante una noche en un horno de vacío a 45 °C para dar el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo (25,68 g, 61%). ES/MS m/z (³⁵Cl/³⁷Cl) 283,0/285,0

5 [M+H]⁺.

Preparación 69

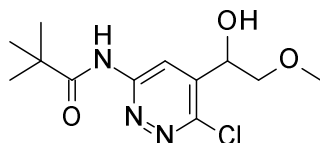
N-(6-cloro-5-formil-piridazin-3-il)-2,2-dimetil-propanamida



- 10 Esquema 13, Etapa C: A una suspensión de N-[6-cloro-5-[(E)-2-(dimetilamino)vinil]piridazin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida (25,58 g, 90,45 mmol) en THF (150 ml) y agua (150 ml) se adiciona peryodato de sodio (67,5 g, 316 mmol) que forma un precipitado blanco espeso en pocos minutos. La mezcla se agita vigorosamente durante 45 minutos. Después de este tiempo, los sólidos se filtran y se enjuagan con
- 15 EtOAc. El filtrado resultante se transfiere a un embudo separador y se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan dos veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre MgSO₄, y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos y EtOAc para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (19,28 g, 82%).
- 20 ES/MS m/z (³⁵Cl/³⁷Cl) 242,0/244,0 [M+H]⁺.

Preparación 70

N-[6-Cloro-5-(1-hidroxí-2-metoxi-etil)piridazin-3-il]-2,2-dimetil-propanamida

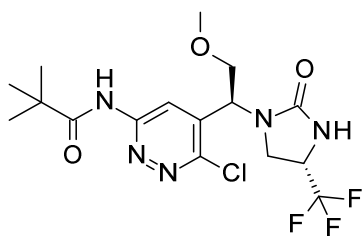


- 25 Esquema 13, Etapa D: Una suspensión de virutas de magnesio (12,7 g, 522 mmol) en THF (200 ml) se purga con gas nitrógeno. A las virutas se adiciona 1,2-dibromoetano (3 ml, 34,5 mmol), y la mezcla se calienta suavemente con una pistola de calor hasta que se produce el burbujeo. Tras el inicio, se adiciona 1,2-dibromoetano

adicional (1 ml, 2,18 mmol). Se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos y se agita durante 10 minutos más. Luego a la mezcla se adiciona cloruro mercúrico (700 mg, 2,57 mmol), lo que resulta en una suspensión turbia que se agita durante 30 minutos, luego se enfría en un baño de hielo seco/acetona a -15 °C. Una solución de metil clorometil éter (35 ml, 453 mmol) en THF (100 ml) se adiciona gota a gota durante 30 minutos, lo que resulta en un aumento de temperatura a -8 °C. Una vez completada la adición, la reacción se enfría a -25 °C y se agita durante 2 horas lo que permite que la temperatura suba a -6 °C. En un matraz separado, N-(6-cloro-5-formil-piridazin-3-il)-2,2-dimetilpropanamida (21 g, 86,9 mmol) se disuelve en THF (100 ml), se coloca bajo nitrógeno, y se enfría a -78 °C. La solución de reactivo de Grignard mencionada anteriormente se adiciona mediante una cánula, dando como resultado la formación de un precipitado. Después de la adición, el baño de enfriamiento se retira y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se inactiva con la adición de solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con NH₄Cl acuoso saturado seguido por una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre MgSO₄, y se concentra *al vacío*. El material crudo se tritura con EtOAc (150 ml) y hexanos (200 ml), y los sólidos se recogen por filtración. El filtrado se concentra y se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos y EtOAc. El material purificado y los sólidos recogidos inicialmente se combinan para dar el compuesto del título (13,66 g, 55 %). ES/MS m/z (³⁵Cl/³⁷Cl) 288.0/290.0 [M+H]⁺.

Preparación 71

N-[6-Chloro-5-[(1S)-2-metoxi-1-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]etil]piridazin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida



Esquema 13, Etapas E-G: A una solución de N-[6-cloro-5-(1-hidroxi-2-metoxi-etil)piridazin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida (13,66 g, 47,47 mmol) en DCM (500 ml) se

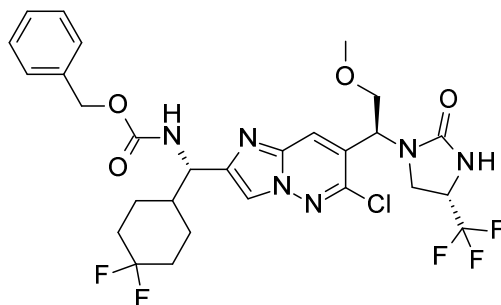
adiciona peryodinano de Dess-Martin (27,0 g, 61,7 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 3 horas, la reacción se inactiva con tiosulfato de sodio (31 g, 193 mmol), seguido de NaHCO₃ acuoso saturado y se agita durante 1 hora. Las capas se separan, y la capa orgánica se lava con Na₂S₂O₃ acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado, luego solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra *al vacío*. La cetona resultante se usa sin purificación adicional. ES/MS (m/z): 286,0 (M+H).

La cetona cruda y (2S)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina; diclorhidrato (14,6 g, 72,6 mmol) se suspenden en alcohol isopropílico (150 ml). Se adiciona trietilamina (21 ml, 149 mmol) y la mezcla se agita a 75 °C durante 2 horas, luego se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentra *al vacío* y se disuelve en MeOH (250 ml). Se adiciona cianoborohidruro de sodio (17,8 g, 269 mmol) en porciones, y se produce desprendimiento de gas. La suspensión resultante se agita durante 5 minutos, luego se adiciona ácido acético (20 ml, 346 mmol). La reacción se calienta a 40 °C con agitación durante 30 minutos, momento en el que se enfría y se concentra *al vacío*. El residuo se diluye con DCM (200 ml) y se neutraliza con NaHCO₃ acuoso saturado con agitación vigorosa. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y solución saturada acuosa de cloruro de sodio (50 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran *al vacío*. La diamina resultante se usa sin purificación adicional. ES/MS (m/z): 398,0 (M+H).

La diamina cruda se disuelve en THF (150 ml) y se calienta a 60 °C. A la mezcla se adiciona 1,1'-carbonildiimidazol (19,4 g, 116 mmol) en porciones. La reacción se deja agitar a esta temperatura durante 1 hora, momento en el que la reacción se enfría a temperatura ambiente. Se adiciona hidróxido de sodio 5N (25 ml, 125 mmol) y la mezcla se agita durante 2 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lava tres veces con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra *al vacío*. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano y acetona, recogiendo el segundo diastereómero eluyente para dar el compuesto del título (7,74 g, 38%). ES/MS m/z (³⁵Cl/³⁷Cl) 424,0/426,0 [M+H]⁺.

Preparación 72

Bencil N-[(S)-[6-cloro-7-[(1S)-2-metoxi-1-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]etil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-(4,4-difluorociclohexil)metil]carbamato

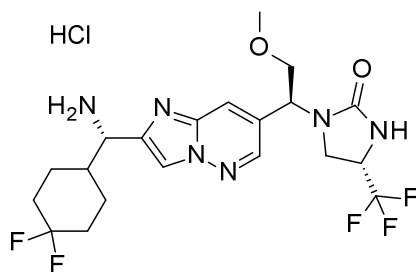


- 5 Esquema 13, Etapas H e I: A una solución de N-[6-cloro-5-[(1S)-2-metoxi-1-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]etil]piridazin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida (7,7 g, 18 mmol) en MeOH (20 ml) en un matraz de fondo redondo de 2 cuellos con condensador de reflujo se adiciona ácido clorhídrico acuoso 5 M (70 ml, 350 mmol). La mezcla se calienta a 110 °C durante 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla de
- 10 reacción se concentra *al vacío*, luego se evapora conjuntamente una vez con MeOH. El residuo se disuelve en una cantidad mínima de MeOH y se diluye con EtOAc. La mezcla se basifica con la adición de NaOH 5N, que luego se extrae tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran *al vacío* para proporcionar la amina cruda, que se usa en la siguiente etapa sin purificación.
- 15 ES/MS m/z (³⁵Cl/³⁷Cl) 340,0/342,0 [M+H]⁺.

- La amina cruda se disuelve en THF (100 ml) junto con bencil N-[(1S)-3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxo-propil]carbamato (7,71 g, 19,1 mmol) y bicarbonato de sodio (4,1 g, 48 mmol). La mezcla resultante se calienta a 70 °C y se agita bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, los sólidos resultantes
- 20 se separan de la reacción mediante filtración y se lavan con DCM. El filtrado se concentra *al vacío* y el residuo resultante se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM y MeOH para dar el compuesto del título (9,04 g, 77%). ES/MS m/z (³⁵Cl/³⁷Cl) 645,2/647,2 [M+H]⁺.

25 Preparación 73

(4S)-1-[(1S)-1-[2-[(S)-Amino-(4,4-difluorociclohexil)metil]imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-2-metoxi-etil]-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona; clorhidrato



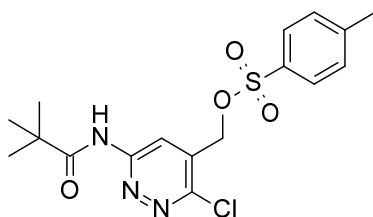
Esquema 13, etapa J: A una botella a presión se adiciona 5% de paladio sobre carbono (2,1 g, 0,99 mmol). Al catalizador se adiciona bencilo N-[(S)-[6-cloro-7-[(1S)-2-metoxi-1-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]etil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-(4,4-difluorociclohexil)metil]carbamato (9,0 g, 13,12 mmol) como una solución en MeOH enfriado (100 ml) bajo nitrógeno. La botella se purga con nitrógeno, luego se carga con gas hidrógeno (20 psi) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtra a través de tierra de diatomeas, que luego se enjuaga con MeOH. El filtrado se concentra *al vacío*. Al producto crudo se adiciona 2-propanol (50 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. La suspensión resultante se enfría a -78 °C durante 10 minutos, se filtra y los sólidos se enjuagan con hexano/éter 1:1 (200 ml), luego se lavan adicionalmente con hexanos. El sólido blanco resultante se seca a presión de nitrógeno para dar el compuesto del título como un sólido blanco (5,86 g, 87%). ES/MS (m/z): 477,2 (M+H).

15

Preparación 74

[3-Cloro-6-(2,2-dimetilpropanoilamino)piridazin-4-il]metil
metilbencenosulfonato

4-



20

Esquema 14, Etapas A-B: N-(6-cloropiridazin-3-il)-2,2-dimetil-propanamida (42,1 g, 197 mmol) y MeOH (0,50 l) se adicionan a un matraz de 3 cuellos y la solución se calienta a 80 °C. A la mezcla de reacción se adiciona lentamente agua (250 ml) durante 25 minutos y la mezcla se agita durante 15 minutos. Por separado, se prepara una

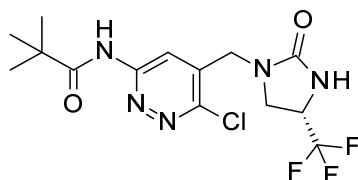
solución de persulfato de amonio (67 g, 293,6 mmol) en agua (250 ml) y se deja calentar a temperatura ambiente antes de adicionarla a la reacción durante aproximadamente 35 minutos a través del embudo de adición. La reacción se agita luego durante 45 minutos adicionales y se retira del calor. A la reacción se adiciona una solución de sulfito de sodio (50 g, 396,7 mmol) en agua (250 ml) en una corriente delgada durante 10 minutos. La mezcla de reacción se deja agitar durante la noche a temperatura ambiente. Luego la mezcla se filtra y los sólidos se lavan con MeOH/agua 2:1 (100 ml) seguido de agua (100 ml). El filtrado se transfiere luego a un embudo separador y se extrae con acetato de isopropilo (300 ml, luego 200 ml). La capa acuosa se desecha y los extractos orgánicos combinados se lavan con una solución 1:1 de K₂CO₃ acuoso 2 M y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se filtran y luego se evaporan con acetonitrilo (2 x 250 ml) para obtener un aceite naranja. El aceite crudo resultante se agita a temperatura ambiente y se adiciona agua (25 ml) gota a gota. El producto sólido se siembra en la mezcla y se adicionan otros 100 ml de agua. Después de agitar durante 10 minutos más, se adiciona agua adicional (100 ml) durante 10 minutos y la mezcla se agita durante la noche. El sólido resultante se recoge por filtración y se lava con agua (100 ml). El filtrado se filtra una vez más, y los sólidos resultantes se combinan con el lote de sólidos inicialmente recogido y se secan al vacío (10 mbar, 40 °C) durante cuatro días. El sólido crudo resultante se usa en la etapa posterior sin purificación adicional (12,53 g, aproximadamente 80% en masa de pureza). ES/MS m/z (³⁵Cl/³⁷Cl) 244,0/246,0 [M+H]⁺.

El sólido resultante (12,45 g, 40,9 mmol, pureza de 80% en masa) se suspende en acetonitrilo (60 ml) y se agita a temperatura ambiente. A la mezcla se adiciona TEA (9 ml, 64,6 mmol) y DMAP (250 mg, 2,0 mmol), dando como resultado una solución marrón. La reacción se enfría en un baño de hielo y se adiciona anhídrido para-toluensulfónico (15,2 g, 45,2 mmol) en cuatro porciones iguales. Después de aproximadamente 35 minutos, se adiciona una pequeña porción del producto preparado previamente como cristales semilla. El sulfato de hidrógeno y potasio acuoso 2 M (40 ml, 80 mmol) se diluye en agua (120 ml) y se adiciona en una corriente delgada. La suspensión resultante se agita durante 2 horas y 20 minutos a temperatura ambiente. Los sólidos se recogen por filtración, se enjuagan con acetonitrilo acuoso al 25% (100 ml) y luego con agua (100 ml). Los sólidos se secan en un horno de vacío (40 °C, 10

mbar) durante la noche para dar el compuesto del título como un sólido blanco (16,97 g, 20% en 2 etapas). ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 398.0/400.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 75

- 5 N-[6-Cloro-5-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]piridazin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida

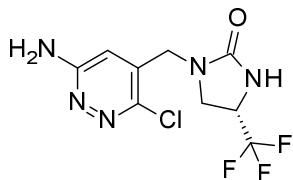


- Esquema 14, Etapas C-D: A un matraz de 1 l equipado con un agitador mecánico, sonda de temperatura y entrada de nitrógeno se adiciona (2S)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina; diclorhidrato (26,3 g, 131 mmol) y fosfato de potasio tribásico (69 g, 325 mmol). A los sólidos se adiciona DMSO (220 ml), y la mezcla se coloca en un baño de agua a temperatura ambiente para mantener una temperatura interna de 24 °C. A la mezcla se adiciona [3-cloro-6-(2,2-dimetilpropanoilamino)piridazin-4-il]metil 4-metilbencenosulfonato (43,9 g, 108 mmol) seguido de DMSO adicional (25 ml) para enjuagar las paredes del matraz. La reacción se agita durante la noche. La mezcla se enfría a aproximadamente 10 °C en un baño de agua helada y se adiciona CDI (45 g, 272 mmol) en cuatro porciones iguales en intervalos de aproximadamente 10 minutos. Después de completar la adición, la mezcla se agita durante 35 minutos, después de lo cual se adiciona CDI adicional (5 g, 30,2 mmol). La reacción se agita durante 5 minutos más, luego se adiciona agua (50 ml) y la mezcla se agita durante 1 hora. A la solución se adiciona hidróxido de sodio (solución acuosa 5N, 50 ml, 250 mmol) y la mezcla se agita durante 2,5 horas. A la solución resultante se adiciona agua (440 ml) a través del embudo de adición durante 10 minutos, lo que hace que un sólido blanco se disperse durante la adición. La suspensión resultante se agita durante 1 hora, luego los sólidos se recogen por filtración y se lavan con DMSO acuoso al 25% (400 ml) seguido de agua (600 ml). Los sólidos crudos se secan al vacío para obtener un producto impuro. Los sólidos se adicionan luego a un matraz de 1 l y se suspenden en ciclopentil metil éter (650 ml). Se une un condensador y la mezcla se calienta a 110 °C durante 4,5 horas. El calentamiento se detiene y la mezcla se deja enfriar con agitación durante 4 horas y 40 minutos. Los sólidos resultantes se recogen

por filtración y se lavan con ciclopentil metil éter (100 ml). El sólido se seca en un horno de vacío durante la noche (50 °C, 10 mbar) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (30,2 g, 71%). ES/MS m/z (³⁵Cl/³⁷Cl) 380,1/382,1 [M+H]⁺.

5 Preparación 76

(4S)-1-[(6-Amino-3-cloro-piridazin-4-il)metil]-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona

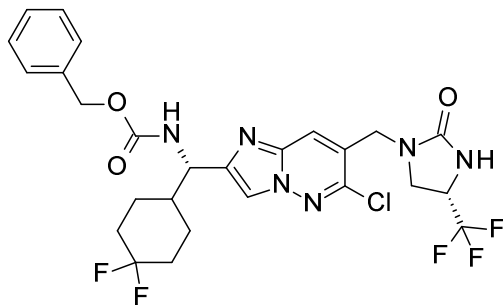


Esquema 14, Etapa E: Una suspensión de N-[6-cloro-5-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]piridazin-3-il]-2,2-dimetil-propanamida (30,0 g, 77,4 mmol) en MeOH (75 ml) a una solución de ácido clorhídrico concentrado (75 ml, 873,2 mmol) diluido en agua (75 ml). La mezcla se calienta a 70 °C con agitación durante 7 horas, luego se deja agitar a temperatura ambiente durante 9,5 horas más. A la mezcla se adiciona hidróxido de amonio (solución acuosa al 28%, 150 ml, 1100 mmol) durante 10 minutos, dando como resultado la formación de un precipitado. La mezcla se agita durante 5,5 horas y los sólidos se recogen por filtración y se enjuagan con agua (150 ml). Los sólidos se secan al aire, luego se secan adicionalmente en un horno de vacío (10 mbar, 50 °C) para dar el compuesto del título (20,2 g, 87%). ES/MS m/z (³⁵Cl/³⁷Cl) 296,0/298,0 [M+H]⁺.

20 Preparación 77

Bencil

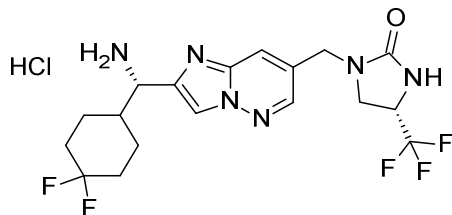
N-[(S)-[6-cloro-7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-(4,4-difluorociclohexil)metil]carbamato



Esquema 14, Etapa F: A un matraz se adiciona (4S)-1-[(6-amino-3-cloro-piridazin-4-il)metil]-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (23,88 g, 80,8 mmol), bencil N-[(1S)-3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxo-propil]carbamato (38,0 g, 94,0 mmol), THF (400 ml) y bicarbonato de sodio (23,0 g, 273,8 mmol). La mezcla se calienta a 65 °C. Después de 6,25 horas, se adiciona bencil N-[(1S)-3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxo-propil]carbamato adicional (2,0 g, 4,9 mmol). La mezcla de reacción se calienta durante 16 horas adicionales y luego se enfría a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se filtran y se enjuagan con DCM. El filtrado resultante se combina luego con una segunda mezcla de reacción realizada a una escala de 93,6 mmol. Los filtrados combinados se concentran *al vacío* y se purifican mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 2-5% de MeOH y DCM. El material purificado se evapora conjuntamente con n-heptano para dar el compuesto del título como un sólido naranja claro (97 g, 91%). ES/MS m/z (³⁵Cl/³⁷Cl) 601,0/603,0 [M+H]⁺.

Preparación 78

(4S)-1-[[2-[(S)-Amino-(4,4-difluorociclohexil)metil]imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]metil]-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona; clorhidrato

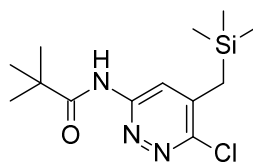


Esquema 14, Etapa G: A un matraz que contiene bencil N-[(S)-[6-cloro-7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il] (4,4-difluorociclohexil)metil]carbamato (15,1 g, 23,4 mmol) y 10% de paladio sobre carbono (6,49 g, 3,05 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se adiciona MeOH (140 ml). El matraz se vacía y se rellena con gas hidrógeno desde un globo. Luego se burbujea hidrógeno a través de la solución desde un globo durante aproximadamente 10 minutos y la mezcla se agita bajo presión de hidrógeno durante la noche. La mezcla resultante se filtra a través de tierra de diatomeas y se enjuaga a través de la torta del filtro con EtOH (300 ml) seguido de DCM (100 ml). El filtrado se concentra a presión reducida para obtener una espuma naranja. Al residuo se adiciona 2-propanol (400 ml) y el material se calienta a reflujo hasta que se vuelve casi homogéneo. La solución resultante

se enfría luego a temperatura ambiente, luego se coloca en un congelador a -20 °C durante la noche. La suspensión resultante se filtra y los sólidos se lavan con éter dietílico:n-heptano 1:1 (125 ml). Los sólidos se secan al aire, luego se transfieren a un recipiente y se secan más en un horno de vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (8,98 g, 82%). LCMS (m/z): ES/MS (m/z): 433,0 (M+H).

Preparación 79

N-[6-Cloro-5-(trimetilsililmetil)piridazin-3-il]-2,2-dimetil-propanamida



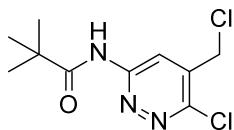
Esquema 15, Etapa A: A un reactor fijo con camisa de 4 l equipado con agitación superior, sonda de temperatura interna y manta de nitrógeno, se adiciona DIEA (195 ml, 1,39 mol) y THF (500 ml). La solución se enfría a -30 °C usando un baño de hielo seco/acetona, y se adiciona gota a gota n-butil litio (2,5 M en hexanos, 500 ml, 1,30 mol) mientras se mantiene una temperatura interna entre -20 °C y -15 °C. La mezcla se agita durante 10 minutos, luego se adiciona gota a gota una solución de N-(6-cloro-5-metil-piridazin-3-il)-2,2-dimetil-propanamida (125,0 g, 549 mmol) en THF (500 ml) durante aproximadamente 30 minutos mientras se mantiene una temperatura interna entre -20 °C y -15 °C. La mezcla resultante de color rojo oscuro se agita durante 10 minutos adicionales. Se adiciona clorotrimetilsilano (80 ml, 629 mmol) mientras se mantiene una temperatura interna por debajo de -20 °C. Después de 30 minutos, la reacción se deja calentar a 0 °C durante 30 minutos, en cuyo punto la mezcla de reacción se vierte lentamente en NH₄Cl acuoso saturado (1 l) y se enfría en un baño de hielo, manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. La mezcla se agita vigorosamente durante 10 minutos y las fases se separan. La capa acuosa se desecha y la capa orgánica se lava con NH₄Cl acuoso saturado (2 x 1 l), seguido de solución acuosa saturada de cloruro de sodio (500 ml). Se seca la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra *al vacío* hasta un volumen mínimo. El residuo crudo se diluye con n-heptano (500 ml) y se concentra *al vacío* para eliminar la mayoría de los hexanos y THF. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. Luego la suspensión se concentra hasta aproximadamente 1 vol de heptano (250 g de peso total), se coloca en

un baño de hielo y se agita durante 2 horas. Luego, la suspensión se filtra y los sólidos se enjuagan con n-heptano frío (100 ml) y se secan bajo presión de nitrógeno con succión al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (91,3 g, 56%). ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 300,0/302,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Preparación 80

N-[6-Cloro-5-(clorometil)piridazin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida

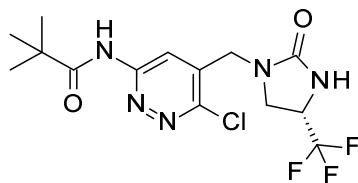


Esquema 15, Etapa B: A una solución de N-[6-cloro-5- (trimetilsililmetil)piridazin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida (37,1 g, 124 mmol) en 2-propanol (500 ml) se adiciona NCS (17,26 g, 129,3 mmol) seguido de DMF (100 ml). La mezcla se agita durante 1,5 horas a temperatura ambiente, tiempo durante el cual la mezcla se vuelve homogénea. La reacción se vierte lentamente en un matraz que contiene agua helada (2 l) y NaHCO_3 acuoso saturado (500 ml) y se forma un precipitado blanco. La mezcla se agita vigorosamente mientras se adiciona 1 l adicional de agua desionizada. El sólido resultante se recoge luego por filtración, se lava con agua (3 x 500 ml). El sólido se seca bajo presión de nitrógeno y se seca adicionalmente en un horno de vacío (40 °C, 10 mbar) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (27,6 g, 85%). ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 262,0/264,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Preparación 81

N-[6-Cloro-5-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]piridazin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida



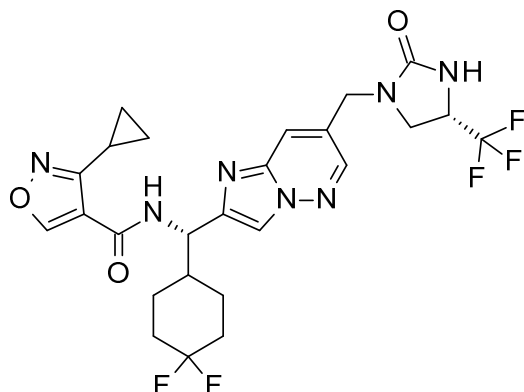
Esquema 15, Etapas C-D: A una solución de N-[6-cloro-5-(clorometil)piridazin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida (28,6 g, 109,1 mmol) en acetonitrilo (720 ml) se adiciona (2S)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina; diclorhidrato (24,1 g, 120,0 mmol) seguido de DIEA

(76 ml, 436 mmol) y yoduro de sodio (16,4 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2,25 horas, momento en el que se adicionan (2S)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina; diclorhidrato adicional (2,5 g, 12,4 mmol) y DIEA (5 ml, 28,6 mmol). La reacción se agita durante la noche y luego se concentra *al vacío* hasta un volumen total de aproximadamente 100 ml. Se adiciona a la mezcla se adiciona NaHCO₃ acuoso saturado, que luego se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con NaHCO₃ acuoso saturado y solución acuosa saturada de cloruro de sodio 1:1, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran *al vacío* para dar un sólido naranja que se usa sin purificación adicional.

El residuo resultante se suspende en THF (400 ml) y se calienta a 65 °C. A la reacción se adiciona CDI (45,0 g, 277,5 mmol) en porciones. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se retira del calor y se inactiva cuidadosamente con la adición lenta y en porciones de agua (50 ml). Una vez que disminuye el desprendimiento de gas, la mezcla se calienta a 65 °C y se agita durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentra *al vacío* para eliminar aproximadamente 150 ml de disolvente, luego la mezcla se vierte lentamente en un matraz de 4 l que contiene agua helada (2 l) con agitación rápida, lo que hace que se forme un precipitado color canela. La mezcla se diluye adicionalmente con agua (700 ml) y se agita durante 10 minutos. La suspensión fría se filtra y los sólidos se lavan con agua (aproximadamente 500 ml). Los sólidos se secan al aire, luego se lavan con éter dietílico (200 ml y luego 50 ml). El polvo blanco resultante se seca bajo presión de nitrógeno con succión al vacío, luego se seca más en un horno de vacío para dar el compuesto del título (34,26 g, 82%). ES/MS m/z (³⁵Cl/³⁷Cl) 380,0/382,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 1

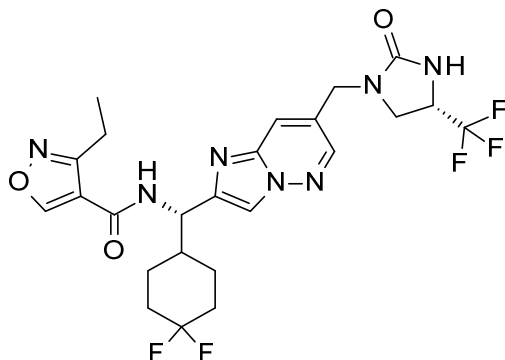
3-Ciclopropil-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]isoxazol-4-carboxamida



Esquema 12, Etapa C: A un vial se adiciona HATU (151 mg, 0,395 mmol), ácido 3-ciclopropilisoxazol-4-carboxílico (64 mg, 0,397 mmol) y THF (5 ml). La suspensión se agita durante 5 minutos y se adiciona DIEA (172 µl, 0,99 mmol). Después de 10 minutos adicionales, se adiciona (4S)-1-[[2-[(S)-amino-(4,4-difluorociclohexil)metil]imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]metil]-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (151 mg, 0,396 mmol) y la reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se elimina *a/ vacío* y el material crudo se purifica por purificación en fase inversa [columna: 86 g de C18; eluyente: gradiente de 35% a 45% de acetonitrilo en solución de bicarbonato de amonio 10 mM con 5% de MeOH (pH 10,0)] para dar el compuesto del título (150 mg, 70%). ES/MS (m/z): 568,2 (M+H).

Ejemplo 2

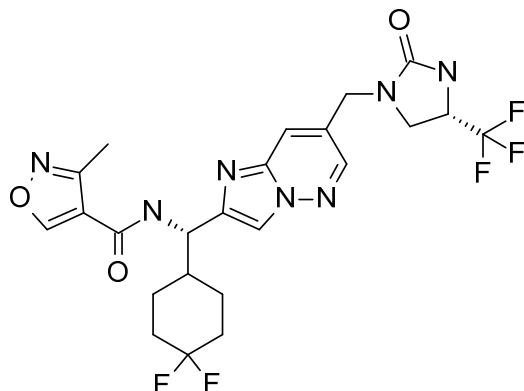
N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-etil-isoxazol-4-carboxamida.



Esquema 12, Etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de ácido 3-etilisoxazol-4-carboxílico de una manera esencialmente análoga al método del Ejemplo 1. ES/MS (m/z): 556,2 (M+H).

5 Ejemplo 3

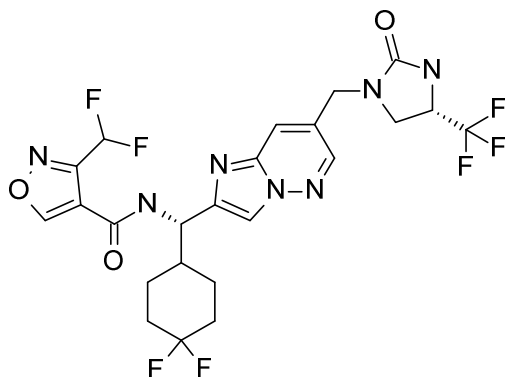
N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-metil-isoxazol-4-carboxamida



Esquema 12, Etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de ácido 3-
10 metilisoxazol-4-carboxílico de una manera esencialmente análoga al método del
Ejemplo 1. ES/MS (m/z): 542,2 (M+H).

Ejemplo 4

N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-
15 il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-(difluorometil)isoxazol-4-carboxamida

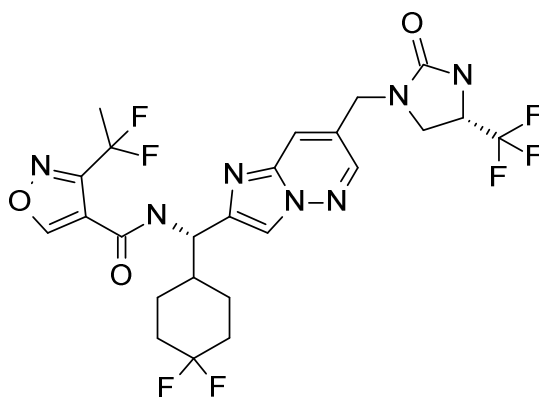


Esquema 12, Etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de ácido 3-(difluorometil)isoxazol-4-carboxílico de una manera esencialmente análoga al método del Ejemplo 1 (la preparación de este ácido se describe en *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3935-3940). ES/MS (m/z): 578,0 (M+H).

5

Ejemplo 5

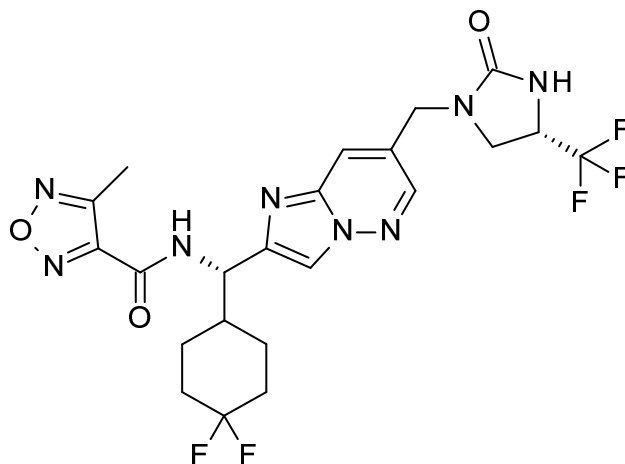
N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-(1,1-difluoroetil)isoxazol-4-carboxamida



10 Esquema 12, Etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de ácido 3-(1,1-difluoroetil)isoxazol-4-carboxílico de una manera esencialmente análoga al método del Ejemplo 1. ES/MS (m/z): 592,0 (M+H).

Ejemplo 6

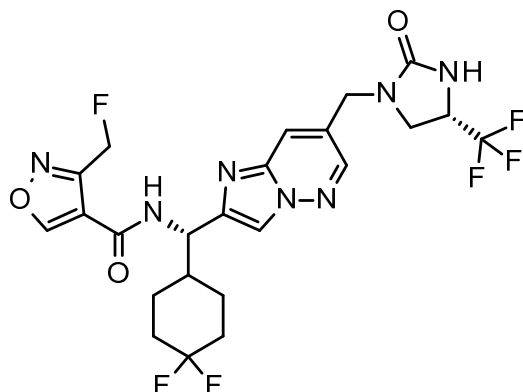
N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



- 5 Esquema 12, Etapa C: En un vial, el ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (490 mg, 3,825 mmol) y HATU (1,30 g, 3,42 mmol) se disuelven en DMF (10 ml) y se enfrió en un baño de hielo seco/acetona a -40 °C. A la mezcla se adiciona TEA (850 ul, 6,10 mmol), y la mezcla se agita durante 2 minutos. En este momento, el contenido de la reacción se transfiere mediante una jeringa a un matraz que (4S)-1-[[2-[(S)-amino-
- 10 (4,4-difluorociclohexil)metil]imidazo[1,2-b]piridazina-7-il]metil]-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (988 mg, 2,28 mmol), y la reacción se deja agitar a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 50 minutos, la mezcla se diluye con EtOAc (150 ml), se transfiere a un embudo separador y se lava con una solución 1:1 de cloruro de sodio acuoso saturado y bicarbonato de sodio acuoso saturado, luego
- 15 una vez más con cloruro de sodio acuoso saturado. Las capas acuosas se vuelven a extraer una vez con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se filtran. El disolvente se elimina *al vacío* y el material crudo se purifica por purificación en fase inversa [columna: 275 g de C18; eluyente: gradiente 35% a 60% de acetonitrilo en solución de bicarbonato de amonio 10 mM] para dar el compuesto del
- 20 título (710 mg, 57%). ES/MS (m/z): 543,1 (M+H).

Ejemplo 7

N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-(fluorometil)isoxazol-4-carboxamida



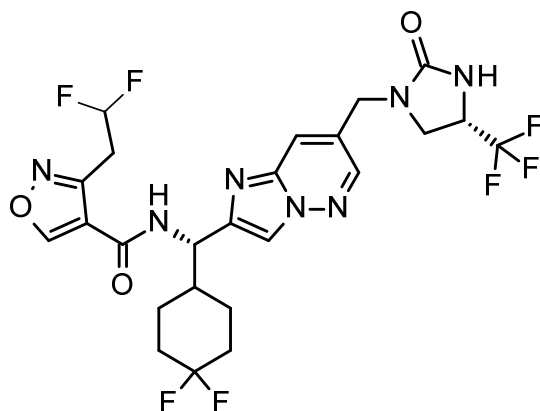
5

Esquema 12, Etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de ácido 3-(fluorometil)isoxazol-4-carboxílico de una manera esencialmente análoga al método del Ejemplo 1. ES/MS (m/z): 560,2 (M+H).

10

Ejemplo 8

N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-(2,2-difluoroetil)isoxazol-4-carboxamida

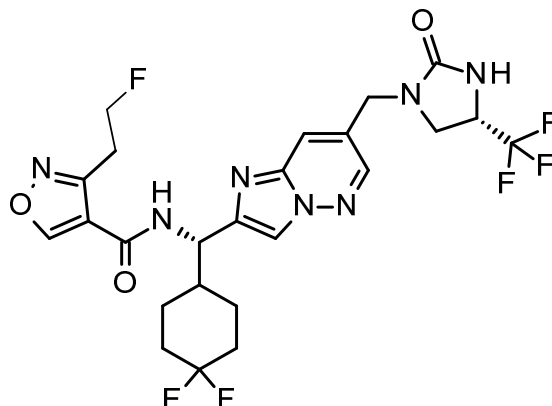


15

Esquema 12, Etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de ácido 3-(2,2-difluoroetil)isoxazol-4-carboxílico de una manera esencialmente análoga al método del Ejemplo 1. ES/MS (m/z): 592,2 (M+H).

Ejemplo 9

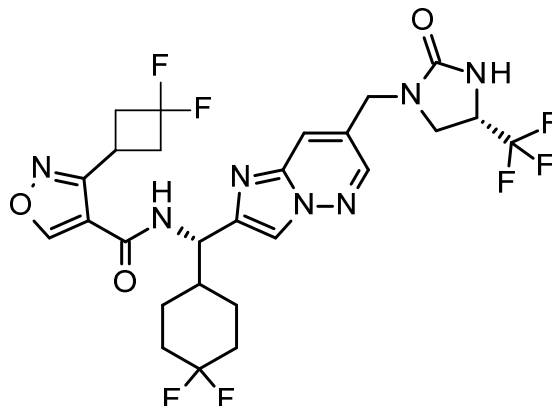
N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-(2-fluoroetil)isoxazol-4-carboxamida



- 5 Esquema 12, Etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de ácido 3-(2-fluoroetil)isoxazol-4-carboxílico de una manera esencialmente análoga al método del Ejemplo 1. ES/MS (m/z): 574,2 (M+H).

Ejemplo 10

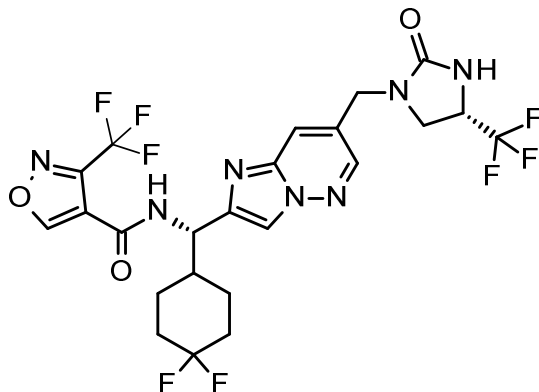
- 10 3-(3,3-Difluorociclobutil)-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]isoxazol-4-carboxamida



- 15 Esquema 12, Etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de ácido 3-(3,3-difluorociclobutil)isoxazol-4-carboxílico de una manera esencialmente análoga al método del Ejemplo 1. ES/MS (m/z): 618,1 (M+H).

Ejemplo 11

N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida



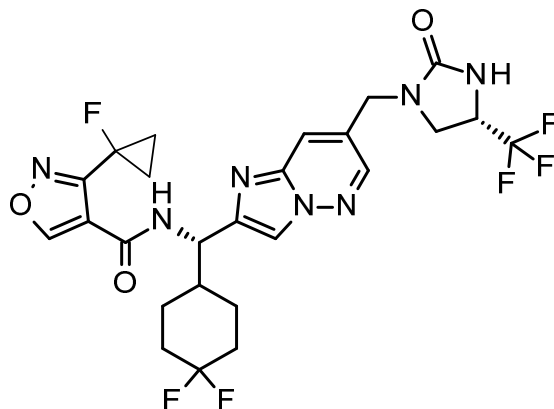
5

Esquema 12, Etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de ácido 3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxílico de una manera esencialmente análoga al método del Ejemplo 1. ES/MS (m/z): 596,1 (M+H).

10

Ejemplo 12

N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-(1-fluorociclopropil)isoxazol-4-carboxamida

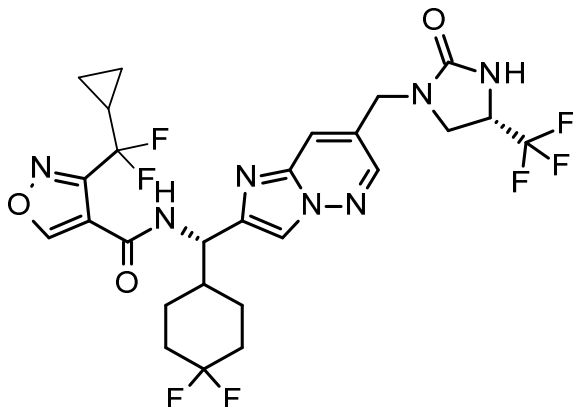


15

Esquema 12, Etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de ácido 3-(1-fluorociclopropil)isoxazol-4-carboxílico de una manera esencialmente análoga al método del Ejemplo 1. ES/MS (m/z): 586,2 (M+H).

Ejemplo 13

3-[Ciclopropil(difluoro)metil]-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]isoxazol-4-carboxamida



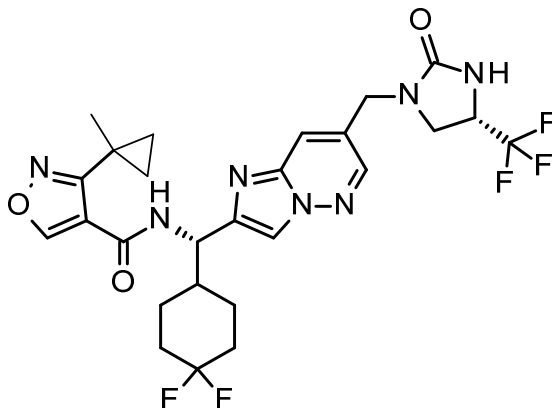
5

Esquema 12, Etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de ácido 3-[ciclopropil(difluoro)metil]isoxazol-4-carboxílico de una manera esencialmente análoga al método del Ejemplo 1. ES/MS (m/z): 618,3 (M+H).

10

Ejemplo 14

N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-(1-metilciclopropil)isoxazol-4-carboxamida

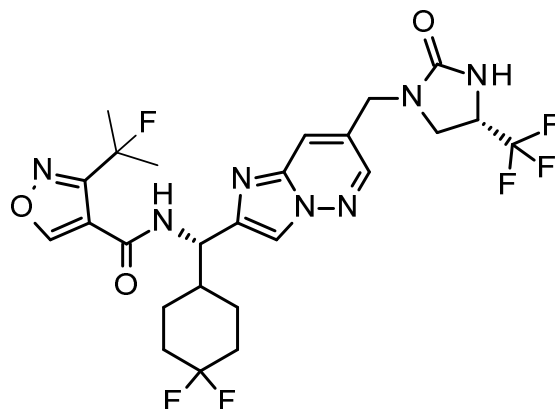


15

Esquema 12, Etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de ácido 3-(1-metilciclopropil)isoxazol-4-carboxílico de una manera esencialmente análoga al método del Ejemplo 1. ES/MS (m/z): 582,2 (M+H).

Ejemplo 15

N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-(1-fluoro-1-metil-etil)isoxazol-4-carboxamida



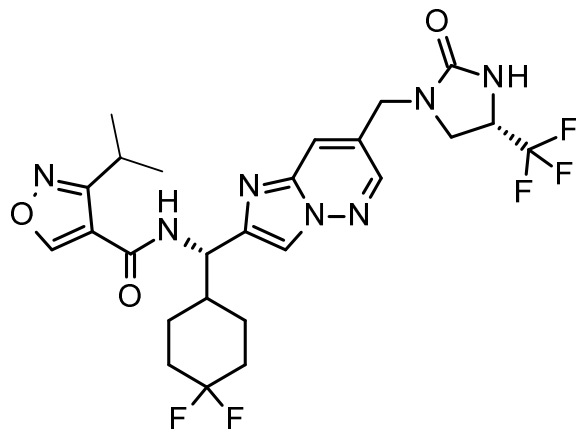
5

Esquema 12, Etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de ácido 3-(1-fluoro-1-metil-etil)isoxazol-4-carboxílico de una manera esencialmente análoga al método del Ejemplo 1. ES/MS (m/z): 588,2 (M+H).

10

Ejemplo 16

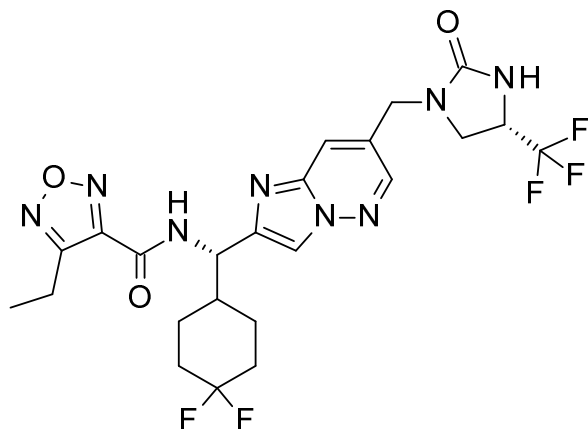
N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-isopropil-isoxazol-4-carboxamida



Esquema 12, Etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de ácido 3-isopropilisoxazol-4-carboxílico de una manera esencialmente análoga al método del Ejemplo 1. ES/MS (m/z): 570,2 (M+H).

5 Ejemplo 17

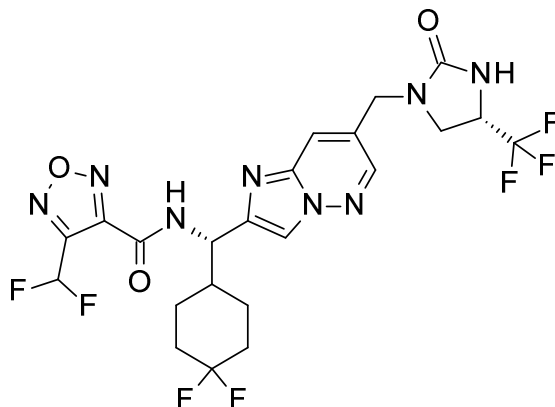
N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



10 Esquema 12, Etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de ácido 4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico de una manera esencialmente análoga al método del Ejemplo 6. ES/MS m/z 557,2 (M+H).

Ejemplo 18

N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-(difluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



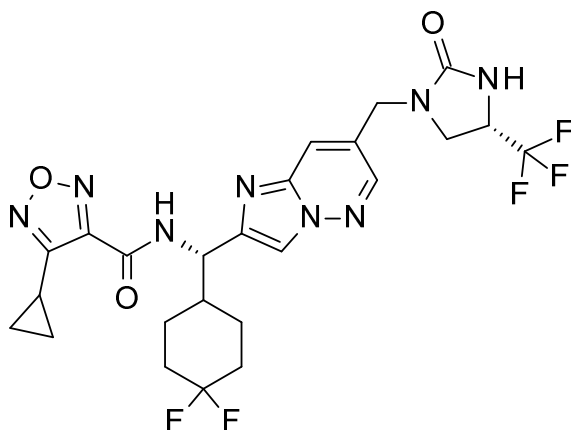
5

Esquema 12, Etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de ácido 4-(difluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico de una manera esencialmente análoga al método del Ejemplo 6. ES/MS m/z 579,0 (M+H).

10

Ejemplo 19

4-Ciclopropil-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



15

Esquema 12, Etapa C: Etil 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato (75 mg, 0,41 mmol) se disuelve en THF (4,0 ml) y agua (2,0 ml), luego se adiciona LiOH acuoso

(1,0 M, 0,45 ml, 0,45 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se adiciona LiOH acuoso adicional (1,0 M, 0,25 ml, 0,25 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se concentra *al vacío*. Se adiciona tolueno y se concentra *al vacío*. El residuo se disuelve en DMF (1,6 ml) y se enfría a -30 °C en un baño de acetonitrilo/hielo seco. Se adiciona HATU (0,31 g, 0,84 mmol), la mezcla se agita durante 5 minutos a -30 °C, y luego se retira el baño. Al alcanzar 0 °C, se adiciona (4S)-1-[[2-[(S)-amino-(4,4-difluorociclohexil)metil]imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]metil]-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (175 mg, 0,41 mmol) y la reacción se deja calentar a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se diluye con EtOAc, se transfiere a un embudo separador y se lava con agua/bicarbonato de sodio acuoso saturado 1:1 seguido de cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra *al vacío*. El material crudo se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetona y hexano para dar el compuesto del título (130 mg, 56%). ES/MS (m/z) 569,2(M+H).

15

Ejemplo 19a

Preparación de 4-ciclopropil-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida; ácido etanosulfónico

20 La sal de esilato de 4-ciclopropil-N-[(S)-(4,4- difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida se prepara al disolver 4-ciclopropil-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (1,8 g, 3,166 mmol) (Ejemplo 19) en EtOAc (10 ml) mientras se agita a 800 rpm a temperatura ambiente hasta una solución clara amarillenta. Esta solución se filtra a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en un nuevo vial limpio. A esta solución se adiciona ácido etanosulfónico al 95% (300 µl, 3,473 mmol) y la solución transparente persiste. La solución comienza a enturbiarse en minutos. Después de una hora, se forma una suspensión espesa de sólido blanco y se adicionan otros 10 ml de EtOAc para diluir ligeramente la suspensión. Esta suspensión se deja agitar a 800 rpm durante la noche. Resulta una suspensión espesa de sólidos blancos brillantes. El sólido blanco se aísla en un filtro de papel Whatman al vacío. La torta de sólido blanco brillante se seca en su lugar durante 15 minutos bajo una corriente de nitrógeno, luego se

mantiene durante la noche en un horno de vacío a 70 °C para dar el compuesto del título (1,283 g, 59,7%).

Difracción de rayos X de polvo de las formas cristalinas

5 Los patrones de XRD de sólidos cristalinos se obtienen en un difractómetro de rayos X de polvo Bruker D4 Endeavor, equipado con una fuente CuK α y un detector Vantec, que funciona a 35 kV y 50 mA. La muestra se sometió a barrido entre 4 y 40 2 θ °, con un tamaño de Etapa De 0,008 2 θ ° y una velocidad de barrido de 0,5 segundos/etapa, y con divergencia de 1,0 mm, antidispersión fija de 6,6 mm y ranuras
10 de detección de 11,3 mm. El polvo seco se envasa en un soporte de muestra de cuarzo y se obtiene una superficie lisa al utilizar un portaobjetos de vidrio. Los patrones de difracción de forma cristalina se recolectan a temperatura ambiente y humedad relativa. Las posiciones de los picos de cristal se determinan en MDI-Jade después de un cambio de patrón completo en función de un estándar interno NIST 675 con picos de
15 8,853 y 26,774 2 θ °. Los expertos en la técnica saben que, en la técnica de la cristalografía, para cualquier forma cristalina dada, las intensidades relativas de los picos de difracción pueden variar debido a la orientación preferida que resulta de factores, tales como el hábito y la morfología de los cristales. Cuando los efectos de la orientación preferida están presentes, las intensidades de los picos se alteran, pero las
20 posiciones características de los picos del polimorfo no cambian. (*Véase, por ejemplo,* The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, páginas 1843-1844, 1995). Además, el experto en la técnica también sabe que, en la técnica de la cristalografía, para cualquier forma cristalina dada, las posiciones de los picos angulares pueden variar ligeramente. Por ejemplo, las posiciones de los picos pueden cambiar
25 debido a una variación en la temperatura en la que se analiza una muestra, el desplazamiento de la muestra o la presencia o ausencia de un estándar interno. En el presente caso, se presume que una variabilidad de posición de pico de $\pm 0,2$ 2 θ ° tendrá en cuenta estas potenciales variaciones sin obstaculizar la identificación inequívoca de la forma cristalina indicada. La confirmación de una forma de cristal se puede hacer en
30 función de cualquier combinación única de picos distintivos.

Difracción de rayos X de polvo de 4-ciclopropil-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-
[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-

1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida cristalino; ácido etanosulfónico.

Una muestra preparada del Ejemplo 19a (4-ciclopropil-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida; ácido etanosulfónico) cristalino se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo mediante el uso de radiación CuK α que tiene picos de difracción (valores 2-theta) como se describe en la Tabla A a continuación, y en particular que tiene picos a 19,2 en combinación con uno o más de los picos seleccionados del grupo que consiste en 19,7, 6,5 y 8,4; con una tolerancia para los ángulos de difracción de 0,2 grados.

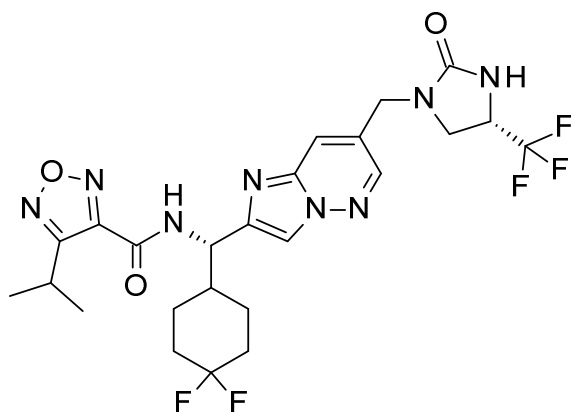
Tabla A: Picos de difracción de rayos X de polvo de 4-ciclopropil-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida cristalino; ácido etanosulfónico

Pico	Ángulo (°2-Zeta) +/- 0,2°	Intensidad relativa (% del pico más intenso)
1	6,5	83,7 %
2	7,9	52,3 %
3	8,4	58,7 %
4	15,9	27,8 %
5	18,2	43,4 %
6	19,2	100,0 %
7	19,7	97,5 %

8	22,5	18,9 %
9	23,9	43,0 %
10	25,6	25,2 %

Ejemplo 20

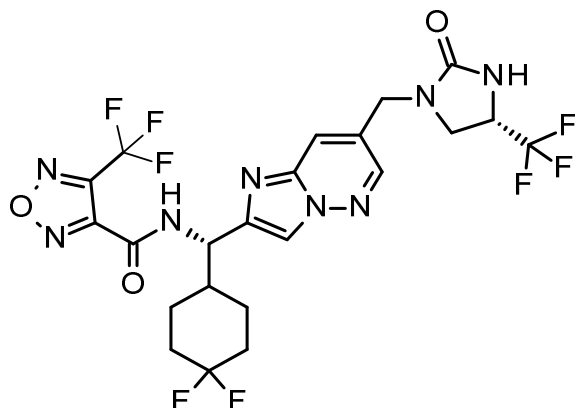
4-Isopropil-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2 -b]piridazin-2-il]metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



Esquema 12, Etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de etil 4-isopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato de una manera esencialmente análoga al método del Ejemplo 19. ES/MS (m/z): 571,2 (M+H).

Ejemplo 21

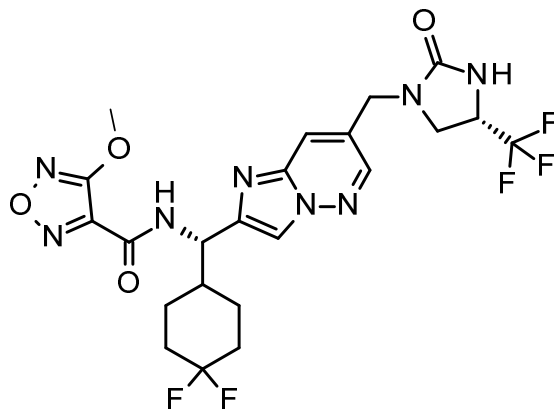
N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-(trifluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



Esquema 12, Etapa C: Una mezcla de etil 4-(trifluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato (61 mg, 0,29 mmol) y (4S)-1-[[2- [(S)-amino-(4,4-difluorociclohexil)metil]imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]metil]-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (55,7 mg, 0,129 mmol) en acetonitrilo (0,17 ml) se calienta en un vial sellado a 90 °C. Después de agitar durante 16 horas, la reacción se enfría y se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexano y acetona para obtener un producto impuro. El residuo resultante se purifica luego mediante HPLC de fase inversa [Acetonitrilo/10 mM (NH₄)₂CO₃ (pH 10)] para dar el compuesto del título como un sólido blanco (22 mg, 29%). ES/MS (m/z) 597,2 (M+H).

Ejemplo 22

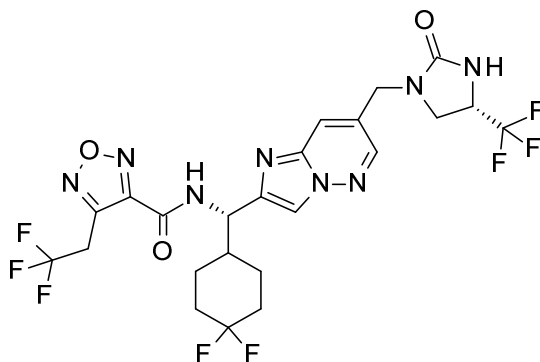
N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-metoxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



Esquema 12, Etapa C: A *terc*-butil N-(4-metoxi-1,2,5-oxadiazol-3-carbonil)-N-metil-carbamato (65 mg, 0,25 mmol) se adiciona una solución de (4S)-1-[[2-[(S)-amino-(4,4-difluorociclohexil)metil]imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]metil]-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (100 mg, 0,23 mmol) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla se calienta a 60 °C durante 40 minutos, y luego a 80 °C durante 18 horas. La mezcla se concentra *al vacío* y se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con amoníaco 7 N en MeOH y DCM para dar el compuesto del título como una espuma amarilla (94 mg, rendimiento del 73%). ES/MS (m/z) 559,2 (M+H).

10 Ejemplo 23

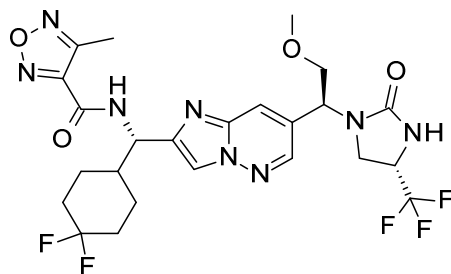
N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



15 Esquema 12, Etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de etil 4-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato de una manera esencialmente análoga al método del Ejemplo 19. ES/MS (m/z): 611,2 (M+H).

Ejemplo 24

20 N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[(1S)-2-metoxi-1-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]etil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



Esquema 13, etapa K: A una suspensión de (4S)-1-[(1S)-1-[2-[(S)-amino-(4,4-difluorociclohexil)metil]imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-2-metoxi-etil]-4-

(trifluorometil)imidazolidin-2-ona; clorhidrato (7,5 g, 15 mmol) en EtOAc (150 ml) se
 5 adiciona trietilamina (8,2 ml, 58 mmol). Después de agitar durante cinco minutos, se
 adiciona ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (2,2 g, 17 mmol) seguido de
 anhídrido propilfosfónico (solución 1,67 M en EtOAc, 26 ml, 43,4 mmol). Después de
 agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, ácido se adiciona 4-metil-1,2,5-oxadiazol-
 3-carboxílico adicional (640 mg, 5 mmol), trietilamina (0,70 ml, 5 mmol) y anhídrido
 10 propilfosfónico (solución 1,67 M en EtOAc, 3 ml, 5 mmol). Después de agitar una hora
 adicional, la reacción se inactivó con agua, seguido de NaHCO₃ acuoso saturado. La
 mezcla se agita durante 5 minutos, se transfiere a un embudo separador y las capas se
 separan. La capa acuosa se extrae dos veces más con EtOAc, y las capas orgánicas
 combinadas se lavan con NaHCO₃ acuoso saturado seguido de una solución saturada
 15 acuosa de cloruro de sodio. Las capas orgánicas se secan sobre MgSO₄, se filtraron, y
 se concentraron *al vacío*. El material crudo se purifica mediante cromatografía en gel de
 sílice eluyendo con DCM y MeOH para obtener un producto impuro que se purifica de
 nuevo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM y EtOH para dar el
 compuesto del título como un sólido blanco (6,61 g, 77%). ES/MS (m/z): 587,2 (M+H).

20

Ejemplo 24a

Preparación de N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(1S)-2-methoxy-1-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]etil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida; ácido hemi-etano-

25 1,2-disulfónico

Una sal de hemiedisilato de N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(1S)-2-metoxi-1-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il] etil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida se prepara disolviendo N-[(S)-(4,4-

difluorociclohexil)-[7-[(1S)-2-metoxi-1-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]etil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (2,92 g, 4,98 mmol) (véase el Ejemplo 24) en acetonitrilo (10 ml) hasta una solución amarilla transparente, y luego se filtra a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en un nuevo vial
5 limpio. El ácido 1,2-etanodisulfónico dihidratado (580 mg, 2,513 mmol) se disuelve en acetonitrilo (20 ml) a 80 °C. Mientras se agita a 800 rpm a 60 °C, esta solución de ácido etanodisulfónico incolora clara se adiciona rápidamente y luego se filtra en caliente a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en la solución amarilla clara del compuesto. La solución amarilla clara se convierte rápidamente en una suspensión turbia de sólido
10 blanco bajo un sobrenadante amarillo. Con la adición completa del ácido, se obtiene una suspensión espesa de sólido blanco en el sobrenadante amarillo. Esta suspensión se agita a 800 rpm/60 °C durante 30 minutos. El calor se aparta y la muestra se agita a 300 rpm mientras se enfría a temperatura ambiente. Una capa gruesa de sólido blanco brillante resulta bajo el sobrenadante amarillo. El sólido blanco se aísla en un filtro de
15 papel Whatman al vacío. La torta de sólido blanco brillante se seca en su lugar durante 15 minutos bajo una corriente de nitrógeno, luego durante 1 hora en un horno de vacío a 70 °C para dar el Compuesto (3,03 g, 89,3%).

Difracción de rayos X de polvo de N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(1S)-2-
20 metoxi-1-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]etil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida; ácido hemi-etano-
1,2-disulfónico (Ejemplo 24a)

Los patrones XRPD de sólidos cristalinos se obtienen como se describe en el Ejemplo 19a. Una muestra preparada del Ejemplo 24a (N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-
25 [(1S)-2-metoxi-1-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]etil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida; ácido hemi-etano-1,2-disulfónico) cristalino se caracteriza por un patrón de XRD mediante el uso de radiación CuKα que tiene picos de difracción (valores 2-theta) como se describe en la Tabla B a continuación, y en particular que tiene picos en 17,1 en combinación con uno o más de
30 los picos seleccionados del grupo que consiste en 7,6, 19,4 y 10,7; con una tolerancia para los ángulos de difracción de 0,2 grados.

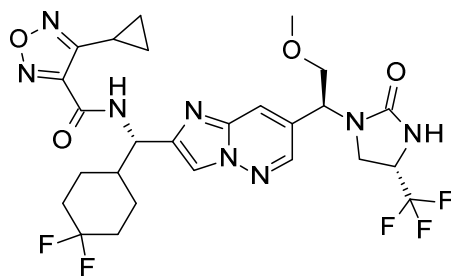
Tabla B: Picos de difracción de rayos X de polvo de N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(1S)-2-metoxi-1-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]etil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida; ácido

5 1,2-disulfónico

Pico	Ángulo (°2-Zeta) +/- 0,2°	Intensidad relativa (% del pico más intenso)
1	7,6	76,4 %
2	8,2	17,5 %
3	10,7	54,9 %
4	16,8	52,1 %
5	17,1	100,0 %
6	17,9	28,3 %
7	19,4	64,1 %
8	22,6	25,8 %
9	23,8	22,6 %
10	24,3	24,5 %

Ejemplo 25

4-Ciclopropil-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(1S)-2-metoxi-1-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]etil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



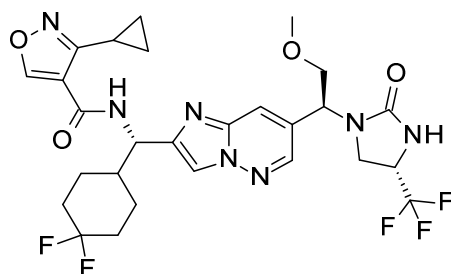
Esquema 13, etapa K: El compuesto del título se prepara a partir de ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico de una manera esencialmente análoga al método del Ejemplo 24. ES/MS (m/z): 613,2 (M+H).

15

Ejemplo 26

3-Ciclopropil-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(1S)-2-metoxi-1-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]etil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]isoxazol-4-carboxamida

5

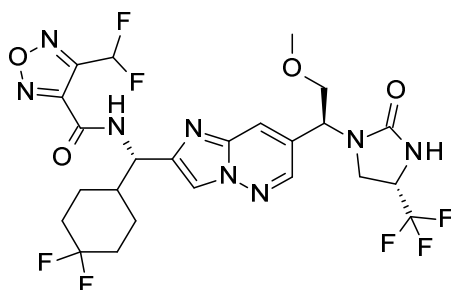


Esquema 13, etapa K: El compuesto del título se prepara a partir de ácido 3-ciclopropilisoxazol-4-carboxílico de una manera esencialmente análoga al método del Ejemplo 24. ES/MS (m/z): 612,2 (M+H).

10

Ejemplo 27

N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[(1S)-2-metoxi-1-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]etil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-(difluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



15

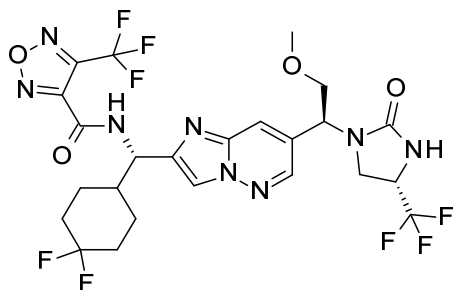
Esquema 13, etapa K: En un embudo de separación, una solución de (4S)-1-[(1S)-1-[2-[(S)-amino-(4,4-difluorociclohexil)metil]imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-2-metoxi-etil]-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona; clorhidrato (pureza 80% en masa, 1,0 g, 1,56 mmol) en EtOAc se lava dos veces con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra *al vacío* para proporcionar la base libre correspondiente, que se usa sin purificación adicional. ES/MS (m/z): 477,2 (M+H).

20

La amina resultante y etil 4-(difluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato (750 mg, 3,12 mmol) se combinan en un vial, se disuelven en MeOH (10 ml) y se adiciona 4-dimetilaminopiridina (400 mg, 3,24 mmol). El vial se sella y la mezcla se agita a 70 °C durante 9 horas, y luego se deja continuar agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción cruda se concentra y se purifica por cromatografía de fase inversa (columna C18 de 360 g; Disolvente A: 0,1% HCO₂H, ac., Disolvente B: acetonitrilo; 30-100% de disolvente B durante 39 minutos). Las fracciones que contienen el producto se concentran *al vacío* para eliminar los volátiles y la mezcla acuosa resultante se neutraliza con NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se extrae tres veces con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran *al vacío* para dar el compuesto del título como un sólido de color canela (113 mg, 12%). ES/MS (m/z): 623,2 (M+H).

Ejemplo 28

N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[(1S)-2-metoxi-1-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]etil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-(trifluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



Esquema 13, etapa K: El compuesto del título se prepara a partir de etil 4-(trifluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato de una manera esencialmente análoga al método del Ejemplo 27 (121 mg, 82%). ES/MS (m/z): 641,2 (M+H).

IL-17A: IL-17RA AlphaLISA

La capacidad de los compuestos para inhibir la unión de IL-17A a IL-17RA se puede evaluar con un ensayo AlphaLISA. La expresión y purificación de los reactivos de proteínas IL17A e IL17RA para alphaLISA se puede llevar a cabo esencialmente como sigue. Una construcción de citocina IL-17A (secuencia de referencia NP_002181)

- residuos 1-155 con una etiqueta AVI C-terminal, seguida de una etiqueta His, se expresa en células de insecto, junto con BirA para la biotinilación in vivo. El receptor IL-17RA (NP_055154) residuos 1-317 con mutaciones N206D/N265D se expresa en células de insecto con un sitio de escisión de trombina C-terminal seguido de una etiqueta FLAG.
- 5 IL-17A e IL-17RA se amplifican por PCR y se clonan mediante TOPO en vectores pFastBac adaptados a TOPO personalizados (Thermo Fisher Scientific. Carlsbad, CA).

Tabla 1: Números de SEQ ID para las secuencias de construcción IL17A, BirA e IL17RA

Secuencias de aminoácidos para:	SEQ ID NO:
IL17A residuos 1-155 + etiqueta AVI + etiqueta His (Secuencia de referencia NP_002181)	1
BirA (para biotinilación in vivo)	2
IL17RA residuos 1-317 con mutaciones N206D, N265D + sitio de escisión de trombina + etiqueta FLAG (NP_055154)	3

10

- Expresión estándar de baculovirus usando una versión modificada del protocolo del sistema Bac to Bac (Thermo Fisher Scientific. Carlsbad, CA) en combinación con el bácmido DH10EMBacY (Geneva Biotech. Ginebra, Suiza) se usa para generar virus. Las fermentaciones de IL-17A e IL-17RA en células Sf9 tienen una duración de 72 h.
- 15 Las proteínas resultantes se cosechan por centrifugación y los sobrenadantes se transfieren para su purificación. La IL-17A se aísla del sobrenadante mediante cromatografía de afinidad de níquel, y se purifica adicionalmente mediante cromatografía de exclusión por tamaño. La IL-17RA se aísla del sobrenadante mediante cromatografía de afinidad FLAG y se purifica adicionalmente mediante cromatografía de exclusión por tamaño.
- 20

- Para analizar los compuestos de la presente invención, se diluyen en serie 0,1 µL de un compuesto de prueba en DMSO al 100% usando un manipulador de líquido Echo Acoustic (LabCyte Sunnydale, CA) en proxiplacas de 384 pocillos (Perkin Elmer). Se realiza una adición de 5 µL de IL-17RA-FLAG a la placa, seguido de la adición de 5
- 25 µL de IL-17A-His marcado con Avi para proporcionar una concentración final de 2 nM

de IL-17RA e IL-17A, respectivamente. El ensayo se lleva a cabo en 20 mM de HEPES, 150 mM de NaCl, 0,05% de Tween-20, 0,1% de Albúmina de suero humano, pH 7 y 1% de DMSO. La mezcla de ensayo se deja incubar a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de 2 horas de incubación, 10 µl de perlas donadoras de estreptavidina (20 µg/ml final) y perlas aceptoras anti - FLAG (20 µg/ml final) se adicionan a la placa. La placa se deja incubar durante una hora a temperatura ambiente, y luego se lee en el Envision (Perkin Elmer). Los valores relativos de IC₅₀ se determinan usando un ajuste de cuatro parámetros como se muestra en la ecuación 1. En esta ecuación, inferior y superior se definen como las mesetas de la curva, y H es la pendiente. No se observa ningún efecto inhibitor de la adición de 0,1% de DMSO solamente.

Ecuación 1

$$Y = Y_{\text{inferior}} + (Y_{\text{superior}} - Y_{\text{inferior}} / 1 + 10^{(\log IC_{50-x}) * H})$$

Los valores de IC₅₀ proporcionados para los Ejemplos 1 - 28 en la Tabla 2 ilustran la inhibición de la señalización mediada por el receptor de IL-17 en respuesta a IL-17A, e ilustran la actividad de los compuestos de la Reivindicación 1 como inhibidores de la unión de IL-17A a IL-17RA, y por lo tanto como inhibidores de la señalización mediada por IL-17A.

Ensayo de neutralización de IL-17A humana basado en células

La capacidad de los compuestos para neutralizar la actividad de IL-17A se puede evaluar con un ensayo de neutralización de IL-17A humana basado en células, realizado esencialmente como sigue. Las células HT-29 (# HTB-38; ATCC) se colocan en placas en una placa de 96 pocillos (# 3596; Costar) a 20.000 células por pocillo en medio 5A (modificado) de McCoy (# 16600-082; Gibco) suplementado con 10% de FBS. Las células se tratan con 90 ng/ml de IL-17A humana (# 317-ILB; R&D Systems) en presencia de inhibidor a las concentraciones indicadas. Se evalúa un intervalo de dosis de 0,06 nM a 16.000 nM. Después de 48 horas, se mide CXCL1/GROα en los medios de cultivo usando un kit comercial ELISA (# DY275; R&D Systems). Se incluyen

tratamientos de medio solo en cada experimento para evaluar los niveles basales de CXCL1/GRO α . El porcentaje de inhibición se calcula usando la siguiente ecuación:

$$\left(\frac{[\text{CXCL1}]_{\text{IL17A}} - [\text{CXCL1}]_{\text{compuesto+IL17A}}}{[\text{CXCL1}]_{\text{IL17A}} - [\text{CXCL1}]_{\text{medio solo}}} \right) \times 100$$

Los valores de IC₅₀ proporcionados para los Ejemplos 1 - 28 en la Tabla 2 ilustran la señalización mediada por IL-17A humana de neutralización en células HT-29, e ilustran la actividad de los compuestos de la Reivindicación 1 como inhibidores de IL-17A.

Tabla 2: valores IC₅₀ proporcionados para los Ejemplos 1 - 28

Compuesto	alphalisa IC ₅₀	HT-29 IC ₅₀
Ejemplo 1	15,7 $\pm$ 7,0 nM (n = 6)	51,6 $\pm$ 23,5 nM (n = 7)
Ejemplo 2	15,2 $\pm$ 2,5 nM (n = 2)	53,3 $\pm$ 26,4 nM (n = 3)
Ejemplo 3	27,7 $\pm$ 2,4 nM (n = 4)	127 nM (n = 1)
Ejemplo 4	13,0 $\pm$ 2,0 nM (n = 4)	93,7 nM (n = 1)
Ejemplo 5	20,0 nM (n = 1)	104 nM (n = 1)
Ejemplo 6	<9,45 nM (n = 1)	94,2 nM (n = 1)
Ejemplo 7	37,8 nM (n = 1)	128 nM (n = 1)
Ejemplo 8	15,5 nM (n = 1)	52,4 nM (n = 1)
Ejemplo 9	10,6 nM (n = 1)	46,5 nM (n = 1)
Ejemplo 10	47 nM (n = 1)	48,9 nM (n = 1)
Ejemplo 11	<9,45 nM (n = 1)	148 nM (n = 1)
Ejemplo 12	18,1 nM (n = 1)	107 nM (n = 1)
Ejemplo 13	47,1 nM (n = 1)	53,1 nM (n = 1)
Ejemplo 14	36,1 nM (n = 1)	33,3 nM (n = 1)
Ejemplo 15	51,9 nM (n = 1)	82,9 nM (n = 1)
Ejemplo 16	19,3 nM (n = 4)	10,8 nM (n = 1)

Ejemplo 17	<9,45 nM (n = 1)	15,9 nM (n = 1)
Ejemplo 18	<9,45 nM (n = 1)	22,7 nM (n = 1)
Ejemplo 19	<9,45 nM (n = 1)	10,1 nM (n = 1)
Ejemplo 20	<9,45 nM (n = 1)	14,3 nM (n = 1)
Ejemplo 21	<9,45 nM (n = 1)	10,1 nM (n = 1)
Ejemplo 22	11,4 nM (n = 1)	83,4 nM (n = 1)
Ejemplo 23	<9,45 nM (n = 1)	14,9 nM (n = 1)
Ejemplo 24	<9,45 nM (n = 3)	9,3 ± 6,0 nM (n = 4)
Ejemplo 25	<9,45 nM (n = 2)	2,2 ± 1,6 nM (n = 4)
Ejemplo 26	<9,45 nM (n = 1)	7,0 nM (n = 1)
Ejemplo 27	<9,45 nM (n = 1)	2,8 nM (n = 1)
Ejemplo 28	<9,45 nM (n = 1)	4,6 nM (n = 1)

Biodisponibilidad oral en ratón

La biodisponibilidad oral (%F) para los compuestos de la invención puede determinarse en ratones mediante la determinación de una AUC de plasma sanguíneo de 8 horas (nM*h) después de la administración intravenosa y oral realizada esencialmente de la siguiente manera. A los ratones machos (n = 3) se les administra el compuesto por vía intravenosa (IV) en bolo (1 mg/kg) o por vía oral (3 mg/kg). Para la administración intravenosa, se usa un portador de 20% p/v de capsitol en tampón NaPO₄ (25 mM) ajustado a pH 2 en un volumen de 5 ml/kg. Para la administración oral, se usa un portador de HEC/P80/AF/PW (sonda sonicada para proporcionar una suspensión homogénea) en un volumen de 10 ml/kg. Se toma una muestra de sangre mediante sangrado safeno usando K2 EDTA como anticoagulante. Aproximadamente 20 μ l de sangre (o suficiente para 1 mancha) se recoge a través de un tubo capilar y se transfiere a una tarjeta como una mancha de sangre seca. Las tarjetas se dejan secar durante al menos 2 horas antes del envío para su análisis. La concentración sanguínea de los compuestos para cada ratón se mide mediante cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem en puntos de tiempo de 0,08 (solo IV), 0,25, 0,5, 0,75, 2, 4 y 8 horas. La biodisponibilidad oral (%F) se determina mediante la siguiente ecuación: [% F = (AUC/Dosis)_{PO} / (AUC/Dosis)_{IV}]. Los resultados de biodisponibilidad oral para los compuestos de los Ejemplos 1-7, 9, 11, 19, 24 y 25 se proporcionan en la tabla a continuación como %F. Estos datos ilustran la disponibilidad oral farmacológicamente ventajosa de diversos compuestos de la invención.

Compuesto	% F (ratón)
Ejemplo 1	34
Ejemplo 2	28
Ejemplo 3	35
Ejemplo 4	59
Ejemplo 5	49
Ejemplo 6	75
Ejemplo 7	47
Ejemplo 9	12
Ejemplo 11	55
Ejemplo 19	47
Ejemplo 24	107
Ejemplo 25	37

Los compuestos de la presente invención proporcionan nuevos inhibidores de la señalización mediada por IL-17A, y demuestran una combinación ventajosa de propiedades farmacológicas tales como la inhibición potente de la unión y señalización de IL-17A a través del receptor de IL-17, biodisponibilidad oral y un perfil de toxicología generalmente favorable en estudios de ratas de 4 días. Como tal, se cree que los compuestos de la presente invención, en particular los compuestos de Fórmula I, y los ejemplos proporcionados en la presente, son útiles en el tratamiento de psoriasis, artritis reumatoide y/o esclerosis múltiple, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, espondilitis anquilosante, hidradenitis supurativa, lupus eritematoso sistémico, pustulosis palmoplantar (PPP), dermatitis atópica, asma y EPOC.

Listado de secuencias de aminoácidos y nucleótidos

<SEQ ID NO:1;PRT1;SECUENCIA ARTIFICIAL> IL17A residuos 1-155 +
etiqueta AVI + etiqueta His

5 MTPGKTSLVSLLLLLSLEAIVKAGITIPRNP GCPNSEDKNFPRTVMVNLNIHNRN
TNTNPKRSSDYNNRSTSPWNLHRNEDPERYPSVIWEAKCRHLGCINADGNVDYHMN
SVPIQQEILVLRREPPHCPNSFRLEKILVSVGCTCVTPIVHHVAGLNDIFEAQKIEWHEH
HHHHH

10 <SEQ ID NO:2;PRT1; SECUENCIA ARTIFICIAL> BirA
MALKDNTVPLKLIALLANGEFHSGEQLGETLGMSRAAINKHIQTLRDWGVDF
TVPGKGYSLPEPIQLLNAKQILGQLDGGSAVLPVIDSTNQYLLDRIGELKSGDACIAEY
QQAGRGRGRKWFSPFGANLYLSMFWRLEQGPAAAGLSLVIGIVMAEVLRLKLGADK
VRVKWPNDLYLQDRKLAGILVELTGKTGDAAQIVIGAGINMAMRRVEESVNVQGWITL
15 QEAGINLDRNTLAAMLIRELRAALELFEQEGAPYLSRWEKLDNFNRPVKLIIGDKEIF
GISRGIDKQGALLLEQDGIKPWMGGEISLRS AEK

<SEQ ID NO:3;PRT1;SECUENCIA ARTIFICIAL> IL17RA residuos 1-317 con
mutaciones N206D, N265D + sitio de escisión de trombina + etiqueta FLAG

20 MGAARSPPSAVPGPLLGLLLLLLGV LAPGGASLRLLDHRALVCSQPGLNCTVK
NSTCLDDSWIHPRNLTPSSPKDLQIQLHFAHTQQGDLFPVAHIEWTLQTDASILYLEGA
ELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRRWRFTFSHFVVDPDQEYEVTVHHLPKPIPD
GDPNHQSKNFLVPDCEHARMKVTPCMSSGSLWDPDITVETLEAHQLRVSFTLWNE
STHYQILLTSFPHMENHSCFEHMHIPAPRPEEFHQRS DVTLT LRNLKGCCRHHQVQIQ
25 PFFSSCLNDCLRHSATVSCPEMPDTPEPIPDYMLVPRGSDYKDDDDK