

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 977 743**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.01.2020** **PCT/US2020/012115**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2020** **WO20146194**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.01.2020** **E 20703322 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2024** **EP 3908585**

54 Título: **Inhibidores de la IL-17A de imidazo[1,2-b]piridazina**

30 Prioridad:

07.01.2019 US 201962789247 P
03.05.2019 US 201962842770 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
29.08.2024

73 Titular/es:

ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46206-6288, US

72 Inventor/es:

COATES, DAVID ANDREW;
FRIMPONG, KWAME;
HOLLOWAY, WILLIAM GLEN;
JONES, SPENCER BRIAN;
LEVINSON, ADAM MARC;
LUGAR, CHARLES WILLIS III;
RICHETT, MICHAEL ENRICO;
WATSON, BRIAN MORGAN y
WOODMAN, MICHAEL EDWARD

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por la
Oficina Europea de Patentes

ES 2 977 743 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la IL-17A de imidazo[1,2-b]piridazina

La invención proporciona determinados compuestos de difluorociclohexil-imidazopiridazinil-imidazolidinona, composiciones farmacéuticas de los mismos y procedimientos para su uso en el tratamiento de la psoriasis, la espondiloartritis, la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple.

Cualquier referencia en la descripción a procedimientos de tratamiento se refiere a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

Las funciones inmunológicas son cruciales para el mantenimiento de la homeostasis y la respuesta eficaz a las enfermedades, y se ha determinado que las respuestas inmunológicas anómalas contribuyen a la fisiopatología de las enfermedades autoinmunitarias. En determinados estados patológicos, se ha descubierto que algunas de las vías cruciales que contribuyen a estas respuestas autoinmunitarias anómalas son enfoques eficaces para la intervención terapéutica. Un ejemplo reciente es el desarrollo de inhibidores de la interleucina (IL)-17. Está demostrado que la IL-17A es una citocina proinflamatoria que desempeña un papel clave en la inflamación crónica y es uno de los principales causantes del daño tisular. La IL-17A induce respuestas inmunitarias e inflamatorias normales frente a patógenos, pero también puede contribuir a enfermedades autoinmunitarias crónicas, tales como la psoriasis, la espondiloartritis, la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple.

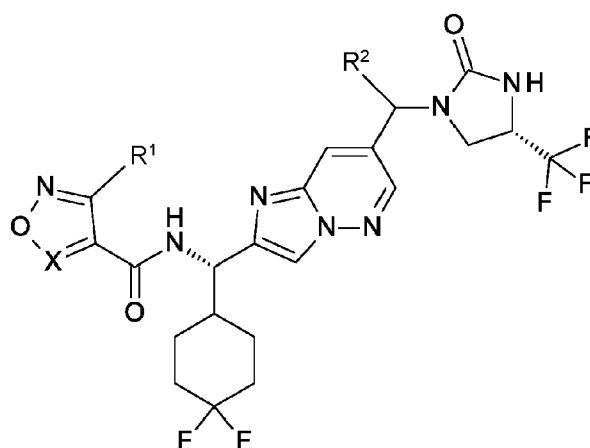
La familia de IL-17 consta de seis citocinas (IL-17A a IL-17F). El receptor de IL-17 (IL-17R) es el heterodímero formado por las subunidades IL-17RA e IL-17RC. La IL-17A es una citoquina patológica importante secretada por las células Th17 que puede actuar como homodímero o heterodímero para transducir señales a través del IL-17R (Isono, F., *et al.*, 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, la IL-17A actúa sobre dianas celulares, incluidos los queratinocitos, las células endoteliales, los fibroblastos, los osteoclastos, los condrocitos y los osteoblastos, para estimular la producción de diversos péptidos antimicrobianos, quimiocinas y citocinas proinflamatorias y proliferativas que, a su vez, provocan la inflamación tisular y la remodelación ósea. La importancia crucial del eje IL-23/IL-17A en la patogénesis de la enfermedad psoriásica ha dado lugar a muchos tratamientos biológicos nuevos dirigidos contra estas citocinas. Estos productos biológicos mejoran drásticamente los síntomas cutáneos y articulares en pacientes con psoriasis moderada a grave y artritis psoriásica.

En la actualidad, no existen tratamientos de administración oral altamente eficaces para la psoriasis de moderada a grave. Un inhibidor de IL-17A de molécula pequeña puede proporcionar una eficacia comparable a la de los anticuerpos anti-IL-17A para la psoriasis y/u otras enfermedades dependientes de IL-17A, tal como la artritis psoriásica. Mientras que la inhibición de la IL-17A podría, en algunos casos, aumentar la susceptibilidad a las infecciones oportunistas, un inhibidor de molécula pequeña disponible por vía oral que tuviera una semivida relativamente corta podría proporcionar un agente mejorado para la gestión de este riesgo. Un agente oral puede permitir al paciente dejar de tomar el fármaco y eliminar rápidamente el inhibidor del organismo, permitiendo así una recuperación más rápida de la capacidad de responder a una infección. Además, en algunos pacientes pueden surgir anticuerpos antifármaco contra los anticuerpos anti-IL-17A, que, con el tiempo, pueden reducir la eficacia de los anticuerpos dirigidos a la IL-17A. Esta vía de inactivación no se aplicaría a los inhibidores de IL-17A de molécula pequeña.

El documento WO 2014/066726 describe determinados compuestos como moduladores de la actividad de la IL-17 y sus usos en el tratamiento de afecciones médicas, tales como enfermedades inflamatorias, y otros trastornos asociados a la 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 las enfermedades mediadas por IL-17. La presente invención proporciona determinados compuestos novedosos que son inhibidores de la IL-17A y que presentan una combinación ventajosa de propiedades farmacológicas, tales como una inhibición potente de la IL-17A y biodisponibilidad oral, por ejemplo. Así, 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 determinados pacientes.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula II:



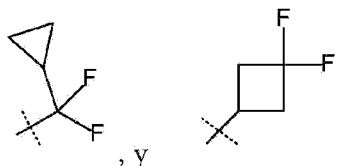
(II)

en la que:

X es CH, o N;

R¹ es -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -CF(CH₃)₂, -CF₂CH₃, -OCH₃,

5



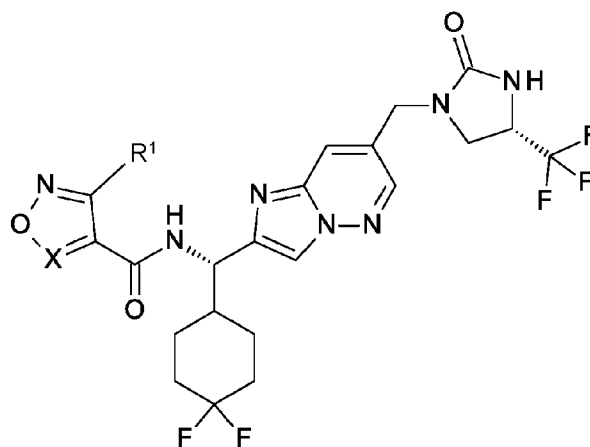
y

R² es -H o -CH₂OCH₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



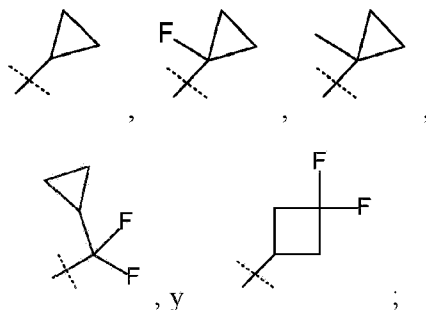
(I)

en la que:

X es CH, o N,

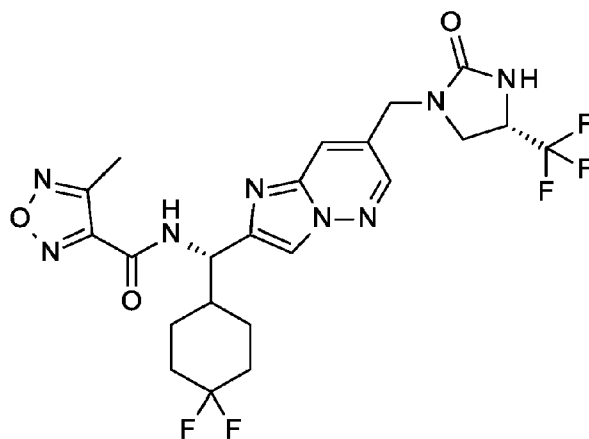
R¹ es -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -CF(CH₃)₂, -CF₂CH₃, -OCH₃,

5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

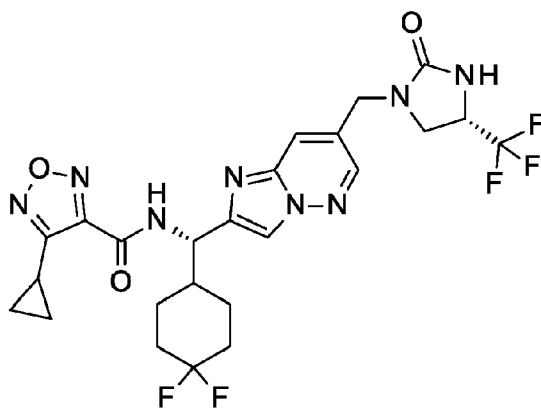
Un compuesto concreto de fórmula I es un compuesto de fórmula Ia:



(Ia)

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también puede denominarse 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.

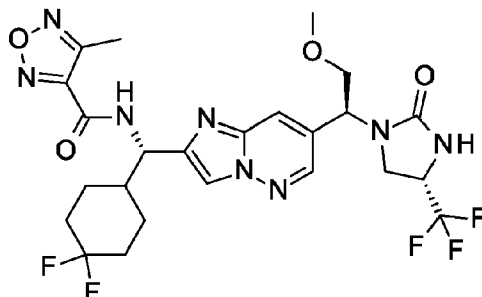
Un compuesto concreto de fórmula I es un compuesto de fórmula Ib:



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también puede denominarse 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 concreto de fórmula II es un compuesto de fórmula IIa:



(IIa)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que también puede denominarse 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 fórmula I y/o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las siguientes realizaciones particulares son compuestos y/o sales de fórmula II.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula II, en la que X es CH.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula II, en la que X es N.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula II, en la que R² es -CH₂OCH₃.

Las siguientes realizaciones concretas son compuestos y/o sales de fórmula I.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que X es CH.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que 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 farmacéuticamente aceptable del mismo.

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 farmacéuticamente aceptable del mismo.

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 farmacéuticamente aceptable del mismo.

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 farmacéuticamente aceptable del mismo.

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 farmacéuticamente aceptable del mismo.

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-etilisoxazol-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-metilisoxazol-4-carboxamida;
- 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-(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;
- 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;
- 10 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-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-(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;
- 20 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;
- 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-metiletil)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-isopropilisoxazol-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;
- 30 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;
- 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;
- 35 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;
- 4-ciclopropil-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(1S)-2-metoxi-1-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
- 40 3-ciclopropil-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(1S)-2-metoxi-1-[(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-[(1S)-2-metoxi-1-[(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; y
- N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(1S)-2-metoxi-1-[(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;
- 45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto y/o una sal de una de las realizaciones concretas de la lista inmediatamente anterior, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de la IL-17A, y al administrarlos a un paciente que los necesite, pueden proporcionar beneficios terapéuticos al tiempo que evitan determinados problemas asociados con los antagonistas biológicos de la transducción de señales de la IL-17A, tales como los anticuerpos contra la IL-17. Así, se cree que los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de afecciones en las que la excesiva transducción de señales de la IL-17A desempeña un papel, tales como la psoriasis, la artritis reumatoide, la espondiloartritis y la esclerosis múltiple, incluido el alivio de determinados 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, la artritis reumatoide, la espondiloartritis, la esclerosis múltiple, la artritis psoriásica, la espondiloartritis axial, la espondilitis anquilosante, la hidradenitis supurativa, el lupus eritematoso sistémico, la pustulosis palmoplantar (PPP), la dermatitis atópica, el asma y la EPOC.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I y/o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. Además, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula la y/o IIa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I y/o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Además, esta realización de la invención proporciona una composición farmacéutica para tratar la psoriasis, que comprende el compuesto de fórmula I y/o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica para tratar la artritis reumatoide, que comprende el compuesto de fórmula I y/o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica para tratar la esclerosis múltiple, que comprende el compuesto de fórmula I y/o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento 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 necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar la psoriasis, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar la artritis reumatoide, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar la esclerosis múltiple, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar la espondiloartritis, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I y/o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la psoriasis. En otra realización concreta, la invención proporciona un compuesto de fórmula I y/o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide. En otra realización concreta, la invención proporciona un compuesto de fórmula I y/o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple. En otra realización concreta, la invención proporciona un compuesto de fórmula I y/o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la espondiloartritis. En otra realización concreta, la invención proporciona un compuesto de fórmula I y/o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de 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.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I y/o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la psoriasis. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I y/o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I y/o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esclerosis múltiple. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I y/o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la espondiloartritis.

Los compuestos o sales de la presente invención suelen administrarse en forma de composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula I y/o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo, y al menos un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden administrarse por diversas vías, tales como la vía oral, sublingual, nasal, subcutánea, intravenosa e intramuscular.

5 Tales composiciones farmacéuticas y los procesos para prepararlas son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (University of the Sciences in Philadelphia, ed., 21ª ed., Lippincott Williams & Wilkins Co., 2005).

Las composiciones de compuestos de fórmula I y/o la y/o Ib y/o II y/o Ila, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se formulan preferentemente en formas farmacéuticas unitarias, conteniendo cada dosis desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 800 mg del principio activo. La expresión "forma farmacéutica unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, y cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con al menos un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado.

10 Se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrada será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluida la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto realmente 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 utilice para tratar la psoriasis, la artritis reumatoide y/o la esclerosis múltiple, mediante administración crónica.

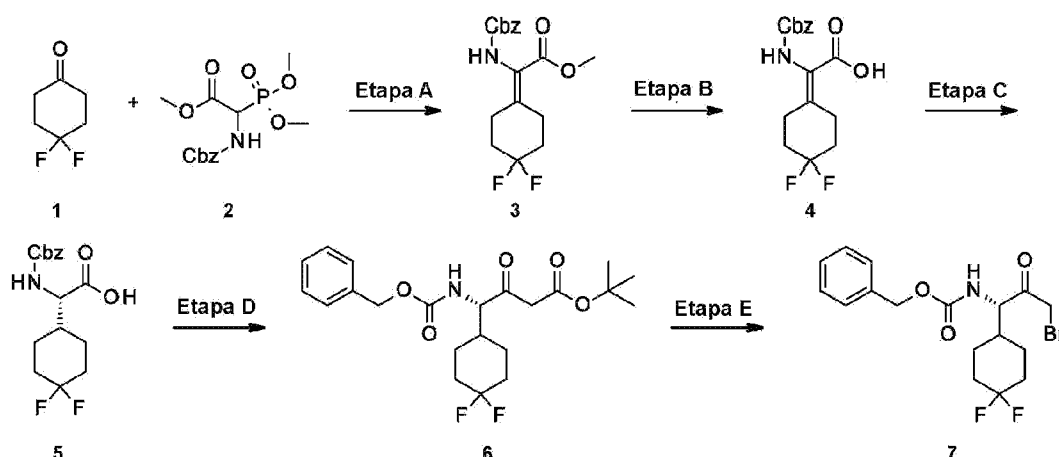
Tal como se utiliza en el presente documento, el término "paciente" se refiere a un mamífero, preferiblemente un ser humano. En el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar" o "mitigar" se refieren a todos los procesos en los que se puede ralentizar, interrumpir, detener, controlar o parar la progresión de un trastorno existente y/o una reducción de sus síntomas, pero no indican necesariamente una eliminación total de todos los síntomas. Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" de un compuesto de fórmula I y/o la y/o II y/o Ila se refiere a una cantidad, es decir, una dosis, que es eficaz para inhibir una respuesta mediada por IL-17A en un paciente.

20 Una "cantidad eficaz" preferida se determina como una cantidad que puede tratar o eliminar los signos y síntomas de la psoriasis moderada a grave en el paciente, en comparación con el paciente cuando no recibe tratamiento. Para determinar una cantidad o dosis eficaz de un compuesto de fórmula I y/o II, se tienen en cuenta una serie de factores, entre los que se incluyen el compuesto que se va a administrar y su formulación concreta; el tamaño, la edad y el estado de salud general del paciente; el grado de afectación o la gravedad del trastorno; la respuesta de cada paciente; el modo de administración; y otras circunstancias pertinentes.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" o "una sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a la sal o sales relativamente no tóxicas, inorgánicas y orgánicas del compuesto de la presente invención. El experto en la materia 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 ácidos farmacéuticamente aceptables. Tales sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y la metodología habitual para prepararlas son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, *et al.*, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE (VCH/Wiley-VCH, 2008); S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 66, n.º 1, enero 1977.

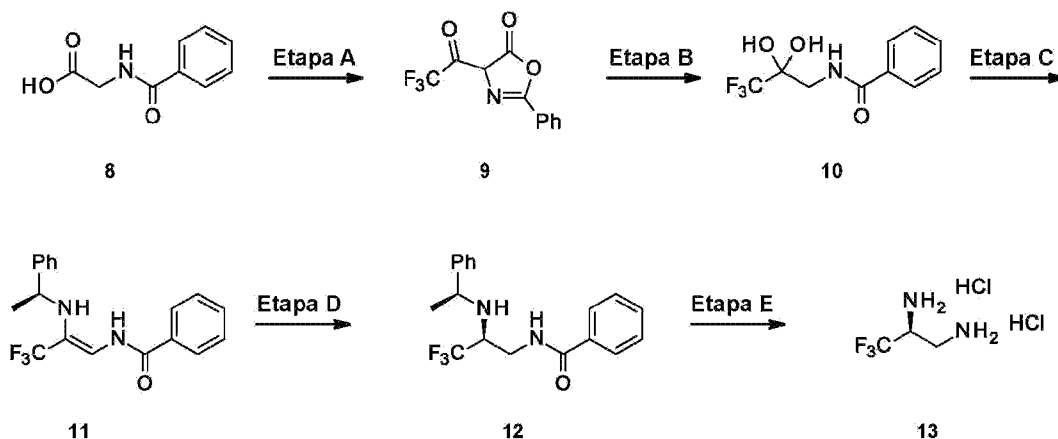
Algunas abreviaturas se definen como sigue: "CDI" se refiere a 1,1'-carbonildiimidazol; "DAST" se refiere a trifluoruro de dietilaminoazufre; "DBU" se refiere a 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; "DCC" se refiere a 1,3-diclorohexilcarbodiimida; "DCE" se refiere a dicloroetano; "DCM" se refiere a diclorometano; "DIC" se refiere a 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" es hexafluorofosfato de (dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metaniminio; "HBTU" es hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)-N,N-dimetilmetaniminio; "HEPES" se refiere a ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetasulfónico; "HOAt" se refiere a 1-hidroxi-7-azobenzotriazol; "HOBt" se refiere a hidrato de 1-hidroxilbenzotriazol; "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(dibencilidenacetona)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 (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio); "PyBrOP": hexafluorofosfato de bromo(tripirrolidinil)fosfonio; "Rh-COD-[(S)-MaxPhos]-BF₄" se refiere a tetrafluoroborato de [((R)-terc-butilmetilfosfino)(di-terc-butilfosfino)amina](1,5-ciclooctadien)rodio(I); "SCX" se refiere a intercambio catiónico fuerte; "SFC" se refiere a cromatografía de fluidos supercríticos; "TEA" se refiere a trietilamina; "TFA" se refiere a ácido trifluoroacético; "THF" se refiere a tetrahidrofurano; "Xantphos" se refiere a 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno.

La unidad psi que no pertenece al SI se utiliza en lo sucesivo en algunos de los ejemplos detallados de preparación. Se puede convertir a la unidad Pa del SI de la siguiente manera: 1 psi = 6,894757 kPa.



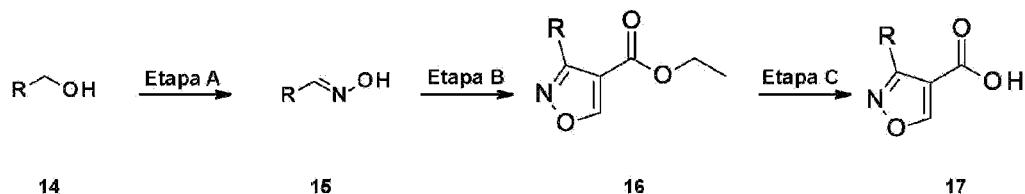
En el esquema 1, etapa A, puede realizarse una reacción de Wittig-Horner en condiciones bien conocidas en la técnica entre el compuesto (1) y el compuesto (2) utilizando una base orgánica adecuada, tal como DBU, en un disolvente adecuado, tal como NMP, para obtener el compuesto (3). La etapa B representa la hidrólisis básica del éster del compuesto (3) con NaOH acuoso en un disolvente adecuado, tal como THF, a temperatura ambiente para obtener el compuesto (4). En la etapa C se muestra una hidrogenación asimétrica sobre el compuesto (4) utilizando un catalizador adecuado, tal como Rh-COD-[(S)-MaxPhos]-BF₄, en un disolvente adecuado, tal como MeOH, en una atmósfera de hidrógeno para obtener el compuesto (5). El acetato de *tert*-butilo se trata con un reactivo de organolitio adecuado, tal como LDA, en un disolvente, tal como THF, a -78 °C y se añade al compuesto activado por CDI (5) también a -78 °C en THF para formar el compuesto (6) tal como se representa en la etapa D. La etapa E muestra la bromación del compuesto (6) con un agente bromante adecuado, tal como NBS, usando una base orgánica adecuada, tal como 2,6-dimetilpiridina, en un disolvente adecuado, tal como MeOH. Tras la bromación, se lleva a cabo la descarboxilación utilizando un ácido adecuado, tal como TFA, en un disolvente, tal como tolueno, para obtener el compuesto (7).

Esquema 2



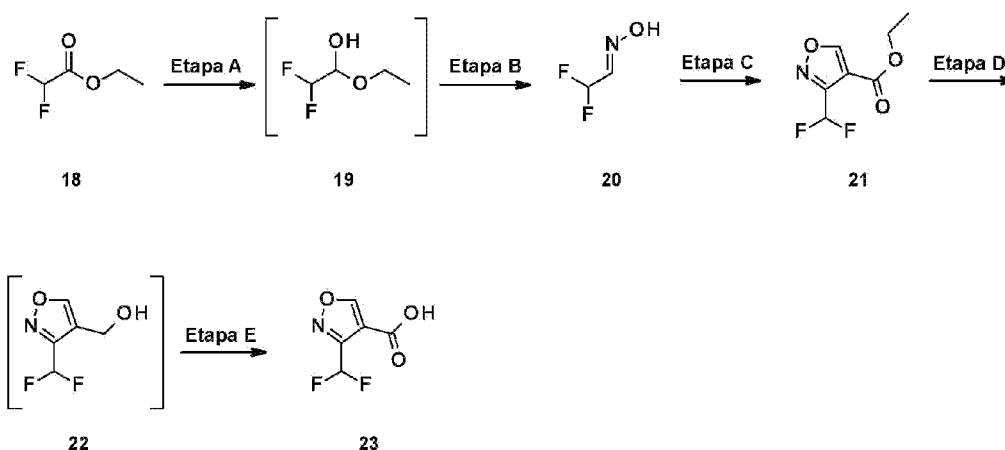
El esquema 2, etapa A, representa una reacción de Dakin-West bien conocida en la técnica realizada sobre el compuesto (8) para formar el compuesto (9) mediante el uso de anhídrido trifluoroacético en un disolvente adecuado, tal como acetona, a aproximadamente 0 °C. La etapa B representa la hidrólisis del compuesto (9) con agua a temperatura ambiente para obtener 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) tal como se muestra en la etapa C. En la etapa D, puede realizarse una hidrogenación asimétrica sobre el compuesto (11) utilizando un catalizador apropiado, tal como Rh-COD-[(S)-MaxPhos]-BF₄, en un disolvente adecuado, tal como alcohol *t*-amílico, en una atmósfera de hidrógeno para obtener el compuesto (12). En la etapa E se representa la desprotección del compuesto (12) con HCl en un sistema de disolventes adecuado, tal como dioxano y agua, a 95 °C para obtener el compuesto (13).

Esquema 3



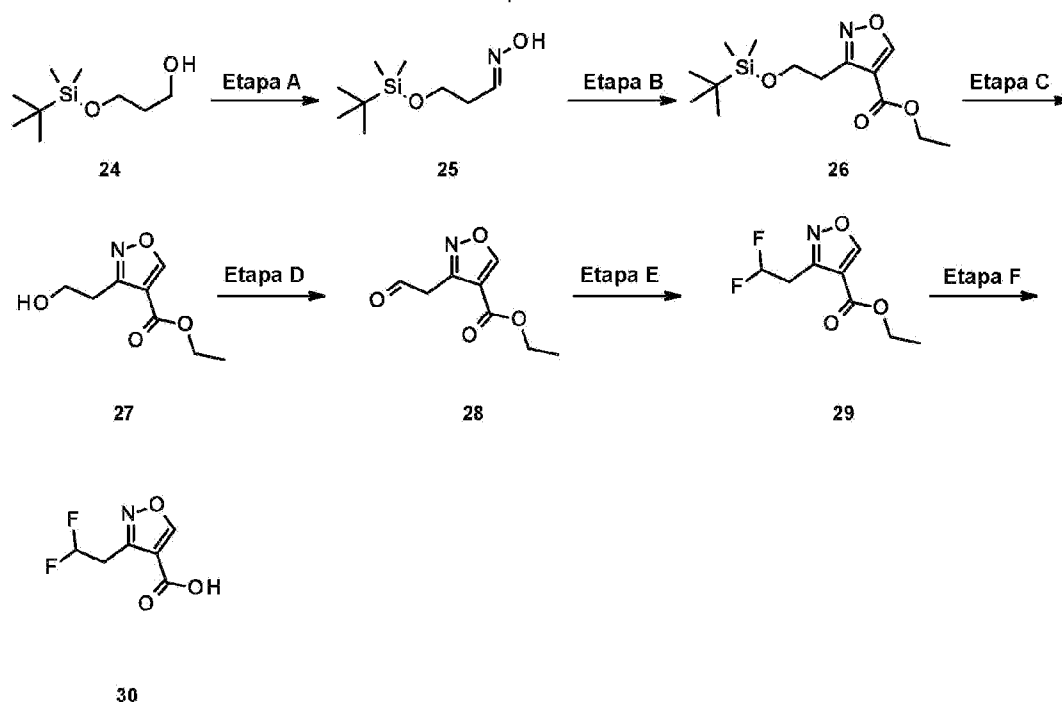
El esquema 3, etapa A, representa la oxidación y la formación de la oxima del compuesto (14) mediante condiciones bien establecidas en la técnica utilizando un agente oxidante adecuado, tal como peryodinato de Dess-Martin o PCC, en un disolvente, tal como DCM, para obtener el aldehído intermedio que se hace reaccionar a continuación con clorhidrato de hidroxilamina en un sistema de base/disolvente adecuado, tal como bicarbonato de sodio y DCM o bicarbonato de potasio en agua y MeOH, para obtener el compuesto (15). La etapa B muestra una transformación de un único reactor en la que el compuesto (15) puede tratarse primero con un agente halogenante adecuado, tal como NBS o NCS, en un disolvente adecuado, tal como DCM o cloroformo, para obtener un intermedio halogenado, que puede tratarse a continuación con (E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoato de etilo utilizando una base orgánica adecuada, tal como TEA, en un disolvente adecuado, tal como DCM o cloroformo, para obtener el compuesto ciclado (16). La etapa C representa la hidrólisis básica del éster del compuesto (16) con una base adecuada, tal como NaOH acuoso, en una combinación adecuada de disolventes, tal como THF, MeOH y agua, para obtener el compuesto (17).

Esquema 4



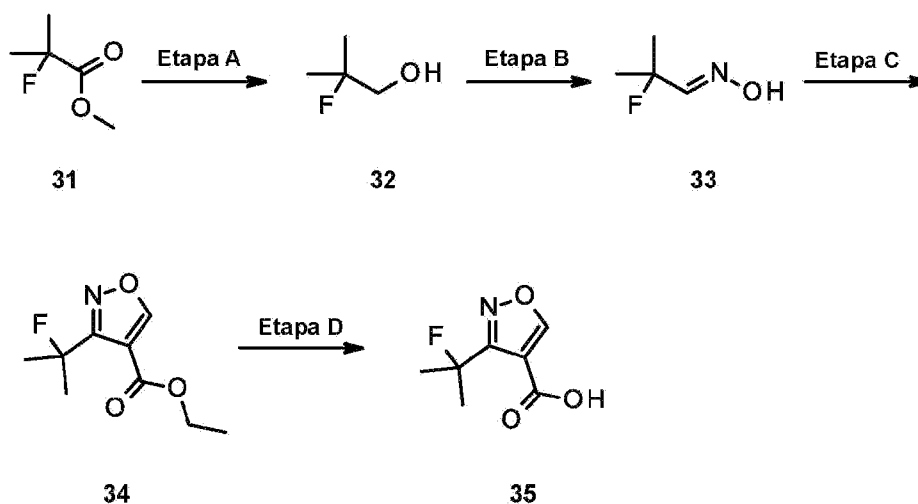
El esquema 4, etapa A, representa la reducción parcial del compuesto (18) con un agente reductor adecuado, tal como hidruro de litio y aluminio, en un disolvente, tal como éter dietílico, a -78°C para obtener el compuesto (19). En la etapa B, el compuesto (19) puede añadirse a clorhidrato de hidroxilamina y a una base adecuada, tal como bicarbonato de sodio, en un disolvente, tal como agua, a aproximadamente 0°C para formar una oxima, el compuesto (20). La transformación del compuesto (20) en compuesto (21) en la etapa C es fundamentalmente análoga a la del esquema 3, etapa B. Un experto en la materia reconocerá la reducción del compuesto (21) en la etapa D utilizando un agente reductor adecuado, tal como hidruro de diisobutilaluminio, en un disolvente, tal como éter dietílico, a una temperatura de aproximadamente 0°C para obtener el compuesto (22). La etapa E muestra la oxidación del compuesto (22) utilizando un agente oxidante adecuado, tal como trióxido de cromo, con ácido sulfúrico y agua en un disolvente adecuado, tal como acetona, a temperaturas desde 0°C hasta la temperatura ambiente, para obtener el compuesto (23).

Esquema 5



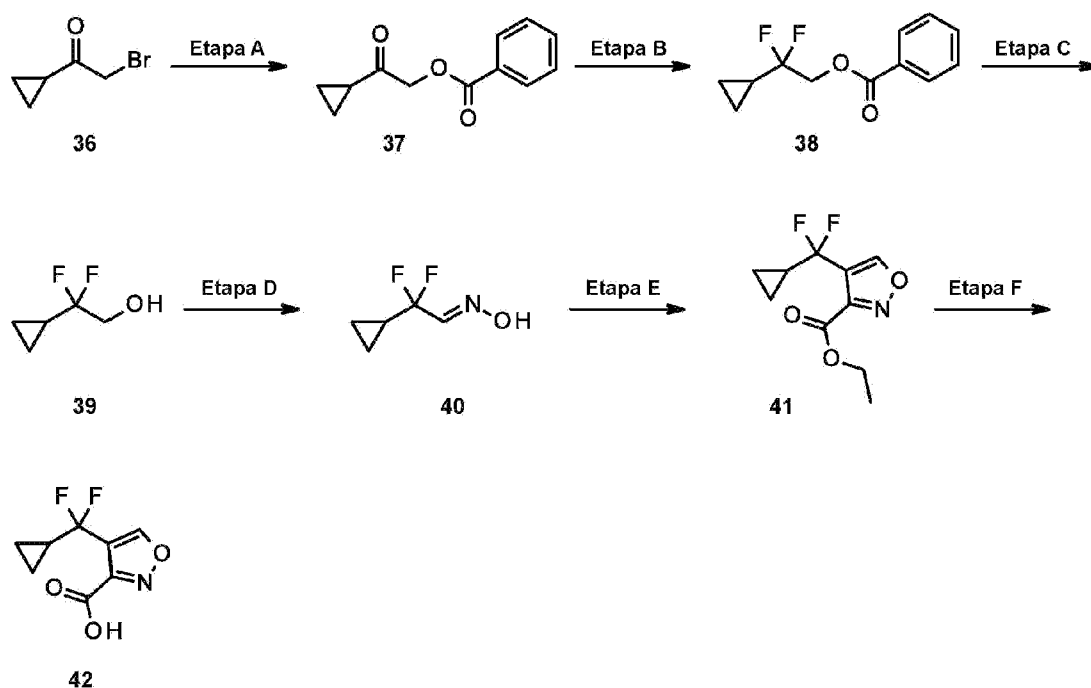
El esquema 5, etapa A, muestra la transformación del compuesto (24) en el compuesto (25) en la etapa A que es fundamentalmente análoga a la del esquema 3, etapa A. La transformación del compuesto (25) en el compuesto (26) en la etapa B es fundamentalmente análoga a la del esquema 3, etapa B. Un experto en la materia 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, 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 obtener el compuesto (28). La fluoración del compuesto (28) se representa en la etapa E y puede realizarse utilizando un disolvente orgánico adecuado, tal como DCM, con un agente de fluoración adecuado, tal como DAST, a aproximadamente -25 °C para obtener el compuesto (29). La transformación del compuesto (29) en el compuesto (30) en la etapa F es fundamentalmente análoga a la del esquema 3, etapa C.

Esquema 6



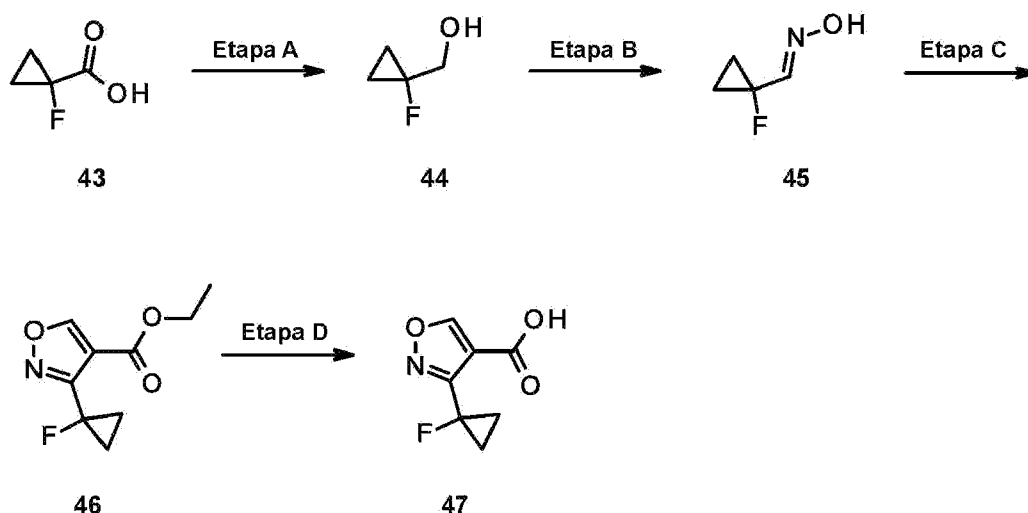
El esquema 6, etapa A, representa la reducción del compuesto (31) con un agente reductor adecuado, tal como hidruro de litio y aluminio, en un disolvente, tal como éter dietílico, a 0 °C para obtener el compuesto (32). La transformación del compuesto (32) en el compuesto (33) en la etapa B es fundamentalmente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

Esquema 7



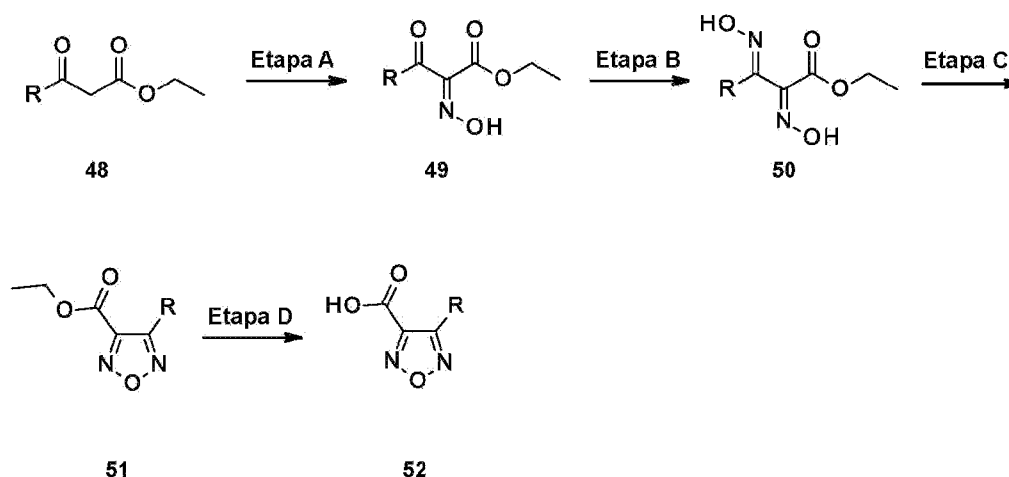
En el esquema 7, etapa A, el compuesto (36) se usa para alquilar el ácido benzoico usando una base adecuada, tal como carbonato de potasio, en un disolvente adecuado, tal como DMF, para obtener el compuesto (37). La fluoración del compuesto (37) para obtener el compuesto (38) puede realizarse con un agente fluorante, 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 obtener el compuesto (39). La transformación del compuesto (39) en el compuesto (40) en la etapa D es fundamentalmente análoga a la del esquema 3, etapa A. La transformación del compuesto (40) en el compuesto (41) en la etapa E es fundamentalmente análoga a la del esquema 3, etapa B. La transformación del compuesto (41) en el compuesto (42) en la etapa F es fundamentalmente análoga a la del esquema 3, etapa C.

Esquema 8



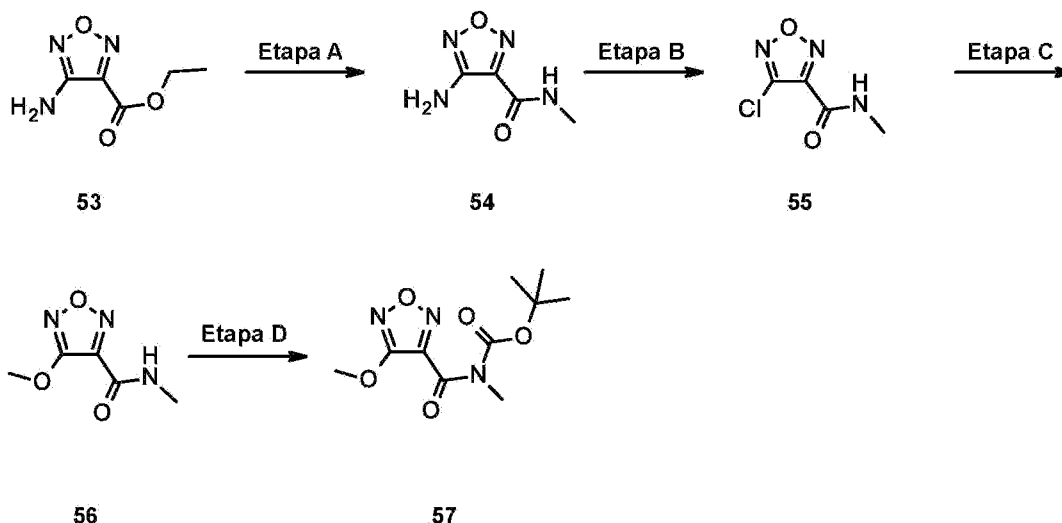
El esquema 8, etapa A, representa la reducción del compuesto (43) con un agente reductor adecuado, tal como hidruro de litio y aluminio, en un disolvente, tal como éter dietílico, a 0 °C para obtener el compuesto (44). La transformación del compuesto (44) en compuesto (45) en la etapa B es fundamentalmente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

Esquema 9



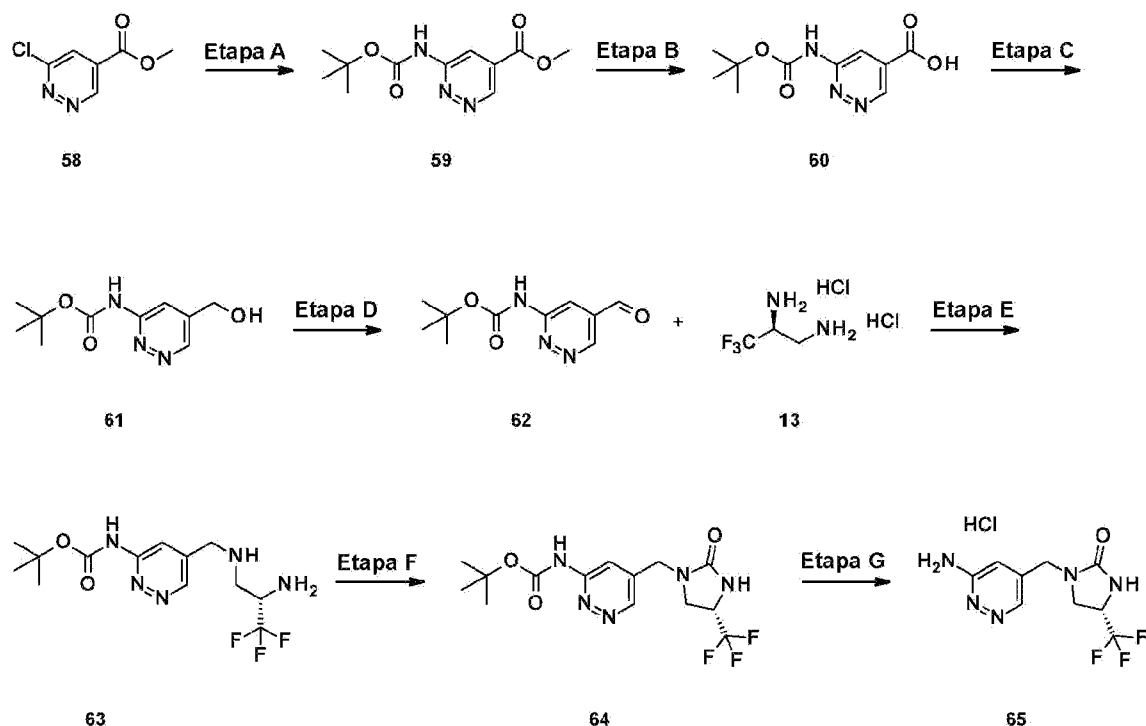
El esquema 9, etapa A, representa la reacción del compuesto (48) con nitrato de sodio acuoso en un disolvente adecuado, tal como ácido acético, para obtener el compuesto (49). La etapa B muestra la reacción del compuesto (49) y clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente adecuado, tal como EtOH, con el uso de una base adecuada, tal como acetato de sodio, o una solución ácida adecuada, tal como HCl en dioxano, a temperaturas de aproximadamente 50-80 °C para obtener el compuesto (50). La ciclación del compuesto (50) al compuesto (51) puede realizarse con CDI en un disolvente adecuado, tal como THF, tal 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 de disolventes adecuado, tal como THF y agua, para obtener el compuesto (52) como se representa en la etapa D. Como alternativa, la hidrólisis del compuesto (51) al compuesto (52) puede realizarse utilizando HCl acuoso a aproximadamente 100 °C en un sistema de disolventes adecuado, tal como dioxano y agua.

Esquema 10



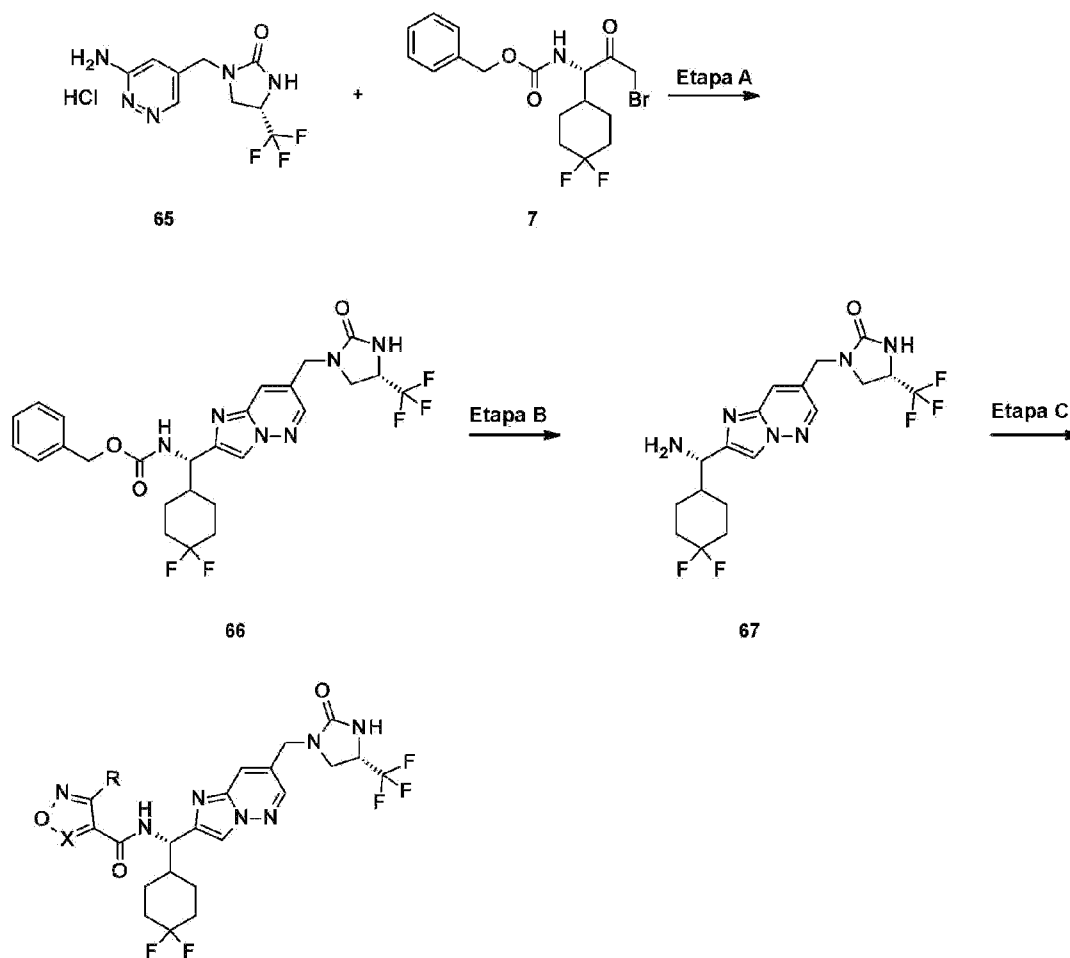
El esquema 10, etapa A, representa la formación de amida con el compuesto (53) y una solución de amina adecuada, tal como metilamina en EtOH, calentada a reflujo para obtener el compuesto (54). La adición de nitrito de sodio a una solución del compuesto (54) y a una solución de cloruro de litio en HCl en un sistema de disolventes adecuado, tal como acetonitrilo y ácido acético, permitirá la conversión del grupo amino en el cloruro que se encuentra en el compuesto (55), tal como se muestra en la etapa B. La etapa C representa el desplazamiento del cloro del compuesto (55) con metóxido de sodio en un disolvente adecuado, tal como MeOH, para obtener el compuesto (56). Un experto en la materia 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 obtener el compuesto (57) como se muestra en la etapa D.

Esquema 11



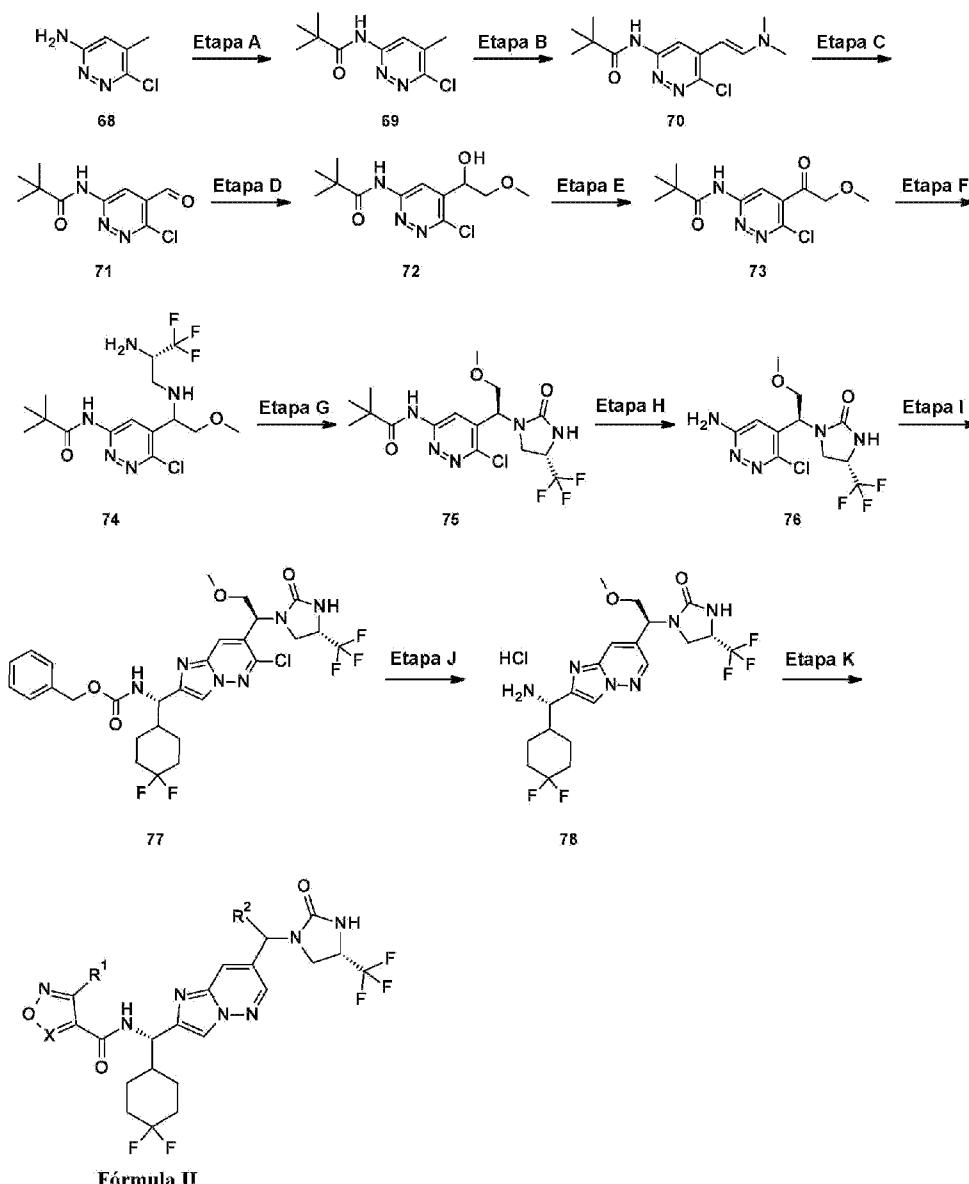
En el esquema 11, etapa A, puede realizarse un acoplamiento de Buchwald en condiciones bien conocidas en la técnica sobre el compuesto (58) con una amina, tal como carbamato de *t*-butilo, utilizando una combinación adecuada de catalizador y ligando, tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y DTBPF, y una 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 del compuesto (59) con NaOH acuoso en un disolvente adecuado, tal como THF, a temperatura ambiente para obtener el compuesto (60). Un experto en la materia reconocerá 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 utilizando condiciones bien establecidas en la técnica usando un agente oxidante adecuado, tal como peryodinano de Dess-Martin, en un disolvente, tal como DCM, para obtener el compuesto (62) como se muestra en la etapa D. Puede realizarse una aminación reductora en condiciones bien conocidas en la técnica entre el compuesto (62) y el compuesto (13), en la que en primer lugar se forma la imina en un disolvente adecuado, tal como DCM, utilizando una base orgánica, tal como TEA con calentamiento a 40 °C. La imina resultante se reduce para obtener 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 muestra en la etapa E. Puede usarse CDI en un disolvente adecuado, tal como THF, para ciclar el compuesto (63) y obtener el compuesto (64) como se representa en la etapa F. En la etapa G, el compuesto (64) puede desprotegerse en condiciones ácidas bien conocidas en la técnica, tal como usando HCl 4 M en 1,4-dioxano en un disolvente, tal como metanol, a 50 °C para obtener el compuesto (65).

Esquema 12

**Fórmula I**

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 posterior ciclación al compuesto (66) utilizando trimetilborato y una base orgánica adecuada, tal como DIEA, en un disolvente adecuado, tal como THF calentado hasta 80 °C, en un recipiente sellado. La etapa B muestra la desprotección del compuesto (66) mediante condiciones de hidrogenación bien conocidas en la técnica utilizando un catalizador, tal como Pd al 10 %/C, en un disolvente adecuado, tal como EtOH, en una atmósfera de hidrógeno para obtener el compuesto (67). En la etapa C, puede realizarse 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 obtener compuestos de fórmula I. Un experto en la materia reconocerá que existen varios procedimientos apropiados para la formación de amidas resultantes 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, tal 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. También pueden utilizarse aditivos de acoplamiento de amida, tales como HOBt y HOAt, para potenciar la reacción. Además, podrían utilizarse sales de uronio o fosfonio de aniones no nucleófilos, tales como HBTU, PyBOP y PyBrOP, en lugar de los reactivos de acoplamiento más tradicionales. Puede utilizarse un aditivo tal como DMAP para potenciar la reacción. Como alternativa, el compuesto (67) podría acilarse utilizando el cloruro de ácido apropiado en presencia de una base, tal como TEA o piridina, para obtener compuestos de fórmula I. Los compuestos de 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

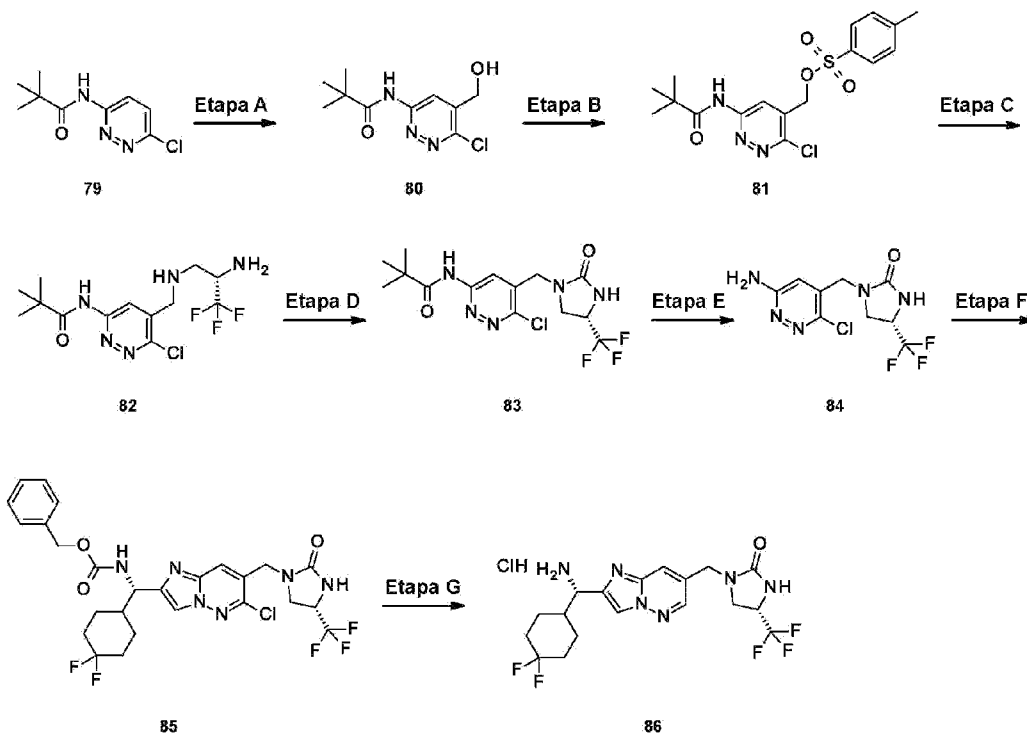


Fórmula II

El esquema 13, etapa A, representa la acilación del compuesto (68) con cloruro de pivalóilo usando una base adecuada, tal como piridina, en un disolvente adecuado, tal como 1-metil-2-pirrolidinona, para obtener el compuesto (69). La etapa B muestra la reacción del compuesto (69) con 1,1-dietoxi-N,N-dimetilmetanamina en un disolvente adecuado, tal como DMF, a 120 °C para obtener el compuesto de enamina (70). En la etapa C, se representa la conversión de una enamina en un aldehído mediante el tratamiento del compuesto (70) con peryodato de sodio en un sistema de disolventes adecuado, tal como THF y agua, para obtener el compuesto (71). Un experto en la materia reconocerá la adición de un reactivo de Grignard adecuado al compuesto (71) para obtener el compuesto (72) como se muestra en la etapa D. La transformación del compuesto (72) en el compuesto (73) en la etapa E es fundamentalmente análoga a la del esquema 11, etapa D. La transformación del compuesto (73) en el compuesto (74) en la etapa F es fundamentalmente análoga a la del esquema 11, etapa E. La transformación del compuesto (74) en el compuesto (75) en la etapa G es fundamentalmente 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 obtener el compuesto (76). La etapa I representa la alquilación del compuesto (76) con el compuesto (13) y la posterior ciclación utilizando una base adecuada, tal como bicarbonato de sodio, en un disolvente adecuado, tal como THF, a 70 °C para obtener el compuesto (77). La desprotección del compuesto (77) al compuesto (78) en la etapa J es fundamentalmente análoga a la del esquema 12, etapa B, en el que la etapa J muestra también la pérdida del cloro del anillo en esas condiciones. La transformación representada en la etapa K puede realizarse mediante 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 obtener compuestos de fórmula II. Como alternativa, los compuestos de 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

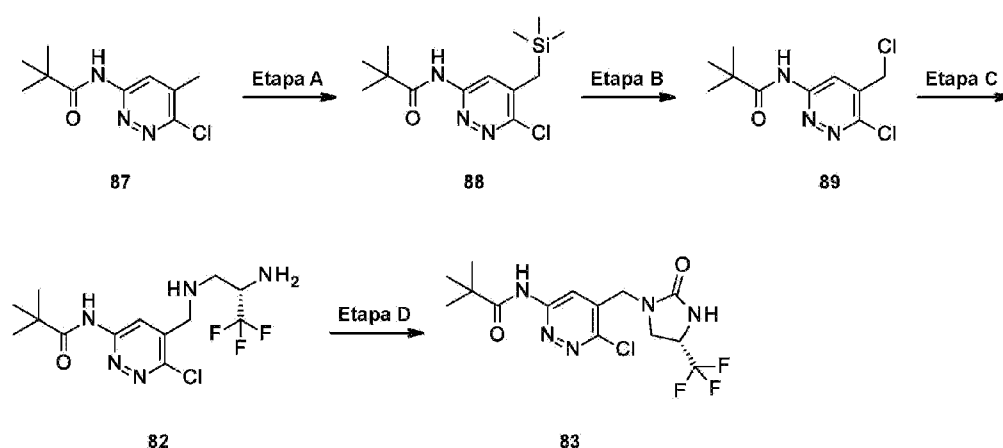
calentamiento a 70 °C. Un experto en la materia reconocerá que hay varios procedimientos apropiados para la formación de amidas resultantes de la reacción de un ácido carboxílico y una amina como se describe en el esquema 12, etapa C.

Esquema 14



El esquema 14, etapa A, representa una hidroximetilación de Minisci del compuesto (79) usando metanol y persulfato de amonio para obtener 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 obtener el compuesto (81). La etapa C representa el desplazamiento del tosilo en el compuesto (81) con (2S)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diamina usando una base apropiada, tal como K_3PO_4 , en un disolvente apropiado, tal como DMSO, para obtener el compuesto (82). La ciclación del compuesto (82) con CDI en un disolvente, tal como DMSO, para obtener el compuesto (83) se representa en la etapa D. Un experto en la materia reconocerá la desprotección ácida del compuesto (83) mostrada en la etapa E con un ácido apropiado, tal como HCl concentrado, en un disolvente, tal como MeOH, para obtener el compuesto (84). La transformación del compuesto (84) en el compuesto (85) en la etapa F es fundamentalmente análoga a la del esquema 13, etapa I. La transformación del compuesto (85) en el compuesto (86) en la etapa G es fundamentalmente análoga a la del esquema 13, etapa J.

Esquema 15

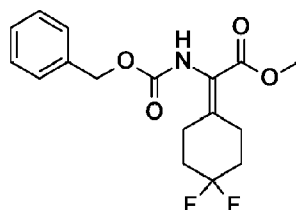


El esquema 15, etapa A, representa la trimetilsililación del compuesto (87) usando una base apropiada, tal como n-butil-litio, en un sistema de disolventes apropiado, tal como THF y hexano, seguido de la adición de clortrimetilsilano

para obtener 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 obtener el compuesto (89). La etapa C representa el desplazamiento del alquilcloro en el compuesto (89) con (2S)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diamina usando yoduro de sodio y una base apropiada, tal como DIEA, en un disolvente apropiado, tal como acetonitrilo, para obtener el compuesto (82). La transformación del compuesto (82) en el compuesto (83) en la etapa D es fundamentalmente análoga a la del esquema 11, etapa F.

Preparación 1

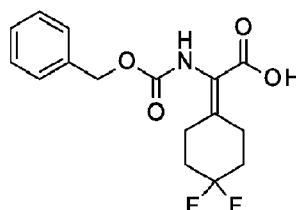
Metil-2-(benciloxycarbonilamino)-2-(4,4-difluorociclohexiliden)acetato



Esquema 1, etapa A: La siguiente reacción se repite cinco veces: Se añade 2-(benciloxycarbonilamino)-2-dimetoxifosforilacetato de metilo (882 g, 2,66 mol) a un matraz que contiene NMP (1,7 l) a 15 °C. Se añade gota a gota DBU (367 g, 2,41 mol) con agitación mientras se mantiene la temperatura cerca de 15 °C y después se mantiene a la misma temperatura durante 30 minutos. Se disuelve 4,4-difluorociclohexanona (340 g, 2,53 mmol) en NMP (680 ml) y se añade la disolución de enolato en un chorro espeso, mientras se mantiene la temperatura por debajo de 20 °C. La disolución se agita a 10-20 °C durante 12 horas. Se reúnen las mezclas de reacción brutas de las cinco reacciones, se añaden a agua (18 l) a 10-15 °C y se filtran al vacío. La torta de filtración se lava con éter de petróleo (15 l) y se seca para obtener un sólido blanco. El sólido se disuelve en 1,4-dioxano (8 l) a 15-20 °C y se añade agua (8 l). La suspensión resultante se filtra, se lava con éter de petróleo (15 l) y se seca al aire para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,90 kg, 90 %). ES/MS (m/z): 340 (M+H).

Preparación 2

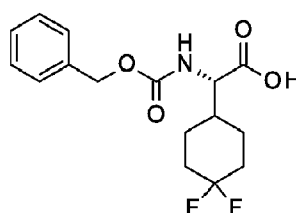
Ácido 2-(benciloxycarbonilamino)-2-(4,4-difluorociclohexiliden)acético



Esquema 1, etapa B: El siguiente procedimiento se repite cinco veces: Se añade 2-(benciloxycarbonilamino)-2-(4,4-difluorociclohexiliden)acetato de metilo (500 g, 1,47 mol) a un matraz que contiene THF (1,5 l) a 15 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agita hasta la disolución. Se añade gota a gota NaOH acuoso 1,5 M (1,47 l) manteniendo la mezcla de reacción por debajo de 18 °C. Tras la adición completa, la mezcla de reacción se calienta hasta 25 °C con agitación durante 12 horas. Las cinco mezclas brutas de reacción se reúnen y se concentran al vacío para eliminar la mayor parte del THF. La solución resultante se lava con MTBE (1 x 5 l, 1 x 2,5 l). La fase acuosa se ajusta a pH aproximadamente 1 con H₂SO₄ 5 N y se agita a 15 °C durante 10 minutos. La mezcla resultante se extrae con EtOAc (1 x 5 l, 1 x 3 l, 1 x 2 l). Los extractos orgánicos reunidos 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 obtener un sólido blanco. El sólido se suspende en éter de petróleo (8 l), se filtra y se seca al aire para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,0 kg, 84 %). RMN de ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ 95,67.

Preparación 3

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

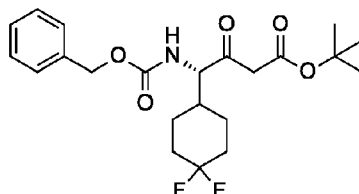


Esquema 1, etapa C: El siguiente procedimiento se repite dos veces: Se añade ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(4,4-difluorociclohexiliden)acético (350 g, 1,08 mol) a un autoclave de 5 l que contiene MeOH (1,4 l) a 15-20 °C y se satura la solución con nitrógeno durante 1 hora. En una cabina estanca con guantes, se añade Rh-COD-[(S)-MaxPhos]-BF₄ (6,8 g, 10,76 mmol) a la mezcla de reacción, que se purga con hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agita a 30 °C en una atmósfera de hidrógeno (689,48 kPa; 100 psi) durante 22 horas. Las mezclas de reacción brutas se reúnen y se concentran al vacío para obtener un sólido amarillo. El sólido se suspende en agua (6 l) y se añade NaOH 2 N gota a gota hasta que el pH alcance aproximadamente 13 y la mezcla sea homogénea. La solución se lava con MTBE (1 × 3 l, 1 × 2 l). Se ajusta el pH de la solución acuosa a aproximadamente 1 con HCl 5 N y se agita durante 10 minutos a 15 °C. Se extrae la solución con EtOAc (1 × 4 l, 1 × 3 l, 1 × 2 l). Los extractos orgánicos se reúnen 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 para obtener el compuesto del título contaminado con rodio en forma de un sólido blanco (630 g, 90 %). Este material semipuro se reúne con más compuesto procedente de distintas ejecuciones de la misma reacción para purificarlo aún más.

El siguiente procedimiento se repite cuatro veces: Se añade ácido (2S)-2-(benciloxicarbonilamino)-2-(4,4-difluorociclohexil)acético (266 g, 813 mmol) a EtOAc (2,66 l) y, a continuación, se añade sílice de polisulfuro de propilo con múltiples ramificaciones de alquilo y polimercapital (62,5 g) a 15-20 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calienta hasta 25 °C durante 15 horas en una atmósfera de nitrógeno. Las reacciones se reúnen, se filtran a través de tierra de diatomeas y se concentran al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1040 g, 97 %, 98 % ee) contaminado con 871 ppm de rodio. ES/MS (m/z): 350 (M+Na). Procedimiento de SFC quiral para la determinación de ee: Chiralpak AD-3, 3 µM, 0,46 cm DI × 15 cm l, fase móvil A = CO₂, fase móvil B = 2-propanol, gradiente de elución B del 10-40 % B en A durante 6 minutos a 2,5 ml/min, 220 nm de longitud de onda de detección. El enantiómero principal eluye a 2,59 min, el enantiómero secundario eluye a 2,97 min: 98 % ee. La cuantificación del rodio se realiza por 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.

Preparación 4

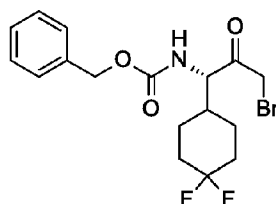
(4S)-4-(Benciloxicarbonilamino)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-oxobutanoato de *tert*-butilo



Esquema 1, etapa D: A un matraz de fondo redondo en una atmósfera de nitrógeno se añade ácido (2S)-2-(benciloxicarbonilamino)-2-(4,4-difluorociclohexil)acético (15 g, 48 mmol), THF (400 ml) y CDI (7,8 g, 48 mmol). La disolución se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después se enfría hasta -78 °C. En otro matraz de fondo redondo y en una atmósfera de nitrógeno se añade THF (150 ml) y DIEA (29 ml, 206 mmol). La disolución se enfría hasta 0 °C y se añade gota a gota una disolución de *n*-butil-litio 2,5 M en hexanos (82 ml, 210 mmol). Tras 10 minutos, la solución se enfría hasta -78 °C y se añade gota a gota acetato de *tert*-butilo (27,8 ml, 206 mmol). Transcurrida una hora más, se añade la solución de enolato a través de una cánula a la solución anterior. Después de 1 hora, la reacción se inactiva a -78 °C con 300 ml de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se retira la reacción del baño frío, se diluye con 1 l de agua y se reduce el volumen de disolvente en 300-400 ml a presión reducida. La mezcla se extrae con EtOAc (3 × 100 ml). Las capas orgánicas se reúnen y se lavan con HCl 1 N (2 × 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 en columna rápida, eluyendo con hexano y EtOAc para obtener el compuesto del título (19,5 g, 95 %). ES/MS (m/z): 424 (M-H).

Preparación 5

N-[(1S)-3-Bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil]carbamato de bencilo

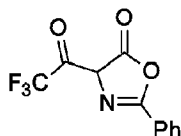


Esquema 1, etapa E: A una disolución de (4S)-4-(benciloxicarbonilamino)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-oxobutanoato de *tert*-butilo (19,5 g, 45,8 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (0,4 ml, 3,44 mmol) en MeOH (80 ml) se le añade NBS (8,0 g, 44,5 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2,5 horas y se almacena a -20 °C durante 24 horas

más. La reacción se diluye con EtOAc (600 ml) y 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 obtener el bromuro intermedio bruto, que se disuelve en tolueno (230 ml). Se añade TFA (25 ml) a la disolución, que se calienta hasta 80 °C. Tras 2 horas a 80 °C, se retira el calor y se elimina el disolvente al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice eluyendo con tolueno y EtOAc para obtener el compuesto del título (10,3 g, 56 %). ES/MS m/z (⁷⁹Br/⁸¹Br) 404/406 [M+H]⁺, [α]_D²⁰ = +22,5 ° (C = 1,0, CH₂Cl₂).

Preparación 6

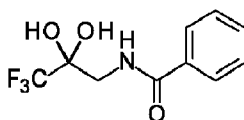
2-Fenil-4-(2,2,2-trifluoroacetil)-4H-oxazol-5-ona



Esquema 2, etapa A: Se añaden ácido 2-benzamidoacético (200 g, 1,116 mol) y acetona (1 l) a un reactor con camisa de 4 l para obtener una suspensión. Se enfría el reactor hasta 3 °C y se añade anhídrido trifluoroacético (500 ml, 3,56 mol) gota a gota durante los primeros 25 ml y después como una corriente lenta, asegurándose de que la temperatura de reacción nunca supera los 5 °C. La mezcla de reacción se agita toda la noche a 0 °C durante 23 horas. La reacción se inactiva hasta 0 °C mediante la adición lenta de agua (2 l), añadiendo los primeros 150 ml en 30 minutos y el resto en 40 minutos más. La mezcla se agita durante 10 minutos, se filtra, se enjuaga con agua (1 l) y se introduce en una prensa de nitrógeno durante 20 horas para obtener el compuesto del título en forma de un sólido morado (287 g, 88 %). ES/MS (m/z): 258 (M+H).

Preparación 7

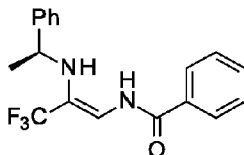
N-(3,3,3-Trifluoro-2,2-dihidroxipropil)benzamida



Esquema 2, etapa B: Se añade 2-fenil-4-(2,2,2-trifluoroacetil)-4H-oxazol-5-ona (252 g, 980 mmol) a un matraz de 4 l equipado con un agitador suspendido y se mezcla con THF (1,6 l). Se añade agua a lo largo de 15 minutos, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 28 °C, y, a continuación, se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añade agua (0,5 l) y se ajusta el pH a 7,5 con NaOH 5 N. Se añaden MTBE (500 ml), una 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 empiezan a precipitar. Se añaden heptanos (0,8 l) y se concentra al vacío hasta que queden 500 ml de solución. El sólido resultante se filtra, se enjuaga con heptanos (300 ml) y se introduce en una prensa de nitrógeno durante 1 hora para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amarillo anaranjado (203,7 g, 83 %). ES/MS (m/z): 250 (M+H).

Preparación 8

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

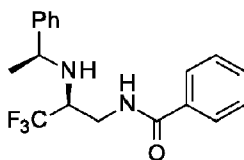


Esquema 2, etapa C: Se añade N-(3,3,3-trifluoro-2,2-dihidroxipropil)benzamida (203 g, 814,6 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a un matraz de 4 l con agitación en la parte superior y equipado con un condensador Dean-Stark. Se añade tolueno (2 l) para crear una suspensión y luego se añade (1S)-1-feniletanamina (120 ml, 930 mmol). La mezcla de reacción se calienta hasta 105 °C con agitación durante 7,5 horas y luego se enfría hasta 22 °C durante 16 horas. Transcurrido 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 obtener el producto bruto (204 g) que se disuelve en EtOH (1 l), seguido de la adición gota a gota de agua (410 ml) hasta que la solución se enturbia. Se añaden cristales de siembra (200 mg) seguidos de adición gota a gota de agua (290 ml). Esta solución turbia se enfría hasta 10 °C, se añade agua (50 ml) gota a gota y, a continuación, la solución se enfría hasta 5 °C durante 10 minutos para cristalizar aún más el producto. El sólido resultante se filtra y se enjuaga con EtOH

al 10 % en agua (500 ml) y luego con agua (50 ml). El sólido se seca durante la noche en una prensa de nitrógeno para obtener el compuesto del título en forma de un sólido naranja (172 g, 63 %). ES/MS (m/z): 335 (M+H).

Preparación 9

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



5

Esquema 2, etapa D: El siguiente procedimiento se repite cuatro veces: Se añaden 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) a un autoclave de 600 ml con agitación en la parte superior en una cabina estanca con guantes. A continuación, el recipiente de reacción se cierra herméticamente y se retira de la cabina estanca. El recipiente se carga con hidrógeno (1034,21 kPa; 150 psi) y se purga tres veces antes de cargarlo con hidrógeno (1034,21 kPa; 150 psi) y agitarlo a 20-30 °C durante 20-31 horas. El recipiente se traslada a una cabina estanca con guantes, se purga y se añade más Rh-COD-[(R)-MaxPhos]-BF₄ (0-1000 mg, 0-1,78 mmol). El recipiente se cierra herméticamente, se retira de la cabina estanca, se carga con hidrógeno (1034,21 kPa; 150 psi) y se purga tres veces. El recipiente se carga de nuevo con hidrógeno (1034,21 kPa; 150 psi) y se agita a 30 °C durante 0-43 horas. Se purga el recipiente de reacción y se transfiere la reacción bruta a un matraz, enjuagando con MeOH (100 ml). Las mezclas de reacción brutas se reúnen y se concentran al vacío. El residuo resultante se purifica mediante gel de sílice eluyendo con EtOAc al 35 % en heptanos (6 l) para obtener el material semipuro (proporción 94,5:5,5 de diastereómeros por RMN de ¹H). El material se disuelve en heptanos (1,5 l), se calienta hasta 80 °C durante 20 minutos y, a continuación, se enfría hasta 22 °C durante una hora. Los sólidos resultantes se filtran para obtener 144 g de compuesto. El filtrado se reúne con las fracciones impuras de la columna que contienen producto y se concentra al vacío para obtener 25 g de producto bruto. Se reúnen todos los lotes de producto, se mezclan en heptano (1,5 l) y se calientan hasta 80 °C durante 2 horas. El calor se mantiene a 80 °C durante 30 minutos y luego se enfría hasta 25 °C lentamente durante 14 horas a 4 °C/hora. La suspensión resultante se filtra para obtener el compuesto del título (133 g, 77 %) como una proporción 98:2 de diastereómeros por RMN de ¹⁹F. ES/MS (m/z): 337 (M+H). RMN de ¹⁹F (DMSO-*d*₆) δ 73,1 (diastereómero principal), 73,6 (diastereómero secundario).

10

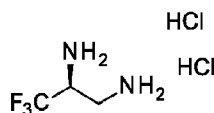
15

20

25

Preparación 10

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



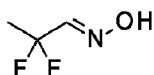
Esquema 2, etapa E: A un matraz de 2 l se añaden N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-[(1S)-1-feniletil]amino]propil]benzamida (110 g, 327 mmol), 1,4-dioxano (200 ml) y agua (500 ml). Se añade lentamente HCl concentrado (12 M, 250 ml) y la mezcla de reacción se calienta hasta 95 °C durante 72 horas. Transcurrido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

30

35

Preparación 11

Oxima de (1E)-2,2-difluoropropanal



40

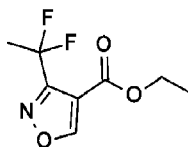
Esquema 3, etapa A: Se añade peryodinano de Dess-Martin (11,6 g, 27,3 mmol) a 2,2-difluoropropan-1-ol (2,5 g, 26,0 mmol) en DCM (130 ml) y se agita vigorosamente a 22 °C durante 30 minutos. Se añaden clorhidrato de hidroxilamina (5,42 g, 78,1 mmol) y bicarbonato de sodio (10,9 g, 130 mmol) y la mezcla de reacción se agita enérgicamente a 22 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se inactiva con una disolución de tiosulfato de sodio (12 g, 76 mmol) en agua (50 ml) y se agita enérgicamente durante 5 minutos. A continuación, se diluye la mezcla de reacción con éter dietílico (200 ml) y se lava con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 × 30 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado (30 ml). Las capas orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran al

45

vacío para obtener el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (3,30 g, 77 %). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,57 (s, 1H), 7,55 (t, 1H, $J = 4,1$ Hz), 1,82 (t, 3H, $J = 18,5$ Hz).

Preparación 12

3-(1,1-Difluoroetil)isoxazol-4-carboxilato de etilo



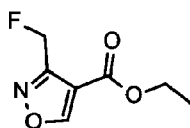
5

Esquema 3, etapa B: La oxima de (1E)-2,2-difluoropropanal (3,3 g, al 67 % en masa, 20,0 mmol) se disuelve en cloroformo (40 ml). La solución se enfría hasta 0 °C y se añade NBS (3,55 g, 20,0 mmol) y se deja que la solución se caliente hasta 22 °C durante 15 horas. A continuación, se añade (E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoato de etilo (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 después se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice eluyendo con hexanos y EtOAc para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,21 g, 45 %). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,99 (s, 1H), 4,38 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 2,17 (t, 3H, $J = 18,9$ Hz), 1,39 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

10

Preparación 13

15 3-(Fluorometil)isoxazol-4-carboxilato de etilo



20

Esquema 3, etapas A-B: Se añade peryodinano de Dess-Martin (11,0 g, 25,9 mmol) a una solución de 2-fluoroetanol (1,5 g, 23 mmol) en DCM (100 ml), y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo, se añaden bicarbonato de sodio (12,2 g, 145 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (4,7 g, 68 mmol), y la reacción se agita durante toda la noche. La solución resultante se filtra a través de tierra de diatomeas, enjuagando con aproximadamente 20 ml de DCM. La solución resultante se utiliza tal cual, suponiendo una conversión del 100 % al intermedio de oxima.

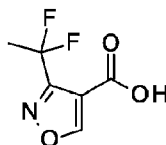
25

A la mezcla resultante se le añaden 4 gotas de piridina, seguidas de NCS (2,9 g, 22 mmol). La mezcla se agita durante 6 horas a temperatura ambiente y, a continuación, se calienta a 40 °C durante 75 minutos más. La mezcla de reacción se enfría de nuevo hasta la temperatura ambiente y se trata con 3-(dimetilamino)prop-2-enoato de etilo (5,0 ml, 34 mmol), seguido de una única porción de TEA (5,0 ml, 36 mmol). La mezcla resultante se agita durante 45 minutos, se concentra al vacío y se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice eluyendo con MTBE y hexanos para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro y volátil (694 mg, 17 % de rendimiento). RMN de ^1H (CDCl_3) 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).

30

Preparación 14

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



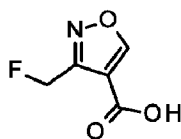
35

Esquema 3, etapa C: Se disuelve 3-(1,1-difluoroetil)isoxazol-4-carboxilato de etilo (1,00 g, 4,09 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (2 ml) y se enfría hasta 0 °C. Se añade NaOH 5 N acuoso (1,3 ml, 6,55 mmol) y la mezcla de reacción se agita 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 obtener un aceite incoloro. El aceite se suspende en agua (5 ml) y se somete a ultrasonidos para obtener un precipitado blanco espeso suspendido en agua. La suspensión resultante se congela y más tarde se liofiliza para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (427 mg, 59 %). ES/MS (m/z) = 176 (M-H).

40

Preparación 15

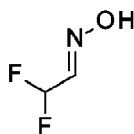
Ácido 3-(fluorometil)isoxazol-4-carboxílico



Esquema 3, etapa C: Se enfría en un baño de hielo una disolución de 3-(fluorometil)isoxazol-4-carboxilato de etilo (694 mg, 4,0 mmol) en MeOH (4 ml), THF (4 ml) y agua (3 ml). A continuación, se trata la mezcla con NaOH acuoso 5 M (0,96 ml, 4,8 mmol). Transcurridos 10 minutos, se deja la reacción en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, tras lo cual se acidifica añadiendo 1,2 ml de HCl acuoso 5 M. La mezcla se diluye con agua y se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavan con cloruro de sodio acuoso saturado, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran al vacío para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco (506 mg, 87 % de rendimiento). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 13,39 (s a, 1H), 9,62 (s, 1H), 5,60 (d, 2H, J = 46 Hz).

Preparación 16

Oxima de 2,2-difluoroacetaldehído

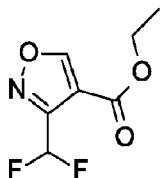


Esquema 4, etapas A y B: A un matraz de 1 l secado en estufa se le añade 2,2-difluoroacetato de etilo (25,4 ml, 242 mmol) y éter dietílico (40 ml), y la mezcla se enfría hasta -78°C . A la mezcla se le añade hidruro de aluminio y litio (disolución 1 M en THF, 61,0 ml, 61,0 mmol) gota a gota a través de un embudo de adición durante 25 minutos. El embudo de adición se lava de nuevo con éter dietílico (5 ml) y se añade 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 en agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se vierte la mezcla en una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (15 ml) en hielo picado (200 ml). Tras agitar durante 5 minutos, la mezcla se diluye con éter dietílico (150 ml), se vierte en un embudo de decantación y se separan las capas. La capa acuosa se extrae una vez más con éter dietílico (200 ml), y los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran al vacío para obtener el intermedio 1-etoxi-2,2-difluoroetanol en un volumen de 45 ml con rendimiento cuantitativo supuesto.

En otro matraz de fondo redondo de 500 ml se disuelven clorhidrato de 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 con rapidez se le añade la solución antes mencionada de 1-etoxi-2,2-difluoroetanol (242 mmol) en un chorro constante mediante jeringa. La mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y 50 minutos, tras lo cual la solución acuosa se extrae con éter dietílico (2×50 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato de magnesio y se filtran. A continuación, la mayoría de los compuestos volátiles se eliminan por destilación de trayecto corto a presión atmosférica para obtener el compuesto del título en forma de un líquido contaminado con THF y etanol (mezcla 12,5:1 de isómeros E/Z, 17,35 g, aproximado al 40 % en masa sobre los disolventes residuales, 30 %). RMN de ^1H (CDCl_3) Isómero principal δ 8,52 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 6,16 (dt, J = 54,1 Hz, 6,4 Hz, 1H). Isómero secundario δ 8,68 (s, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,75 (dt, J = 53,8 Hz, 5,3 Hz, 1H).

Preparación 17

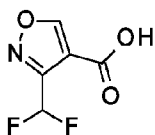
3-(Difluorometil)isoxazol-4-carboxilato de etilo



Esquema 4, etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de la oxima de 2,2-difluoroacetaldehído de manera fundamentalmente análoga al procedimiento de la preparación 12 (3,375 g, 32 %). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,01 (s, 1H), 7,08 (t, J = 52,7 Hz, 1H), 4,40 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Preparación 18

Ácido 3-(difluorometil)isoxazol-4-carboxílico

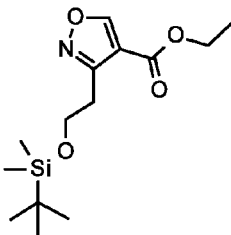


Esquema 4, etapas D y E: Una disolución de 3-(difluorometil)isoxazol-4-carboxilato de etilo (1,98 g, 10,4 mmol) en éter dietílico (50 ml) se enfría en un baño de agua helada. A la mezcla se le añade hidruro de diisobutilaluminio (disolución 1,0 M en hexano, 22,8 ml, 22,8 mmol). Después de 45 minutos, se añade más hidruro de diisobutilaluminio (solución 1,0 M en hexano, 1,0 ml, 1,0 mmol). La mezcla se agita 15 minutos más y se inactiva con HCl acuoso 1 M. La mezcla resultante se agita durante aproximadamente 15 minutos, se transfiere a un embudo de decantación y se extrae tres veces con éter dietílico. Las capas orgánicas reunidas 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 bruto resultante (10,4 mmol supuestos) se disuelve en acetona (18 ml) y se enfría en un baño de agua helada. A la disolución se le añade gota a gota una disolución 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). La solución resultante se agita rápidamente a temperatura ambiente durante 4 horas y 40 minutos. En ese momento, se añade agua y la mezcla se extrae tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavan dos veces con cloruro de sodio acuoso saturado, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran al vacío para obtener el compuesto del título suficientemente puro en forma de un sólido blanco de bajo punto de fusión (1,426 g, 83 %). RMN de ^1H ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 13,67 (s a, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,40 (t, J = 52,3 Hz, 1H).

Preparación 19

3-[2-[Terc-butil(dimetil)silil]oxietil]isoxazol-4-carboxilato de etilo

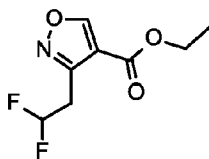


Esquema 5, etapas A y B: A una solución de 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropan-1-ol (5,0 g, 26,3 mmol) en DCM (130 ml) se le añade peryodinato de Dess-Martin (12,33 g, 28,2 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 35 minutos. A continuación, se añade a la reacción bicarbonato de sodio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

La oxima bruta resultante se disuelve en cloroformo (80 ml) y se añaden 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 hasta la temperatura ambiente. A la mezcla se le añade una disolución de 3-(dimetilamino)prop-2-enoato de etilo (4,6 g, 32 mmol) en cloroformo (4 ml), seguido de trietilamina (5,50 ml, 39,5 mmol). Tras 1 hora y 25 minutos, la mezcla se concentra al vacío. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice eluyendo con hexanos y MTBE para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ES/MS (m/z): 300,0 ($M+H$).

Preparación 20

3-(2,2-Difluoroetil)isoxazol-4-carboxilato de etilo



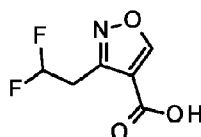
Esquema 5, etapas C, D y E: A una disolución de 3-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]isoxazol-4-carboxilato de etilo (2,72 g, al 90 % de pureza, 8,18 mmol) en EtOH (40 ml) se le añade una disolución 4 M de HCl en MeOH (20 ml, 80 mmol). Tras 15 minutos, la mezcla se concentra al vacío y se reparte entre EtOAc y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrae una vez más con EtOAc y una vez con DCM. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran al vacío para obtener el alcohol bruto resultante.

5 A continuación, el alcohol bruto se disuelve 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 extractos orgánicos se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran al vacío. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice eluyendo con DCM y acetona. El material resultante se disuelve en DCM (50 ml) y se agita enérgicamente 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 obtener un aceite amarillo pálido que contiene el producto de aldehído impuro.

10 El intermedio de aldehído bruto se disuelve en DCM (50 ml) y se enfría en un baño de hielo seco/acetona a -25 °C. Se añade gota a gota DAST (2,50 ml, 18,9 mmol) y se agita, dejando que el baño de enfriamiento se caliente gradualmente. Después de 30 minutos, se añade más DAST (0,8 ml, 6 mmol), con la temperatura del baño a aproximadamente -10 °C. Tras agitar durante 40 minutos más, la mezcla de reacción se enfría hasta -40 °C y se inactiva cuidadosamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se calienta hasta la temperatura ambiente, se diluye con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrae tres veces con DCM. Los extractos orgánicos reunidos 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 mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice eluyendo con hexanos y MTBE para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (479 mg, 28 % de rendimiento global). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,94 (s, 1H), 6,28 (tt, 1H, J = 56,2 Hz, 4,8 Hz), 4,37 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,57 (td, 2H, J = 15,5 Hz, 4,8 Hz), 1,40 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Preparación 21

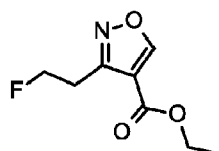
20 Ácido 3-(2,2-difluoroetil)isoxazol-4-carboxílico



Esquema 5, etapa F: El compuesto del título se prepara a partir de 3-(2,2-difluoroetil)isoxazol-4-carboxilato de etilo de forma fundamentalmente análoga al procedimiento de la preparación 15. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 13,40 (s a, 1H), 9,58 (s, 1H), 6,43 (tt, 1H, J = 56,0 Hz, 4,5 Hz), 3,54 (td, 2H, J = 16,8 Hz, 4,5 Hz).

25 Preparación 22

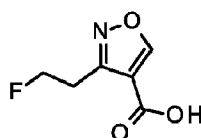
3-(2-Fluoroetil)isoxazol-4-carboxilato de etilo



30 Esquema 3, etapas A y B: El compuesto del título se prepara a partir de 3-fluoropropan-1-ol de manera fundamentalmente análoga al procedimiento de la preparación 13. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,91 (s, 1H), 4,82 (dt, 2H, J = 46,6 Hz, 6,3 Hz), 4,36 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 3,40 (dt, 2H, J = 22,0 Hz, 6,3 Hz), 1,39 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Preparación 23

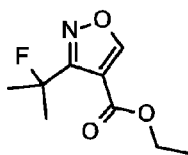
Ácido 3-(2-fluoroetil)isoxazol-4-carboxílico



35 Esquema 3, etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de 3-(2-fluoroetil)isoxazol-4-carboxilato de etilo de forma fundamentalmente análoga al procedimiento de la preparación 15. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 9,01 (s, 1H), 4,85 (dt, 2H, J = 46,6 Hz, 6,3 Hz), 3,40 (dt, 2H, J = 22,1 Hz, 6,3 Hz).

Preparación 24

3-(1-Fluoro-1-metil-etil)isoxazol-4-carboxilato de etilo



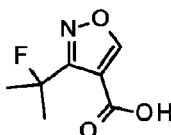
Esquema 6, etapas A, B y C: A un matraz de fondo redondo que contiene 2-fluoro-2-metil-propanoato de metilo (5,0 ml, 41,6 mmol) se le añade éter dietílico (100 ml). El matraz se sitúa en una atmósfera de nitrógeno y se enfría en un baño de hielo a 0 °C. A la mezcla se le añade hidruro de litio y aluminio (2,0 M en THF, 25 ml, 50 mmol). Después de 1 hora, la reacción se inactiva con agua (1,9 ml), seguida de NaOH acuoso 5 M (1,9 ml), después agua (5,7 ml), y la mezcla resultante se agita durante 25 minutos. Se añade 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 al 50 % y se lleva directamente a la etapa siguiente suponiendo un rendimiento cuantitativo de 2-fluoro-2-metil-propan-1-ol (41,6 mmol supuestos).

A esta solución se le añade 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 le añade bicarbonato de sodio (17,48 g, 208,2 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (8,68 g, 124,9 mmol). La mezcla se agita durante toda la noche, tras lo cual se inactiva añadiendo 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 después con cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío para obtener una solución amarilla de oxima bruta. Esta se utiliza directamente en la siguiente etapa suponiendo un rendimiento cuantitativo.

A un matraz de fondo redondo que contiene la oxima bruta se le añade 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 le añade una solución de 3-(dimetilamino)prop-2-enoato de etilo (7,15 ml, 49,9 mmol) en cloroformo (43 ml) en una sola porción. A continuación, se añade a la mezcla TEA (11,6 ml, 83,2 mmol) gota a gota, produciendo una solución naranja. La mezcla se calienta hasta 50 °C durante 120 minutos y, a continuación, se deja en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se concentra al vacío y se reúne con un segundo lote de material bruto (sintetizado mediante una vía idéntica, partiendo de 8,33 mmol de 2-fluoro-2-metil-propanoato). El material bruto se diluye con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrae dos veces con DCM. Los extractos orgánicos 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 en columna rápida en gel de sílice eluyendo con hexanos y MTBE para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,27 g, 13 % de rendimiento global). ES/MS (m/z): 202,0 (M+H).

Preparación 25

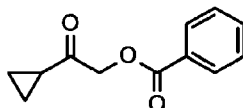
Ácido 3-(1-fluoro-1-metil-etil)isoxazol-4-carboxílico



Esquema 6, etapa D: El compuesto del título se prepara a partir de 3-(1-fluoro-1-metiletil)isoxazol-4-carboxilato de etilo de manera fundamentalmente análoga al procedimiento de la preparación 15. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 13,9 (s a, 1H), 9,57 (s, 1H), 1,80 (d, 6H, J = 22 Hz).

Preparación 26

Benzoato de (2-ciclopropil-2-oxoetilo)

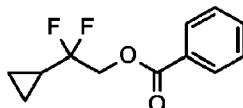


Esquema 7, etapa A: A una mezcla de ácido benzoico (32,3 g, 262 mmol) y carbonato de potasio (74 g, 524,7 mmol) en DMF (500 ml) se le añade 2-bromo-1-ciclopropil-etanona (45 g, 262,2 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 20 horas y, a continuación, se diluye con agua. La mezcla se extrae con éter dietílico (5 × 200 ml) y, a continuación, las capas orgánicas reunidas se lavan tres veces con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran al vacío. El residuo bruto se diluye con éter dietílico (20 ml) y se precipita con 600 ml de hexanos, se filtra, se enjuaga de nuevo con hexanos y se seca. El filtrado resultante se concentra de nuevo al vacío, se tritura con hexanos y se filtra. Los sólidos obtenidos se reúnen para obtener el compuesto del título en

forma de un sólido blanquecino (43,6 g, 81 % de rendimiento). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,13 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,20 (m, 2H), 1,02 (m, 2H).

Preparación 27

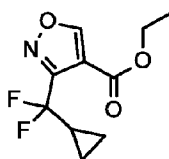
Benzoato de (2-ciclopropil-2,2-difluoroetilo)



Esquema 7, etapa B: A una solución de benzoato de (2-ciclopropil-2-oxoetilo) (43 g, 210,6 mmol) en DCE (250 ml) se le añade DAST (104 g, 611 mmol). La mezcla resultante se purga con nitrógeno y se calienta hasta 75 °C. Después de 18 horas, la reacción se enfría hasta la temperatura ambiente y, a continuación, se enfría en un baño de agua helada durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se vierte lentamente en 500 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado a 0 °C con agitación. Se añade más bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml). Se separan las capas y se extrae la fase acuosa tres veces con DCM. Las capas orgánicas reunidas se lavan tres veces con bicarbonato de sodio acuoso saturado, una vez con HCl acuoso 1 N, otra vez con bicarbonato de sodio acuoso saturado y, por último, se lavan con cloruro de sodio acuoso saturado, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran al vacío. El material bruto se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice eluyendo con DCM y hexanos para obtener el compuesto del título en forma de un líquido naranja (7,3 g, 16 % de rendimiento). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,12 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 4,60 (t, 2H, $J = 12,2$ Hz), 1,38 (m, 1H), 0,77 (m, 2H), 0,68 (m, 2H).

Preparación 28

3-[Ciclopropil(difluoro)metil]isoxazol-4-carboxilato de etilo



Esquema 7, etapas C, D y E: A una disolución de benzoato de (2-ciclopropil-2,2-difluoroetilo) (7,5 g, 33 mmol) en MeOH (20 ml) se le añade 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 reunida se lava con cloruro de sodio acuoso saturado, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío a 0 °C para obtener 2-ciclopropil-2,2-difluoroetanol bruto en forma de un líquido naranja claro.

El líquido bruto resultante se disuelve en DCM (100 ml) y se añaden porciones de peryodinano de Dess-Martin (14,3 g, 32,7 mmol). La mezcla se agita en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se le añade 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 acuoso 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 concentra al vacío a 0 °C para obtener la oxima de 2-ciclopropil-2,2-difluoroacetaldehído bruta en forma de un líquido naranja claro (3,1 g, rendimiento supuesto del 88 % basado en la recuperación de masa)

El material resultante se disuelve en DMF (100 ml) y a la mezcla se le añade NCS (3,2 g, 23 mmol). La mezcla se sitúa en una atmósfera de nitrógeno y se calienta a 50 °C durante 1,5 h, después se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, la mezcla se diluye 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 reunidas 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 obtener el cloruro de 2-ciclopropil-2,2-difluoro-N-hidroxiacetimidoílo bruto. Se añade EtOAc (200 ml) y a la mezcla se le añade 3-(N,N-dimetilamino)acrilato de etilo (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 en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. A continuación, la mezcla se lava 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 concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice eluyendo con hexanos y MTBE para obtener el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (1,82 g, 24 % de rendimiento global). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,99 (s, 1H), 4,39 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 2,02 (m, 1H), 1,39 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 0,91 (m, 2H), 0,75 (m, 2H).

Preparación 29

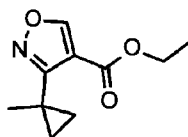
Ácido 3-[ciclopropil(difluoro)metil]isoxazol-4-carboxílico



Esquema 7, etapa F: El compuesto del título se prepara a partir de 3-[ciclopropil(difluoro)metil]isoxazol-4-carboxilato de etilo de manera fundamentalmente análoga al procedimiento de la preparación 15. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,11 (s, 1H), 2,02 (m, 1H), 0,93 (m, 2H), 0,76 (m, 2H).

5 Preparación 30

3-(1-Metilciclopropil)isoxazol-4-carboxilato de etilo



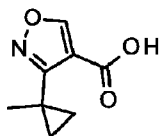
10 Esquema 3, etapas A y B: A una suspensión de PCC (19,35 g, 87,1 mmol) en DCM (88 ml) se le añade una solución de (1-metilciclopropil)metanol (6,76 ml, 69,6 mmol) en DCM (33 ml). La solución de color negro resultante se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se filtra a través de un lecho corto de sílice y se enjuaga con DCM para obtener una solución de 1-metilciclopropanocarbaldehído, que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

15 En un matraz distinto se añade 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). Cuando cesa el burbujeo, se añade a la mezcla de reacción la solución bruta de 1-metilciclopropanocarbaldehído antes mencionada. Transcurridos 30 minutos, la mezcla se transfiere a un embudo de decantación y se diluye con agua. La mezcla se extrae dos veces con éter dietílico. Las capas orgánicas reunidas se lavan con cloruro de sodio acuoso saturado, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran al vacío para obtener la oxima de 1-metilciclopropanocarbaldehído bruta, que se utiliza sin una purificación posterior suponiendo un rendimiento cuantitativo.

20 El residuo bruto resultante se disuelve en cloroformo (70 ml) y a la mezcla se le añade NCS (9,31g, 69,7 mmol). A continuación, la mezcla se calienta hasta 45 °C durante 2 horas. A continuación se añade a la reacción una disolución de 3-(dimetilamino)prop-2-enoato de etilo (12 ml, 83,8 mmol) en cloroformo (69 ml), seguida de la adición de TEA (19,5 ml, 140 mmol) gota a gota. Una vez completada la adición, la mezcla se calienta hasta 50 °C durante 2 horas, después se enfría hasta la temperatura ambiente y se agita durante 3 días. La mezcla de reacción se concentra al vacío y se disuelve en DCM. Este material bruto se reúne con otro lote sintetizado mediante una vía idéntica a escala de 11,6 mmol. Los lotes reunidos combinados se reparten entre DCM y bicarbonato de sodio acuoso saturado y, a continuación, la capa acuosa se extrae tres veces con DCM. Las capas orgánicas reunidas 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 en columna rápida en gel de sílice eluyendo con hexanos y MTBE para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,94 g, 31 % de rendimiento global). ES/MS (m/z): 196,0 (M+H).

30 Preparación 31

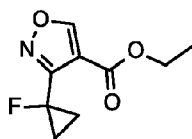
Ácido 3-(1-metilciclopropil)isoxazol-4-carboxílico



35 Esquema 3, etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de 3-(1-metilciclopropil)isoxazol-4-carboxilato de etilo de manera fundamentalmente análoga al procedimiento de la preparación 15. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,03 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 1,40 (s, 3H), 0,96 (m, 2H), 0,73 (m, 2H).

Preparación 32

3-(1-Fluorociclopropil)isoxazol-4-carboxilato de etilo



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), se enfría hasta 0 °C y se trata con hidruro de litio y aluminio (2 M en THF, 27 ml, 54 mmol). Se deja que la reacción se caliente hasta la temperatura ambiente y se agita durante la noche. La reacción se inactiva con la adición gota a gota de agua (2,2 ml), seguida de NaOH acuoso 1 N (2,2 ml) y, por último, agua (7 ml). Se añade sulfato de magnesio (aproximadamente 5 g) y se agita la solución durante una hora. A continuación, la mezcla se filtra a través de un lecho corto de tierra de diatomeas, se lava con DCM y el filtrado se concentra cuidadosamente al vacío para obtener el (1-fluorociclopropil)metanol bruto, que se utiliza sin una purificación posterior.

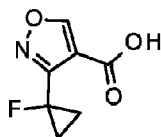
El material bruto resultante se disuelve en DCM (100 ml) con gel de sílice (11 g, 183 mmol). La mezcla se trata con PCC (14,3 g, 64,4 mmol) y se agita durante 2 horas. En este momento, se añade más PCC (5 g, 23,3 mmol) y la reacción se agita durante toda la noche. Se añade más PCC (3 g, 13,9 mmol) y se agita la mezcla durante 5 horas. A continuación, la mezcla se diluye con DCM y se filtra a través de un lecho corto de tierra de diatomeas y gel de sílice para obtener una solución en DCM de 1-fluorociclopropanocarbaldehído, que se lleva directamente a la etapa siguiente.

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). Una vez que cesa el burbujeo, se añade la solución mencionada de 1-fluorociclopropanocarbaldehído y se agita la reacción a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, la mezcla se reúne con otro lote de oxima bruta obtenido por idéntica vía a partir de 4,80 mmol de ácido 1-fluorociclopropanocarboxílico. La mezcla reunida se diluye con agua y se extrae tres veces con éter dietílico. Las capas orgánicas reunidas se lavan con cloruro de sodio acuoso saturado, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran al vacío para obtener la oxima de 1-fluorociclopropanocarbaldehído bruta en forma de un aceite amarillo pálido, que se utiliza en la etapa siguiente sin una purificación posterior.

La oxima bruta 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 en una atmósfera de nitrógeno y se calienta hasta 45 °C durante 1,5 horas. A la mezcla se le añade una disolución de 3-(dimetilamino)prop-2-enoato de etilo (7,9 ml, 55 mmol) en cloroformo (20 ml), seguida de la adición de TEA (13 ml, 93,3 mmol). La mezcla se calienta hasta 50 °C durante 2 horas, después se enfría hasta la temperatura ambiente y se agita durante 3 días. A continuación, la mezcla se concentra al vacío, se diluye con bicarbonato de sodio saturado y se extrae tres veces con DCM. Las capas orgánicas reunidas 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 en columna rápida en gel de sílice eluyendo con hexanos y MTBE para obtener el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (3,4 g, 35 % de rendimiento). ES/MS (m/z): 200,0 (M+H).

Preparación 33

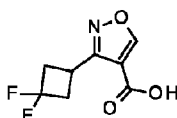
Ácido 3-(1-fluorociclopropil)isoxazol-4-carboxílico



Esquema 8, etapa D: El compuesto del título se prepara a partir de 3-(1-fluorociclopropil)isoxazol-4-carboxilato de etilo de manera fundamentalmente análoga al procedimiento de la preparación 15. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 13,28 (s a, 1H), 9,61 (s, 1H), 1,45 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).

Preparación 34

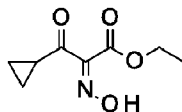
Ácido 3-(3,3-difluorociclobutil)isoxazol-4-carboxílico



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

Preparación 35

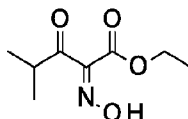
3-Ciclopropil-2-hidroxiimino-3-oxopropanoato de etilo



- 5 Esquema 9, etapa A: Se disuelve 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de etilo (4,78 g, 30,6 mmol) en ácido acético (30 ml) y se enfría la disolución hasta 8 °C. Se añade gota a gota una disolución 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 hasta 5 °C, después se calienta hasta la temperatura ambiente y se agita durante 18 horas. La mezcla de reacción bruta se vierte en una mezcla de EtOAc y bicarbonato de sodio acuoso saturado que se agita enérgicamente. Una vez que ha cesado la evolución de gas, se separa la mezcla y se lava la capa orgánica 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 obtener el
- 10 compuesto del título en forma de un líquido amarillo pálido (5,70 g, 100 %). ES/MS (m/z): 186,0 (M+H).

Preparación 36

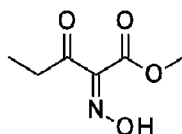
2-Hidroxiimino-4-metil-3-oxopentanoato de etilo



- 15 Esquema 9, etapa A: El compuesto del título se prepara a partir de isobutirilacetato de etilo de manera fundamentalmente análoga a los procedimientos de la preparación 35. ES/MS m/z 188,0 (M+H).

Preparación 37

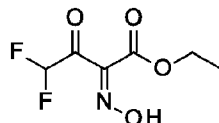
2-Hidroxiimino-3-oxopentanoato de metilo



- 20 Esquema 9, etapa A: El compuesto del título se prepara a partir de 3-oxovalerato de metilo de forma fundamentalmente análoga a los procedimientos de la preparación 35. ES/MS m/z 160,0 (M+H).

Preparación 38

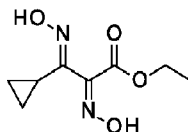
4,4-Difluoro-2-hidroxiimino-3-oxobutanoato de etilo



- 25 Esquema 9, etapa A: El compuesto del título se prepara a partir de 4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo de manera fundamentalmente análoga a los procedimientos de la preparación 35. ES/MS m/z 196,0 (M+H).

Preparación 39

3-Ciclopropil-2,3-bis(hidroxiimino)propanoato de etilo

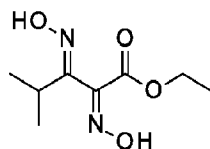


- 30 Esquema 9, etapa B: Se disuelve 3-ciclopropil-2-hidroxiimino-3-oxopropanoato de etilo (2,65 g, 14,3 mmol) en EtOH (70 ml) y se añaden clorhidrato de hidroxilamina (2,98 g, 42,9 mmol) y acetato de sodio (2,35 g, 28,6 mmol). La mezcla se calienta hasta 80 °C durante 18 horas, después se enfría hasta la temperatura ambiente y se concentra al vacío hasta un volumen de aproximadamente 10 ml. Se añaden EtOAc y agua. Las capas se separan y la capa orgánica se lava cuatro veces con agua, seguida de cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio,

se filtra y se concentra al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un aceite amarillo bruto (1,17 g, 41 %). ES/MS (m/z): 201,0 (M+H).

Preparación 40

2,3-Bis(hidroxiimino)-4-metilpentanoato de etilo

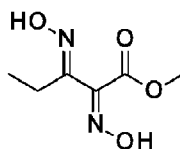


5

Esquema 9, etapa B: El compuesto del título se prepara a partir de 2-hidroxiimino-4-metil-3-oxopentanoato de etilo de forma fundamentalmente análoga a los procedimientos de la preparación 39. ES/MS m/z 203,0 (M+H).

Preparación 41

2,3-Bis(hidroxiimino)pentanoato de metilo

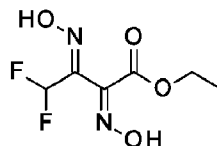


10

Esquema 9, etapa B: El compuesto del título se prepara a partir de 2-hidroxiimino-3-oxopentanoato de metilo de manera fundamentalmente análoga a los procedimientos de la preparación 39. ES/MS m/z 175,0 (M+H).

Preparación 42

4,4-Difluoro-2,3-bis(hidroxiimino)butanoato de etilo



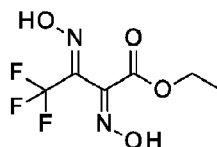
15

Esquema 9, etapa B, procedimiento alternativo: A un frasco a presión se le añaden 4,4-difluoro-2-hidroxiimino-3-oxobutanoato 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). El frasco se cierra herméticamente y la mezcla se agita a 50 °C hasta el consumo completo del material de partida. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se filtra el exceso de clorhidrato de hidroxilamina 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 reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y se filtran. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc y DCM para obtener el compuesto del título en forma de un líquido amarillo (4,9 g, 18 %). ES/MS (m/z): 211,0 (M+H).

20

Preparación 43

4,4,4-Trifluoro-2,3-bis(hidroxiimino)butanoato de etilo



25

Esquema 9, etapa A, B: Se añade gota a gota una solución de nitrito de sodio (4,5 g, 64,6 mmol) en agua (27 ml) a una solución a 0 °C de 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etilo (10,0 g, 53,8 mmol) en ácido acético (36 ml). La reacción se deja calentar lentamente hasta la temperatura ambiente y se agita durante 5 horas. A la mezcla se le añade agua (100 ml) y se extrae con éter dietílico (4 × 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con bicarbonato de sodio saturado (5 × 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 mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice eluyendo con hexanos y EtOAc para obtener un producto impuro (10,13 g) que se lleva a la etapa siguiente sin una purificación posterior.

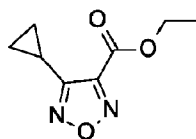
30

35

El residuo resultante se disuelve en EtOH (240 ml) y se añaden clorhidrato de hidroxilamina (9,75 g, 140 mmol) y acetato de sodio (7,85 g). La mezcla se calienta hasta 80 °C. Tras 5 horas, la mezcla se enfría hasta la 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 × 100 ml). Las capas acuosas se extraen con éter dietílico (100 ml) y las capas orgánicas reunidas 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 mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice eluyendo con hexanos y EtOAc para obtener el compuesto del título como una mezcla de 2 isómeros en forma de aceite rojizo (2,58 g, 24 % de rendimiento global). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 13,46 (s, 1H), 13,15 (s, 1H), 4,25 (q, 2H, $J = 7,0$), 4,0 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 1,24 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,18 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

10 Preparación 44

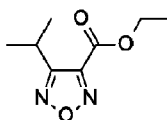
4-Ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato de etilo



Esquema 9, etapa C: Se disuelve 3-ciclopropil-2,3-bis(hidroxiimino)propanoato de etilo (1,17 g, 5,84 mmol) en THF (23 ml) y se añade CDI (1,42 g, 8,77 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentra al vacío y se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice eluyendo con hexanos y EtOAc para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (90 mg, 8 %). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 4,50 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,36-2,45 (m, 1H), 1,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,14-1,19 (m, 2H), 1,08-1,13 (m, 1H). RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 158,8, 158,3, 147,1, 62,8, 14,1, 11,9, 10,2, 4,7.

Preparación 45

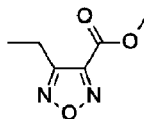
20 4-Isopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato de etilo



Esquema 9, etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de 2,3-bis(hidroxiimino)-4-metilpentanoato de etilo de manera fundamentalmente análoga a los procedimientos de la preparación 44. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 4,50 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,47-3,54 (m, 1H), 1,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

25 Preparación 46

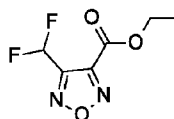
4-Etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato de metilo



Esquema 9, etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de 2,3-bis(hidroxiimino)pentanoato de metilo de manera fundamentalmente análoga a los procedimientos de la preparación 44. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 3,95 (s, 3H), 2,96 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (d_6 -DMSO) δ 159, 157, 148, 54, 18, 12.

Preparación 47

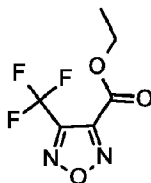
4-(Difluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato de etilo



Esquema 9, etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de 4,4-difluoro-2,3-bis(hidroxiimino)butanoato de etilo de manera fundamentalmente análoga a los procedimientos de la preparación 44. RMN de ^1H (d_6 -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). RMN de ^{13}C (d_6 -DMSO) δ 156, 151, 147, 110, 108, 105, 63, 14.

Preparación 48

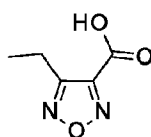
4-(Trifluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato de etilo



5 Esquema 9, etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de 4,4,4-trifluoro-2,3-bis(hidroxiimino)butanoato de etilo de manera fundamentalmente análoga a los procedimientos de la preparación 44. RMN de ^1H (d6-DMSO) δ 4,46 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H). RMN de ^{19}F (d6-DMSO) δ 60,46 (3 F).

Preparación 49

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



10 Esquema 9, etapa D: A una mezcla de 4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato de metilo (438 mg, 2,81 mmol) en THF (10 ml) y agua (10 ml) se le añade LiOH 2 M en agua (3,5 ml, 3,5 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 min 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 reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un aceite que se solidifica al reposar (382 mg, 96 %). RMN de ^1H (DMSO-d6) δ 2,96 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

15 Preparación 50

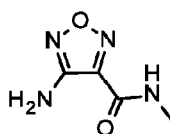
Ácido 4-(difluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico



20 Esquema 9, etapa D, procedimiento alternativo: En un vial de microondas se disuelve ácido etil-4-(difluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (400 mg, 2,08 mmol) en agua (5 ml) y 1,4-dioxano (5 ml). A la mezcla se añade le HCl acuoso concentrado (12 M, 2 ml). El vial se cierra herméticamente y se agita la mezcla a 100 °C durante aproximadamente 3,5 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluye con agua y se extrae con éter dietílico. Las capas orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran al vacío para obtener el compuesto del título que contenía 1,4-dioxano al 40 % (365 mg, 64 %). RMN de ^1H (DMSO-d6) δ 7,12-6,86 (t, J = 53 Hz, 1H).

25 Preparación 51

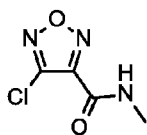
4-Amino-N-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



30 Esquema 10, etapa A: Al 4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (2,00 g, 12,5 mmol) se le añade metilamina (al 33 % en EtOH, 30 ml, 241 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 10 minutos y luego se deja en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción bruta se reúne con una reacción distinta realizada de forma idéntica en 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 MeOH:éter dietílico 1:1. El sólido se seca en una estufa de vacío para obtener el compuesto del título (2,01 g, 99 % de rendimiento). RMN de ^1H (MeOD) δ 2,92 (s, 3H).

35 Preparación 52

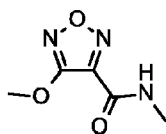
4-Cloro-N-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



- 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 le añade 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 le añade gota a gota una disolución de nitrito de sodio (728 mg, 10,55 mmol) en agua (1,2 ml). Después de 2 horas, se diluye la reacción con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml). La mezcla se extrae con EtOAc (3 × 100 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavan con cloruro de sodio acuoso saturado, después dos veces con bicarbonato de sodio acuoso saturado y después 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 bruto resultante se disuelve en DCM (60 ml), se lava una vez más con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (774 mg, 68 % de rendimiento). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 6,76 (s a, 1H), 3,07 (d, 3H, J = 5,1 Hz).

Preparación 53

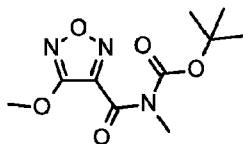
4-Metoxi-N-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



- 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 le añade metóxido de sodio (0,5 M en MeOH, 10 ml, 5 mmol). La mezcla se calienta hasta 50 °C durante 2 horas y, a continuación, se concentra la mezcla de reacción. El residuo bruto 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 obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco (309 mg, 95 % de rendimiento). ES/MS (m/z) 158,0 (M+H).

Preparación 54

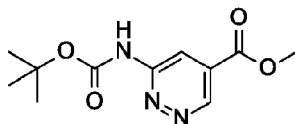
N-(4-Metoxi-1,2,5-oxadiazol-3-carbonil)-N-metilcarbamato de terc-butilo



- 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 le añade DMAP (25 mg, 0,21 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (630 mg, 2,88 mmol). La mezcla se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se concentra al vacío y se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice eluyendo con DCM y hexanos para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (420 mg, 82 % de rendimiento). ES/MS (m/z) 280,0 (M+Na).

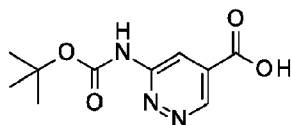
Preparación 55

- 6-(Terc-butoxicarbonilamino)piridazin-4-carboxilato de metilo



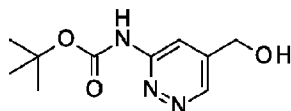
- Esquema 11, etapa A: En un matraz secado en estufa se añade 6-cloropiridazina-4-carboxilato de metilo (25,0 g, 142 mmol), carbonato de potasio (42,0 g, 303,8 mmol), carbamato de *tert*-butilo (35,0 g, 292,7 mmol), Pd₂(dba)₃ (3,40 g, 3,71 mmol) y DTBPF (3,70 g, 7,72 mmol). El matraz se somete al vacío, se rellena con nitrógeno y se añade tolueno (270 ml) con una jeringa. A continuación, el matraz se somete al vacío, se vuelve a llenar y a someter al vacío con nitrógeno tres veces y, por último, se somete al vacío y se vuelve a llenar con argón. La mezcla resultante se calienta a 75 °C durante 6 horas. Transcurrido este tiempo, la reacción se filtra a través de un lecho corto de gel de sílice cubierto con una capa de tierra de diatomeas eluyendo con EtOAc. El filtrado se concentra al vacío para obtener el compuesto del título (35,95 g, 100 %). ES/MS (m/z): 254 (M+H).

Preparación 56

Ácido 6-(*terc*-butoxicarbonilamino)piridazin-4-carboxílico

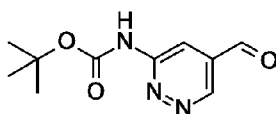
- 5 Esquema 11, etapa B: Se añade NaOH 5 N acuoso (32,0 ml, 160 mmol) a un matraz que contiene 6-(*terc*-butoxicarbonilamino)piridazin-4-carboxilato de metilo (35,95 g, 142 mmol) en MeOH (300 ml) y agua (130 ml) y se agita la solución durante diez minutos. Transcurrido este tiempo, se elimina el MeOH por evaporación rotatoria. La mezcla resultante se diluye con agua (70 ml) y se lava con DCM (250 ml, 3 × 50 ml). La fase acuosa se transfiere a un matraz de fondo redondo y se añade 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 con succión. El sólido resultante se transfiere a un matraz, se coevapora con acetona/MeOH (1:1) y se coevapora con tolueno. El sólido marrón claro resultante se seca en una estufa de vacío a 40 °C durante 20 horas para obtener el compuesto del título (28,48 g, 83 %). ES/MS (m/z): 240,0 (M+H).
- 10

Preparación 57

N-[5-(Hidroximetil)piridazin-3-il]carbamato de *terc*-butilo

- 15 Esquema 11, etapa C: En un matraz se disuelve ácido 6-(*terc*-butoxicarbonilamino)piridazin-4-carboxílico (13,38 g, 55,9 mmol) en THF (400 ml) y TEA (9,80 ml, 70 mmol). La reacción se somete al vacío, se sitúa en una atmósfera de nitrógeno y se enfría hasta 0 °C. Se añade cloroformiato de etilo (6,70 ml, 70 mmol) durante 1,5 minutos, seguido de 15 minutos de agitación. A continuación, se enfría la mezcla de reacción hasta -60 °C y se agita durante 10 minutos.
- 20 Transcurrido este tiempo, se añade borohidruro de sodio (5,91 g, 156 mmol), seguido de MeOH (400 ml, enfriado en un baño de hielo seco/acetona a -78 °C durante 20 minutos). La mezcla se deja calentar hasta -30 °C durante 30 minutos, momento en el que la reacción se lleva a 0 °C. Después de 80 minutos, la mezcla resultante se inactiva con acetona (50 ml). La mezcla bruta se concentra al vacío y se reparte entre EtOAc y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se extrae una vez más con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran al vacío. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice eluyendo con hexanos y acetona para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido de pureza aceptable (7,90 g, 59 %). ES/MS (m/z): 226,0 (M+H).
- 25

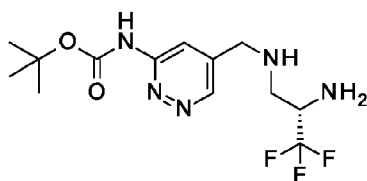
Preparación 58

N-(5-Formilpiridazin-3-il)carbamato de *terc*-butilo

- 30 Esquema 11, etapa D: A una suspensión de N-[5-(hidroximetil)piridazin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (7,90 g, 33,0 mmol) en DCM (165 ml) se le añade peryodinano de Dess-Martin (16,8 g, 39,6 mmol), seguido de más DCM (70 ml). La mezcla de reacción se agita durante 2 horas 50 minutos, momento en el que se añade más peryodinano de Dess-Martin (1,80 g, 4,2 mmol). La mezcla se agita durante 5 minutos más y 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, tras lo cual se separan las capas. La capa acuosa se extrae una vez más con DCM. Las capas orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran al vacío para obtener el compuesto del título en bruto, que se utiliza sin más purificación (7,36 g, 100 %). ES/MS (m/z): 222,0 (M-H).
- 35

Preparación 59

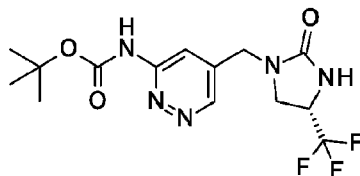
- 40 N-[5-[[[(2S)-2-amino-3,3,3-trifluoropropil]amino]metil]piridazin-3-il]carbamato de *terc*-butilo



Esquema 11, etapa E: Se disuelve N-(5-formilpiridazin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (7,36 g, 33,0 mmol) en DCM (245 ml). Se añade clorhidrato de (2S)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diamina (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, seguidos de 40 minutos de calentamiento a 40 °C. Transcurrido este tiempo, se enfría la reacción hasta la temperatura ambiente y se añaden 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 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). Se separan las capas y se extrae la fase acuosa con DCM (2 × 100mL). Las capas orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un aceite naranja que se utiliza sin más purificación (11,1 g, 100 %). ES/MS (m/z): 336,0 (M+H).

Preparación 60

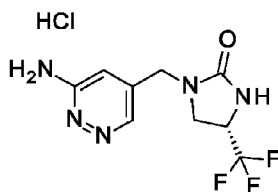
N-[5-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]piridazin-3-il]carbamato de *tert*-butilo



Esquema 11, etapa F: Se disuelve N-[5-[(2S)-2-amino-3,3,3-trifluoropropil]amino]metil]piridazin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (11,1 g, 33,0 mmol) en THF (300 ml) y se calienta hasta 65 °C durante 5 minutos. A continuación, se añade CDI (16,1 g, 99,3 mmol) y la reacción se agita durante 50 minutos. Transcurrido este tiempo, se retira el calor y la reacción se inactiva cuidadosamente con NaOH 1 N (80 ml). Aproximadamente 2/3 del disolvente se elimina 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 reunidas 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 mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice eluyendo con DCM y acetona para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (6,88 g, 58 %). ES/MS (m/z): 362,0 (M+H).

Preparación 61

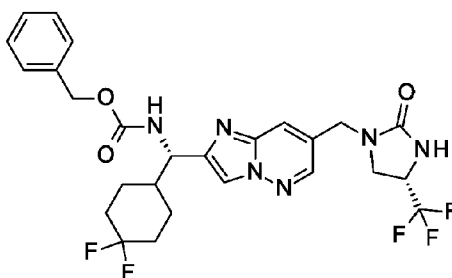
Clorhidrato de (4S)-1-[(6-aminopiridazin-4-il)metil]-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona



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

Preparación 62

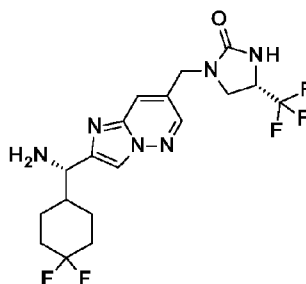
N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]carbamato de bencilo



Esquema 12, etapa A: Se establecen tres reacciones en paralelo: A un vial se le añade clorhidrato de (4S)-1-[(6-aminopiridazin-4-il)metil]-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (700 mg, 2,35 mmol) y (S)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (1,25 g, 3,1 mmol). A continuación, se añaden THF (14 ml), borato de trimetilo (1,30 ml, 11,4 mmol) y DIEA (1,70 ml, 9,75 mmol). El vial de reacción se cierra herméticamente y se calienta hasta 80 °C durante 7,5 horas. Las tres reacciones se enfrían hasta la temperatura ambiente, se reúnen y se concentran al vacío. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice eluyendo con DCM y acetona para obtener el compuesto del título en forma de un sólido naranja claro (1,70 g, 42 %). ES/MS (m/z): 468,2 (M+H).

Preparación 63

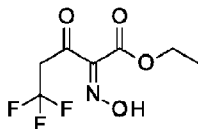
(4S)-1-[[2-[(S)-Amino-(4,4-difluorociclohexil)metil]imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]metil]-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona



Esquema 12, etapa B: A un recipiente de hidrogenación se le añade N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]carbamato de bencilo (580 mg, 1,0 mmol), EtOH (15 ml) y Pd al 10 %/C (560 mg, 0,53 mmol). El recipiente se cierra herméticamente, se somete al vacío a presión reducida y se carga hasta 68,95 kPa (10 psi) con hidrógeno. El procedimiento de desgasificación se repite 3 veces antes de cargar de nuevo con hidrógeno a 68,95 kPa (10 psi). Tras agitar durante 1,5 horas a temperatura ambiente, la mezcla se hace pasar a través de un lecho corto de tierra de diatomeas y el disolvente se concentra al vacío para obtener el compuesto del título con pureza suficiente (377 mg, 81 %). ES/MS (m/z): 433,2 (M+H).

Preparación 64

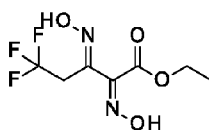
5,5,5-Trifluoro-2-hidroxiimino-3-oxopentanoato de etilo



Esquema 9, etapa A: El compuesto del título se prepara a partir de 5,5,5-trifluoro-3-oxopentanoato de etilo de manera fundamentalmente análoga a los procedimientos de la preparación 35. ES/MS (m/z): 228,0 (M+H).

Preparación 65

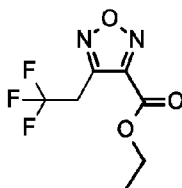
5,5,5-Trifluoro-2,3-bis(hidroxiimino)pentanoato de etilo



Esquema 9, etapa B: El compuesto del título se prepara a partir de 5,5,5-trifluoro-2-hidroxiimino-3-oxopentanoato de etilo de forma fundamentalmente análoga a los procedimientos de la preparación 39. ES/MS (m/z): 243,0 (M+H).

Preparación 66

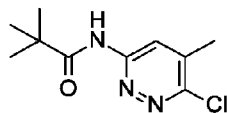
4-(2,2,2-Trifluoroetil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato de etilo



- 5 Esquema 9, etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de 5,5,5-trifluoro-2,3-bis(hidroxiimino)pentanoato de etilo de manera fundamentalmente análoga a los procedimientos de la preparación 44. RMN de ^1H (d_6 -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

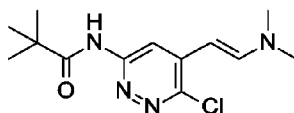
N-(6-Cloro-5-metil-piridazin-3-il)-2,2-dimetilpropanamida



- 10 Esquema 13, etapa A: A un reactor fijo con camisa de 4 l equipado con agitación en la parte superior, sonda de temperatura interna y manto de nitrógeno se le añade 6-cloro-5-metilpiridazin-3-amina (250 g, 1,74 mol) en forma de un sólido. Al reactor se le añade 1-metil-2-pirrolidinona (1,0 l), seguida de piridina (280 ml, 3,46 mol). La mezcla se enfría hasta una temperatura interna de 15 °C, y se añade cloruro de pivaloilo (280 ml, 2,29 mol) en una corriente lenta, lo que da lugar a una exotermia que alcanza los 35 °C en 10-15 minutos. Transcurrida 1 hora, la mezcla se calienta hasta 35 °C durante 30 minutos más y, a continuación, se deja enfriar de nuevo hasta 15 °C. A la mezcla se le añade agua (1,5 l) gota a gota, tras lo cual 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 con presión de nitrógeno durante 24 horas para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (365 g, 92 %). ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 228,0/230,0 $[M+H]^+$.
- 15

Preparación 68

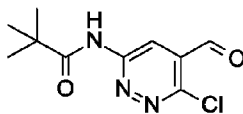
N-[6-Cloro-5-[(E)-2-(dimetilamino)vinil]piridazin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida



- 25 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 le añade 1,1-dietoxi-N,N-dimetilmetanamina (100 ml, 583 mmol) y DMF (13 ml). A continuación, la mezcla se calienta hasta 120 °C con agitación en una atmósfera de nitrógeno. Transcurridas 5 horas, se interrumpe la agitación y se deja reposar la mezcla 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 la noche en una estufa de vacío a 45 °C para obtener el compuesto del título en forma de un sólido cristalino amarillo (25,68 g, 61 %). ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 283,0/285,0 $[M+H]^+$.

Preparación 69

N-(6-Cloro-5-formilpiridazin-3-il)-2,2-dimetilpropanamida

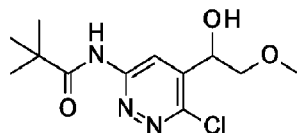


- 35 Esquema 13, etapa C: A una suspensión de N-[6-cloro-5-[(E)-2-(dimetilamino)vinil]piridazin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida (25,58 g, 90,45 mmol) en THF (150 ml) y agua (150 ml) se le añade peryodato de sodio (67,5 g, 316 mmol) que forma un espeso precipitado blanco en pocos minutos. La mezcla se agita enérgicamente durante 45 minutos. Transcurrido este tiempo, se filtran los sólidos y se enjuagan con EtOAc. El filtrado resultante se transfiere a un embudo de decantación y se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavan dos veces con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre MgSO_4 y se concentran al vacío. El residuo resultante

se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos y EtOAc para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (19,28 g, 82 %). ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 242,0/244,0 [M+H]⁺.

Preparación 70

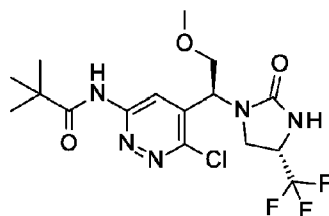
N-[6-Cloro-5-(1-hidroxi-2-metoxietil)piridazin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida



Esquema 13, etapa D: Se purga con gas nitrógeno una suspensión de virutas de magnesio (12,7 g, 522 mmol) en THF (200 ml). A las virutas se le añade 1,2-dibromoetano (3 ml, 34,5 mmol) y la mezcla se calienta suavemente con una pistola de calor hasta que se produce burbujeo. Tras iniciarse el mismo, se añade más 1,2-dibromoetano (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. A continuación, se añade a la mezcla cloruro mercúrico (700 mg, 2,57 mmol), obteniéndose una suspensión turbia que se agita durante 30 minutos y se enfría en un baño de hielo seco/acetona a -15 °C. Se añade gota a gota una disolución de metil clorometil éter (35 ml, 453 mmol) en THF (100 ml) durante 30 minutos, lo que provoca un aumento de la temperatura hasta -8 °C. Una vez completada la adición, la reacción se enfría hasta -25 °C y se agita durante 2 horas, dejando que la temperatura suba a -6 °C. En un matraz distinto, se disuelve N-(6-cloro-5-formilpiridazin-3-il)-2,2-dimetilpropanamida (21 g, 86,9 mmol) en THF (100 ml), se sitúa en una atmósfera de nitrógeno y se enfría hasta -78 °C. Se añade por cánula la disolución del reactivo de Grignard antes mencionada, lo que da lugar a la formación de un precipitado. Tras la adición, se retira el baño refrigerante y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se inactiva añadiendo NH₄Cl acuoso saturado y se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavan con NH₄Cl acuoso saturado, seguido de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El material bruto se tritura con EtOAc (150 ml) y hexanos (200 ml), y los sólidos se recogen por filtración. El filtrado se concentra y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos y EtOAc. El material purificado y los sólidos recogidos inicialmente se reúnen para obtener el compuesto del título (13,66 g, 55 %). ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 288,0/290,0 [M+H]⁺.

Preparación 71

N-[6-Cloro-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-metoxietil)piridazin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida (13,66 g, 47,47 mmol) en DCM (500 ml) se le añade peryodinano de Dess-Martin (27,0 g, 61,7 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente en una atmósfera de 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 y, a continuación, solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. La cetona resultante se utiliza sin más purificación. ES/MS (m/z): 286,0 (M+H).

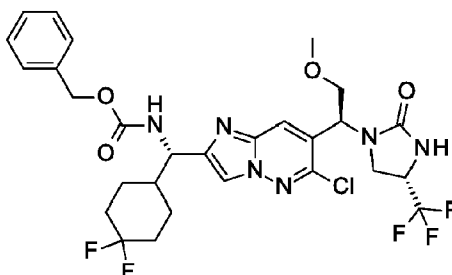
La cetona bruta y el clorhidrato d (2S)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diamina (14,6 g, 72,6 mmol) se suspenden en alcohol isopropílico (150 ml). Se añade trietilamina (21 ml, 149 mmol) y la mezcla se agita a 75 °C durante 2 horas, después se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentra al vacío y se disuelve en MeOH (250 ml). Se añade cianoborohidruro de sodio (17,8 g, 269 mmol) por partes, con evolución gaseosa. La suspensión resultante se agita durante 5 minutos y luego se añade 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 enérgica. Se separan las capas y se extrae la capa acuosa con DCM (2 × 50 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavan con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran al vacío. La diamina resultante se utiliza sin más purificación. ES/MS (m/z): 398,0 (M+H).

La diamina bruta se disuelve en THF (150 ml) y se calienta hasta 60 °C. A la mezcla se le añade 1,1'-carbonildiimidazol (19,4 g, 116 mmol) por porciones. La reacción se deja en agitación a esta temperatura durante 1 hora, momento en el que se enfría hasta la temperatura ambiente. Se añade hidróxido de sodio 5 N (25 ml, 125 mmol) y se agita la mezcla durante 2 minutos. La reacción se diluye con EtOAc y la capa orgánica se lava tres veces con una solución acuosa

saturada de cloruro de sodio, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano y acetona, recogiendo el diastereómero que eluye en segundo lugar para obtener el compuesto del título (7,74 g, 38 %). ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 424,0/426,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 72

- 5 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 de bencilo

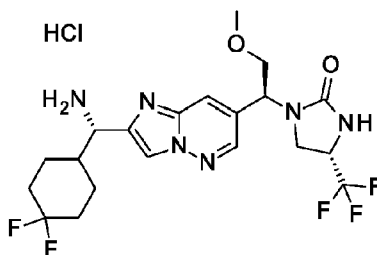


- 10 Esquema 13, etapas H e I: A una disolución de N-[6-cloro-5-[(1S)-2-metoxi-1-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]etil]piridazin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida (7,7 g, 18 mmol) en MeOH (20 ml) en un matraz de fondo redondo de 2 bocas con condensador de reflujo se le añade ácido clorhídrico acuoso 5 M (70 ml, 350 mmol). La mezcla se calienta a 110 °C durante 30 minutos. Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentra al vacío y se coevapora una vez con MeOH. A continuación, el residuo se disuelve en una cantidad mínima de MeOH y se diluye con EtOAc. La mezcla se basifica con la adición de NaOH 5 N, y después se extrae tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran al vacío para obtener la amina bruta, que se utiliza en la etapa siguiente sin purificación. ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 340,0/342,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 15 La amina bruta se disuelve en THF (100 ml) junto con N-[(1S)-3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil]carbamato de bencilo (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 en una atmósfera de nitrógeno durante toda la noche. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente, se filtran los sólidos resultantes de la reacción y se lavan con DCM. El filtrado se concentra al vacío y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM y MeOH para obtener el compuesto del título (9,04 g, 77 %). ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 645,2/647,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 73

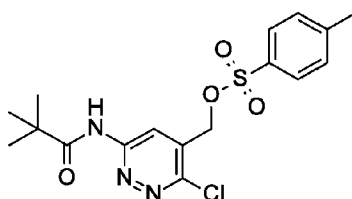
Clorhidrato de (4S)-1-[(1S)-1-[2-[(S)-amino-(4,4-difluorociclohexil)metil]imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-2-metoxi-etil]-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona



- 25 Esquema 13, etapa J: A un frasco a presión se le añade paladio al 5 % sobre carbono (2,1 g, 0,99 mmol). Al catalizador se le añade 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 de bencilo (9,0 g, 13,12 mmol) en forma de una solución en MeOH enfriado (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno. El frasco se purga con nitrógeno, luego se carga con gas hidrógeno (137,89 kPa; 20 psi) y se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se filtra a través de tierra de diatomeas, y se enjuaga de nuevo con MeOH. El filtrado se concentra al vacío. Al producto bruto se le añade 2-propanol (50 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. La suspensión resultante se enfría hasta -78 °C durante 10 minutos, se filtra y los sólidos se lavan con hexano/éter 1:1 (200 ml), lavándose de nuevo con hexanos. El sólido blanco resultante se seca con presión de nitrógeno para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (5,86 g, 87 %). ES/MS (m/z): 477,2 ($\text{M}+\text{H}$).

Preparación 74

4-Metilbencenosulfonato de [3-cloro-6-(2,2-dimetilpropanoilamino)piridazin-4-il]metilo

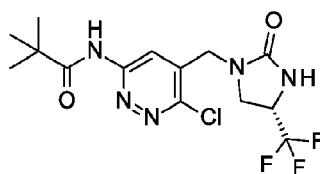


Esquema 14, etapas A-B: Se añaden N-(6-cloropiridazin-3-il)-2,2-dimetilpropanamida (42,1 g, 197 mmol) y MeOH (0,50 l) a un matraz de 3 bocas y se calienta la disolución hasta 80 °C. A la mezcla de reacción se le añade lentamente agua (250 ml) durante 25 minutos y la mezcla se agita 15 minutos. Por separado, se prepara una disolución de persulfato de amonio (67 g, 293,6 mmol) en agua (250 ml) y se deja que se caliente hasta la temperatura ambiente antes de añadirla a la reacción a lo largo de aproximadamente 35 minutos mediante un embudo de adición. A continuación, se agita la reacción durante 45 minutos más y se retira del fuego. A la reacción se le añade una solución de sulfito de sodio (50 g, 396,7 mmol) en agua (250 ml) en chorro fino durante 10 minutos. La mezcla de reacción se deja en agitación toda la noche a temperatura ambiente. 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 a un embudo de decantación y se extrae con acetato de isopropilo (300 ml, luego 200 ml). La capa acuosa se desecha y los extractos orgánicos reunidos se lavan con una solución 1:1 de K₂CO₃ acuoso 2 M y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml). Se filtran los extractos orgánicos reunidos y se coevaporan con acetonitrilo (2 × 250 ml) para obtener un aceite naranja. El bruto resultante se agita a temperatura ambiente y se añade agua (25 ml) gota a gota. El producto sólido se siembra en la mezcla y se añaden otros 100 ml de agua. Tras agitar 10 minutos más, se añade más agua (100 ml) a lo largo de 10 minutos y se agita la mezcla durante toda 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 reúnen con el lote de sólidos recogido inicialmente y se secan al vacío (10 mbares, 40 °C) durante cuatro días. El sólido bruto resultante se utiliza en la etapa siguiente sin más purificación (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 del 80 % en masa) se disuelve en acetonitrilo (60 ml) y se agita a temperatura ambiente. A la mezcla se le añade TEA (9 ml, 64,6 mmol) y DMAP (250 mg, 2,0 mmol), obteniéndose una disolución marrón. La reacción se enfría en un baño de hielo y se añade anhídrido para-toluenosulfónico (15,2 g, 45,2 mmol) en cuatro porciones iguales. Transcurridos aproximadamente 35 minutos, se añade una pequeña porción de producto elaborado previamente en forma de cristales de siembra. Se diluye hidrogenosulfato de potasio acuoso 2 M (40 ml, 80 mmol) en agua (120 ml) y se añade en un chorro fino. 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 estufa de vacío (40 °C, 10 mbar) durante una noche para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (16,97 g, 20 % en 2 etapas). ES/MS m/z (³⁵Cl/³⁷Cl) 398,0/400,0 [M+H]⁺.

Preparación 75

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

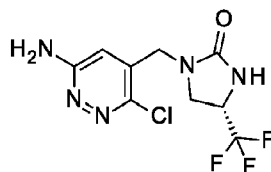


Esquema 14, etapas C-D: A un matraz de 1 l equipado con agitador mecánico, sonda de temperatura y entrada de nitrógeno se le añade clorhidrato de (2S)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diamina (26,3 g, 131 mmol) y fosfato de potasio tribásico (69 g, 325 mmol). A los sólidos se le añade DMSO (220 ml) y la mezcla se sitúa en un baño de agua a temperatura ambiente para mantener una temperatura interna de 24 °C. A la mezcla se le añade 4-metilbencenosulfonato de [3-cloro-6-(2,2-dimetilpropanoilamino)piridazin-4-il]metilo (43,9 g, 108 mmol), seguido de más DMSO (25 ml) para enjuagar las paredes del matraz. La reacción se agita durante la noche. La mezcla se enfría hasta aproximadamente 10 °C en un baño de agua helada y se añade CDI (45 g, 272 mmol) en cuatro porciones iguales a intervalos de aproximadamente 10 minutos. Tras la adición completa, la mezcla se agita durante 35 minutos, tras lo cual se añade más CDI (5 g, 30,2 mmol). La reacción se agita durante 5 minutos más, después se añade agua (50 ml) y la mezcla se agita durante 1 hora. A la disolución se añade hidróxido de sodio (disolución acuosa 5 N, 50 ml, 250 mmol) y la mezcla se agita durante 2,5 horas. A la solución resultante se le añade agua (440 ml) mediante un embudo de adición durante 10 minutos, haciendo que se disperse un sólido blanco durante la adición. La suspensión resultante se agita durante 1 hora, después se recogen los sólidos por filtración y se lavan con DMSO acuoso al 25 % (400 ml), seguido de agua (600 ml). Los sólidos brutos se secan al vacío para obtener un producto impuro. A continuación, los sólidos se añaden a un matraz de 1 l y se sumergen en ciclopentil metil éter (650 ml). Se acopla un condensador y se calienta la mezcla hasta 110 °C durante 4,5 horas. Se interrumpe el calentamiento y se deja enfriar la mezcla 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 una estufa de vacío durante la noche (50 °C, 10 mbares) para obtener el compuesto del título en forma de un polvo blanco (30,2 g, 71 %). ES/MS m/z (³⁵Cl/³⁷Cl) 380,1/382,1 [M+H]⁺.

Preparación 76

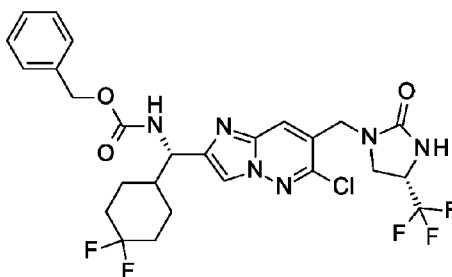
(4S)-1-[(6-Amino-3-cloropiridazin-4-il)metil]-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona



Esquema 14, etapa E: Se añade una suspensión de N-[6-cloro-5-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]piridazin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida (30,0 g, 77,4 mmol) en MeOH (75 ml) a una disolución de ácido clorhídrico concentrado (75 ml, 873,2 mmol) diluida en agua (75 ml). La mezcla se calienta a 70 °C con agitación durante 7 horas y luego se deja en agitación a temperatura ambiente durante 9,5 horas más. A la mezcla se le añade hidróxido de amonio (solución acuosa al 28 %, 150 ml, 1100 mmol) durante 10 minutos, lo que da lugar a la formación de un precipitado. La mezcla se agita durante 5,5 horas, los sólidos se recogen por filtración y se enjuagan con agua (150 ml). Los sólidos se secan al aire y después se vuelven a secar en una estufa de vacío (10 mbares, 50 °C) para obtener el compuesto del título (20,2 g, 87 %). ES/MS m/z (³⁵Cl/³⁷Cl) 296,0/298,0 [M+H]⁺.

Preparación 77

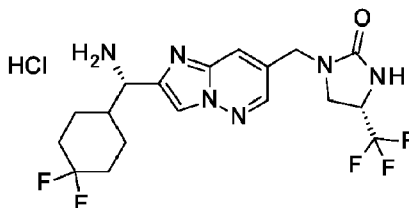
N-[(S)-[6-Cloro-7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-(4,4-difluorociclohexil)metil]carbamato de bencilo



Esquema 14, etapa F: A un matraz se le añade (4S)-1-[(6-amino-3-cloro-piridazin-4-il)metil]-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (23,88 g, 80,8 mmol), N-[(1S)-3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil]carbamato de bencilo (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 añade N-[(1S)-3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil]carbamato de bencilo (2,0 g, 4,9 mmol). La mezcla de reacción se calienta durante 16 horas más y luego se enfría hasta la temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se filtran y se enjuagan con DCM. A continuación, el filtrado resultante se reúne con una segunda mezcla de reacción realizada en una escala de 93,6 mmol. Los filtrados combinados se concentran al vacío y se purifican mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 2-5 % y DCM. El material purificado se coevapora con n-heptano para obtener el compuesto del título en forma de un sólido naranja claro (97 g, 91 %). ES/MS m/z (³⁵Cl/³⁷Cl) 601,0/603,0 [M+H]⁺.

Preparación 78

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

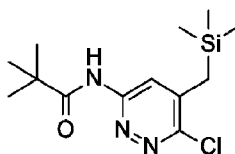


Esquema 14, etapa G: A un matraz que contiene N-[(S)-[6-cloro-7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-(4,4-difluorociclohexil)metil]carbamato de bencilo (15,1 g, 23,4 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (6,49 g, 3,05 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se le añade MeOH (140 ml). El matraz se somete al vacío y se rellena con gas hidrógeno procedente de un globo. A continuación, se hace burbujear hidrógeno

a través de la solución desde un globo durante aproximadamente 10 minutos y se agita la mezcla con la presión del hidrógeno del globo durante toda la noche. La mezcla resultante se filtra a través de tierra de diatomeas y se enjuaga la torta de filtración con EtOH (300 ml), seguido de DCM (100 ml). El filtrado se concentra a presión reducida para obtener una espuma naranja. Al residuo se le añade 2-propanol (400 ml) y el material se calienta a reflujo hasta que se vuelve casi homogéneo. A continuación, la solución resultante se enfría hasta la temperatura ambiente y se introduce en un congelador a -20 °C durante toda 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, se transfieren a un recipiente y se secan aún más en una estufa de vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8,98 g, 82 %). LCMS (m/z): ES/MS (m/z): 433,0 (M+H).

10 Preparación 79

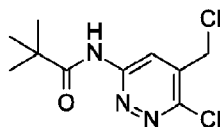
N-[6-Cloro-5-(trimetilsililmetil)piridazin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida



Esquema 15, etapa A: A un reactor fijo con camisa de 4 l equipado con agitación en la parte superior, sonda de temperatura interna y manto de nitrógeno, se le añade DIEA (195 ml, 1,39 mol) y THF (500 ml). La disolución se enfría hasta -30 °C usando un baño de hielo seco/acetona y se añade 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, después se añade gota a gota una solución de N-(6-cloro-5-metil-piridazin-3-il)-2,2-dimetilpropanamida (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 roja oscura resultante se agita durante 10 minutos más. Se añade clorotrimetilsilano (80 ml, 629 mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de -20 °C. Después de 30 minutos, se deja calentar la reacción hasta 0 °C durante 30 minutos, momento en el que 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 enérgicamente durante 10 minutos y se separan las fases. Se desecha la capa acuosa y se lava la capa orgánica con NH₄Cl acuoso saturado (2 × 1 l), seguido de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (500 ml). A continuación, se seca la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío hasta alcanzar un volumen mínimo. El residuo bruto se diluye con n-heptano (500 ml) y se concentra al vacío para eliminar la mayor parte de los hexanos y el THF. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, la mezcla se concentra hasta aproximadamente 1 vol de heptano (250 g de peso total), se sitúa en un baño de hielo y se agita durante 2 horas. A continuación, se filtra la suspensión y los sólidos se enjuagan con n-heptano frío (100 ml) y se secan con presión de nitrógeno con aspiración de vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (91,3 g, 56 %). ES/MS m/z (³⁵Cl/³⁷Cl) 300,0/302,0 [M+H]⁺.

Preparación 80

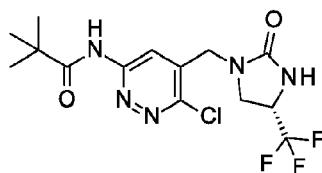
N-[6-Cloro-5-(clorometil)piridazin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida



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 le añade 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 NaHCO₃ acuoso saturado (500 ml) y se forma un precipitado blanco. La mezcla se agita enérgicamente mientras se añade 1 l adicional de agua desionizada. El sólido resultante se recoge por filtración y se lava con agua (3 × 500 ml). El sólido se seca bajo presión de nitrógeno y se vuelve a secar en una estufa de vacío (40 °C, 10 mbares) para obtener el compuesto del título en forma de un polvo blanco (27,6 g, 85 %). ES/MS m/z (³⁵Cl/³⁷Cl) 262,0/264,0 [M+H]⁺.

Preparación 81

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

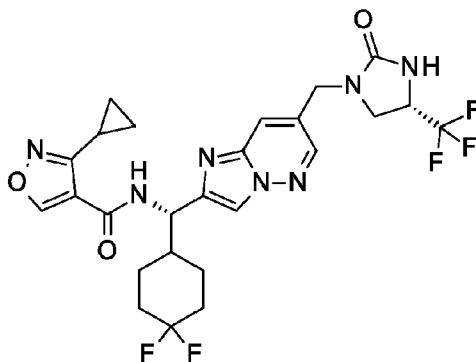


Esquema 15, etapas C-D: A una disolución de N-[6-cloro-5-(clorometil)piridazin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida (28,6 g, 109,1 mmol) en acetonitrilo (720 ml) se le añade clorhidrato de (2S)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diamina (24,1 g, 120,0 mmol), seguido de DIEA (76 ml, 436 mmol) y yoduro de sodio (16,4 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2,25 horas, momento en el que se añaden clorhidrato de (2S)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diamina (2,5 g, 12,4 mmol) y DIEA (5 ml, 28,6 mmol). La reacción se agita durante una noche y luego se concentra al vacío hasta un volumen total de aproximadamente 100 ml. A la mezcla se le añade NaHCO₃ acuoso saturado y, a continuación, se extrae tres veces con DCM. Las capas orgánicas reunidas se lavan con NaHCO₃ acuoso saturado y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio 1:1, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran al vacío para obtener un sólido naranja que se utiliza sin una purificación posterior.

El residuo resultante se suspende en THF (400 ml) y se calienta hasta 65 °C. A la reacción se le añade CDI (45,0 g, 277,5 mmol) por porciones. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se retira del fuego y se inactiva con cuidado añadiendo lentamente agua (50 ml) por porciones. Una vez que disminuye la evolución del gas, la mezcla se calienta hasta 65 °C y se agita durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentra al vacío para eliminar aproximadamente 150 ml de disolvente y, a continuación, la mezcla se vierte lentamente en un matraz de 4 l que contiene agua helada (2 l) con agitación rápida, lo que provoca la formación de un precipitado de color canela. La mezcla se diluye de nuevo 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 y luego se lavan con éter dietílico (200 ml y luego 50 ml). El polvo blanco resultante se seca con presión de nitrógeno con succión de vacío y, a continuación, se vuelve a secar en estufa de vacío para obtener el compuesto del título (34,26 g, 82 %). ES/MS m/z (³⁵Cl/³⁷Cl) 380,0/382,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 1

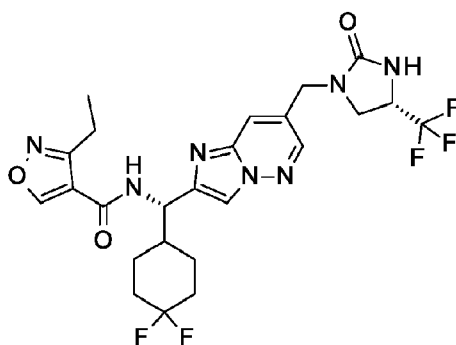
3-Ciclopropil-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]isoxazol-4-carboxamida



Esquema 12, etapa C: A un vial se le añade HATU (151 mg, 0,395 mmol), ácido 3-ciclopropilisoxazol-4-carboxílico (64 mg, 0,397 mmol) y THF (5 ml). La mezcla se agita durante 5 minutos y se añade DIEA (172 µl, 0,99 mmol). Tras 10 minutos más, se añade (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 se agita la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se elimina al vacío y el material bruto se purifica mediante purificación en fase inversa [columna: 86 g C18; eluyente: gradiente de acetonitrilo del 35 % al 45 % en solución de bicarbonato de amonio 10 mM en p/MeOH al 5 % (pH 10,0)] para obtener el compuesto del título (150 mg, 70 %). ES/MS (m/z): 568,2 (M+H).

Ejemplo 2

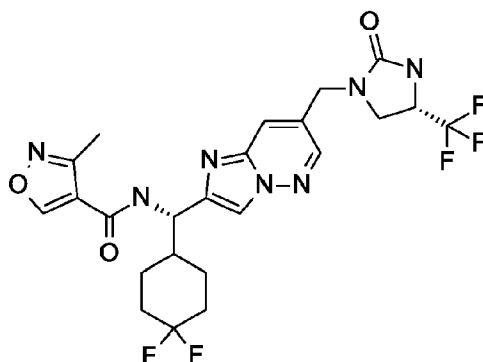
N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-etilisoxazol-4-carboxamida



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

Ejemplo 3

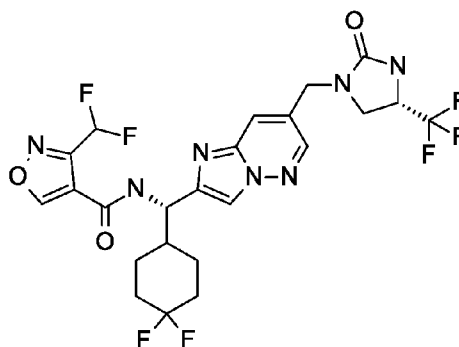
- 5 N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-metilisoxazol-4-carboxamida



Esquema 12, etapa C: El compuesto del título se prepara a partir del ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico de manera fundamentalmente análoga al procedimiento del ejemplo 1. ES/MS (m/z): 542,2 (M+H).

10 Ejemplo 4

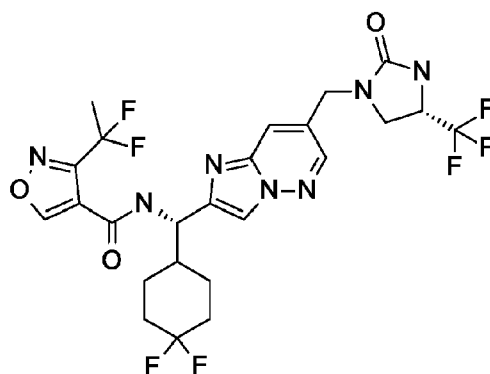
- N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-(difluorometil)isoxazol-4-carboxamida



- 15 Esquema 12, etapa C: El compuesto del título se prepara a partir del ácido 3-(difluorometil)isoxazol-4-carboxílico de manera fundamentalmente análoga al procedimiento 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).

Ejemplo 5

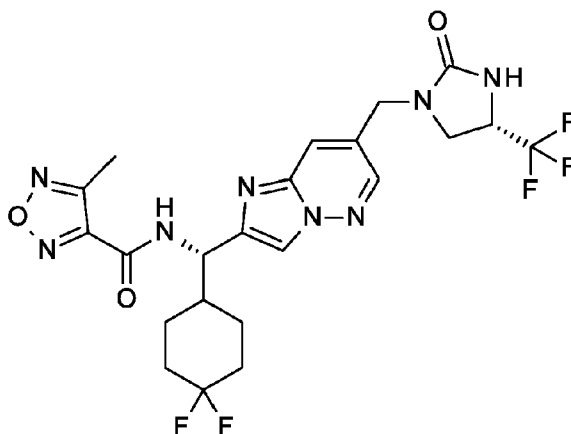
- N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-(1,1-difluoroetil)isoxazol-4-carboxamida



Esquema 12, etapa C: El compuesto del título se prepara a partir del ácido 3-(1,1-difluoroetil)isoxazol-4-carboxílico de manera fundamentalmente análoga al procedimiento del ejemplo 1. ES/MS (m/z): 592,0 (M+H).

Ejemplo 6

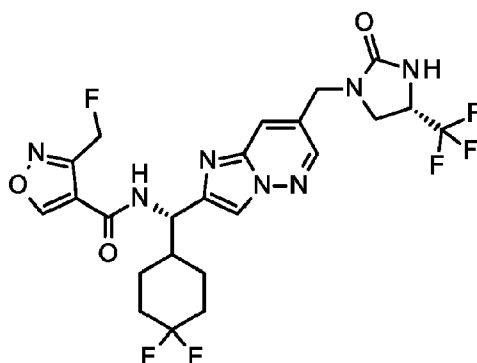
- 5 N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



Esquema 12, etapa C: En un vial, se disuelven ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (490 mg, 3,825 mmol) y HATU (1,30 g, 3,42 mmol) en DMF (10 ml) y se enfrían en un baño de hielo seco/acetona a -40 °C. A la mezcla se le añade 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 jeringa a un matraz que contiene (4S)-1-[[2-[(S)-amino-(4,4-difluorociclohexil)metil]imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]metil]-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (988 mg, 2,28 mmol) y la reacción se deja en agitación a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 50 minutos, la mezcla se diluye con EtOAc (150 ml), se transfiere a un embudo de decantación y se lava con una solución 1:1 de cloruro de sodio acuoso saturado y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y una vez más con cloruro de sodio acuoso saturado. Las capas acuosas se retroextraen una vez con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y se filtran. El disolvente se elimina al vacío y el material bruto se purifica mediante purificación en fase inversa [columna: 275 g C18; eluyente: gradiente de acetonitrilo del 35 % al 60 % en solución de bicarbonato de amonio 10 mM] para obtener el compuesto del título (710 mg, 57 %). ES/MS (m/z): 543,1 (M+H).

Ejemplo 7

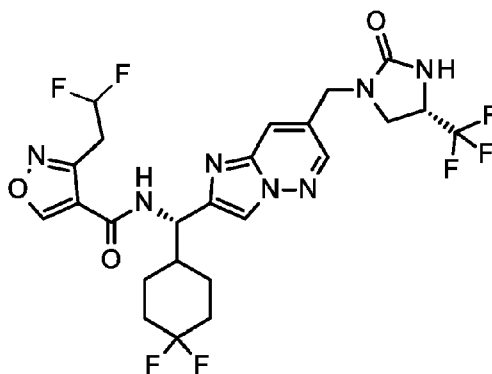
N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-(fluorometil)isoxazol-4-carboxamida



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

Ejemplo 8

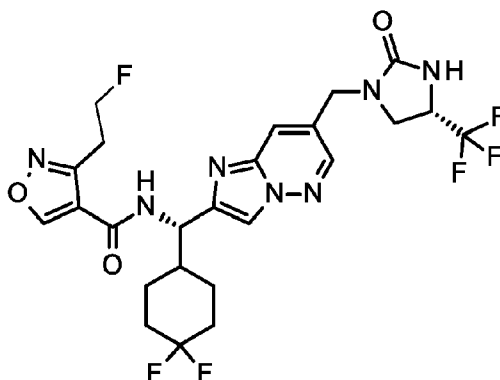
- 5 N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-(2,2-difluoroetil)isoxazol-4-carboxamida



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

10 Ejemplo 9

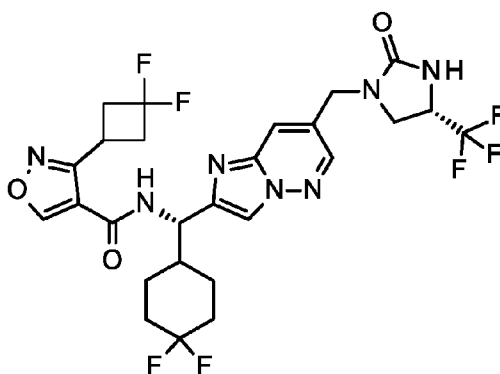
- N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-(2-fluoroetil)isoxazol-4-carboxamida



- 15 Esquema 12, etapa C: El compuesto del título se prepara a partir del ácido 3-(2-fluoroetil)isoxazol-4-carboxílico de manera fundamentalmente análoga al procedimiento del ejemplo 1. ES/MS (m/z): 574,2 (M+H).

Ejemplo 10

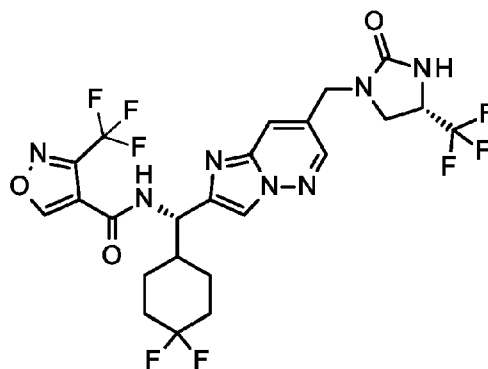
- 3-(3,3-Difluorociclobutil)-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]isoxazol-4-carboxamida



Esquema 12, etapa C: El compuesto del título se prepara a partir del ácido 3-(3,3-difluorociclobutil)isoxazol-4-carboxílico de manera fundamentalmente análoga al procedimiento del ejemplo 1. ES/MS (m/z): 618,1 (M+H).

Ejemplo 11

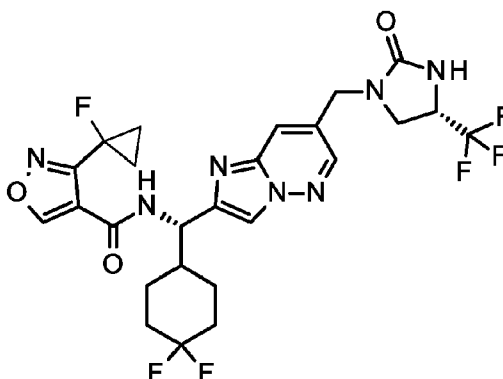
- 5 N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida



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

- 10 Ejemplo 12

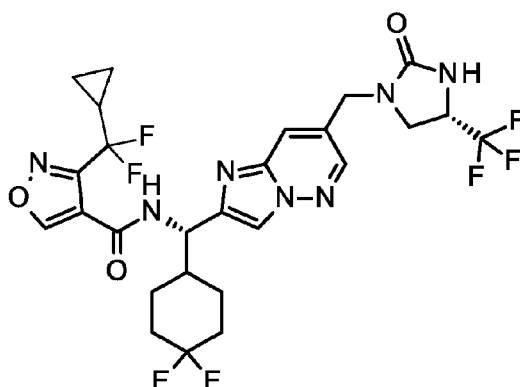
N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-(1-fluorociclopropil)isoxazol-4-carboxamida



- 15 Esquema 12, etapa C: El compuesto del título se prepara a partir del ácido 3-(1-fluorociclopropil)isoxazol-4-carboxílico de manera fundamentalmente análoga al procedimiento del ejemplo 1. ES/MS (m/z): 586,2 (M+H).

Ejemplo 13

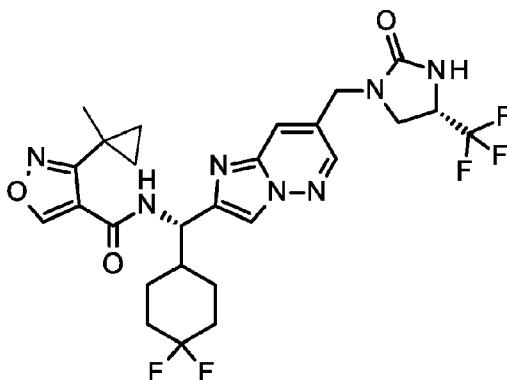
3-[Ciclopropil(difluoro)metil]-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]isoxazol-4-carboxamida



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

Ejemplo 14

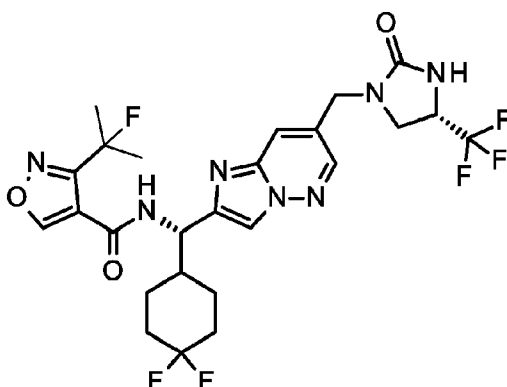
- 5 N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-(1-metilciclopropil)isoxazol-4-carboxamida



Esquema 12, etapa C: El compuesto del título se prepara a partir del ácido 3-(1-metilciclopropil)isoxazol-4-carboxílico de forma fundamentalmente análoga al procedimiento del ejemplo 1. ES/MS (m/z): 582,2 (M+H).

10 Ejemplo 15

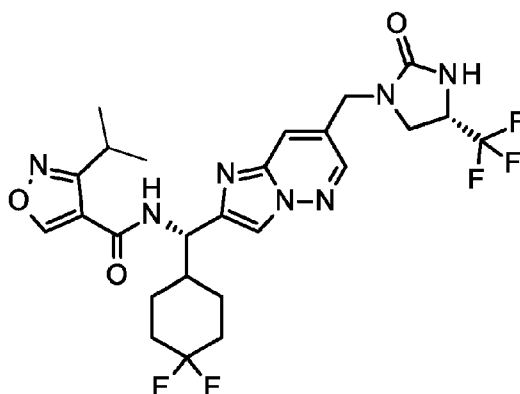
- N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-(1-fluoro-1-metiletil)isoxazol-4-carboxamida



- 15 Esquema 12, etapa C: El compuesto del título se prepara a partir del ácido 3-(1-fluoro-1-metiletil)isoxazol-4-carboxílico de manera fundamentalmente análoga al procedimiento del ejemplo 1. ES/MS (m/z): 588,2 (M+H).

Ejemplo 16

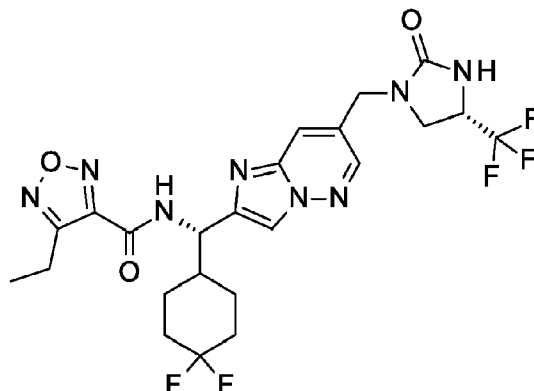
- N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-isopropilisoxazol-4-carboxamida



Esquema 12, etapa C: El compuesto del título se prepara a partir del ácido 3-isopropilisoxazol-4-carboxílico de manera fundamentalmente análoga al procedimiento del ejemplo 1. ES/MS (m/z): 570,2 ($M+H$).

Ejemplo 17

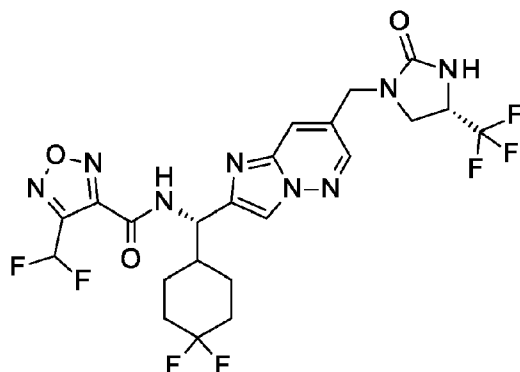
- 5 N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



Esquema 12, etapa C: El compuesto del título se prepara a partir del ácido 4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico de manera fundamentalmente análoga al procedimiento del ejemplo 6. ES/MS m/z 557,2 ($M+H$).

10 Ejemplo 18

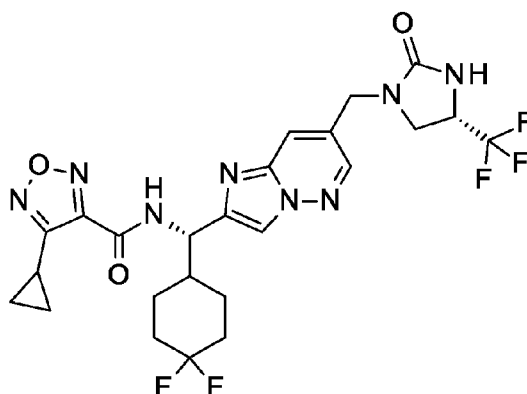
- N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-[7-[[[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-(difluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



- 15 Esquema 12, etapa C: El compuesto del título se prepara a partir del ácido 4-(difluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico de manera fundamentalmente análoga al procedimiento del ejemplo 6. ES/MS m/z 579,0 ($M+H$).

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



Esquema 12, etapa C: Se disuelve 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (75 mg, 0,41 mmol) en THF (4,0 ml) y agua (2,0 ml), y después se añade LiOH acuoso (1,0 M, 0,45 ml, 0,45 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y, a continuación, se añade más LiOH acuoso (1,0 M, 0,25 ml, 0,25 mmol). Tras agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se concentra al vacío. Se añade tolueno y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en DMF (1,6 ml) y se enfría hasta -30 °C en un baño de acetonitrilo/hielo seco. Se añade HATU (0,31 g, 0,84 mmol), se agita la mezcla durante 5 minutos a -30 °C y se retira el baño. Al alcanzar 0 °C, se añade (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 se deja que la reacción se caliente hasta la temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se diluye con EtOAc, se transfiere a un embudo de separación y se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado/agua 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 bruto se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice eluyendo con acetona y hexano para obtener el compuesto del título (130 mg, 56 %). ES/MS (m/z) 569,2 (M+H).

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 del ácido etanosulfónico

Se prepara la sal 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 disolviendo 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 agitaba a 800 rpm a temperatura ambiente hasta obtener una solución amarillenta transparente. Esta solución se filtra a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm hacia un nuevo vial limpio. A esta solución se le añade ácido etanosulfónico al 95 % (300 µl, 3,473 mmol) y la solución transparente persiste. La solución empieza a enturbiarse en cuestión de minutos. Al cabo de una hora, se forma una pasta espesa de sólido blanco y se añaden 10 ml más de EtOAc para diluir ligeramente la pasta. Esta mezcla se deja en agitación a 800 rpm durante toda la noche. Se obtiene una pasta espesa de un sólido blanco brillante. El sólido blanco se aísla en un papel de filtro Whatman al vacío. La torta del sólido blanco brillante se seca *in situ* durante 15 minutos con una corriente de nitrógeno y luego se mantiene toda la noche en una estufa de vacío a 70 °C para obtener el compuesto del título (1,283 g, 59,7 %).

Difracción de rayos X en polvo de formas cristalinas

Los patrones de XRPD de los sólidos cristalinos se obtienen en un difractómetro de polvo de rayos X Bruker D4 Endeavor, equipado con una fuente de CuKα y un detector Vantec, que funciona a 35 kV y 50 mA. La muestra se explora entre 4 y 40 2θ°, con un tamaño de paso de 0,008 2θ° y una velocidad de exploración de 0,5 segundos/etapa, y utilizando divergencia de 1,0 mm, antidispersión fija de 6,6 mm y ranuras detectoras de 11,3 mm. El polvo seco se carga en un portamuestras de cuarzo y se obtiene una superficie lisa utilizando un portaobjetos de vidrio. Los patrones de difracción de la forma cristalina se recogen a temperatura ambiente y humedad relativa. Las posiciones de los picos cristalinos se determinan en MDI-Jade tras el desplazamiento de todo el patrón basado en un patrón interno NIST 675 con picos a 8,853 y 26,774 2θ°. El experto en cristalografía sabe que, para cualquier forma cristalina, las intensidades relativas de los picos de difracción pueden variar debido a la orientación preferente resultante de factores, tales como la morfología y el hábito cristalinos. Cuando están presentes los efectos de la orientación preferida, se alteran las intensidades de los picos, pero no se modifican las posiciones de los picos característicos del polimorfo (véase, por ejemplo, The United States Pharmacopeia, n.º 23, National Formulary, n.º 18, págs. 1843-1844, 1995). Además, el experto en cristalografía sabe que, para cualquier forma cristalina, las posiciones angulares de los picos pueden variar ligeramente. Por ejemplo, las posiciones de los picos pueden desplazarse debido a una variación de la temperatura a la que se analiza una muestra, al desplazamiento de la muestra o a la presencia o ausencia de un patrón interno. En el presente caso, se supone que una variabilidad de la posición del pico de ±0,2 2θ° para tener en cuenta estas posibles variaciones sin obstaculizar la identificación inequívoca de la forma cristalina indicada. La confirmación de una forma cristalina puede hacerse basándose en cualquier combinación exclusiva de picos distintivos.

Difracción de polvo de rayos X 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 del ácido etanosulfónico cristalina

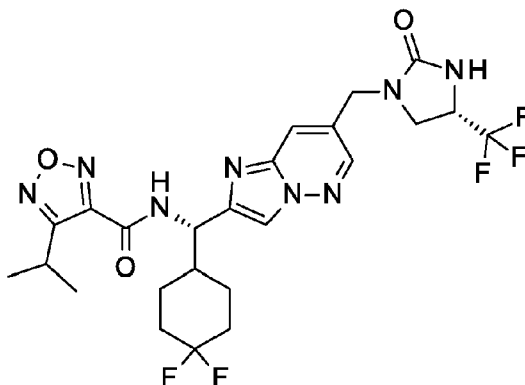
5 Una muestra preparada del ejemplo 19a cristalino (ácido 4-ciclopropil-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida del ácido etanosulfónico) se caracteriza, mediante un patrón de difracción de polvo de rayos X utilizando radiación de CuK α , por tener picos de difracción (valores 2-theta) como los descritos en la tabla A siguiente y, en concreto, por tener picos en 19,2 junto 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.

10 Tabla A: Picos de difracción de polvo de rayos X de la 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 del ácido etanosulfónico cristalina

Pico	Ángulo (°2-theta) $\pm 0,2^\circ$	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

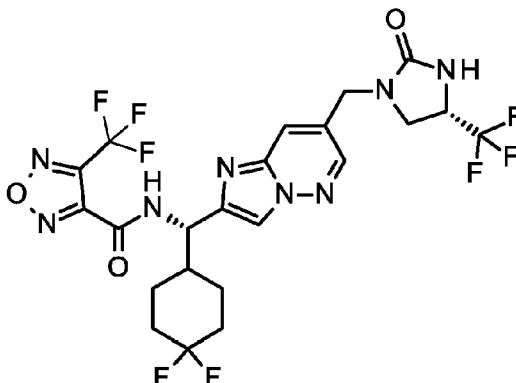
15 4-Isopropil-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



Esquema 12, etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de 4-isopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato de etilo de forma fundamentalmente análoga al procedimiento del ejemplo 19. ES/MS (m/z) 571,2 (M+H).

20 Ejemplo 21

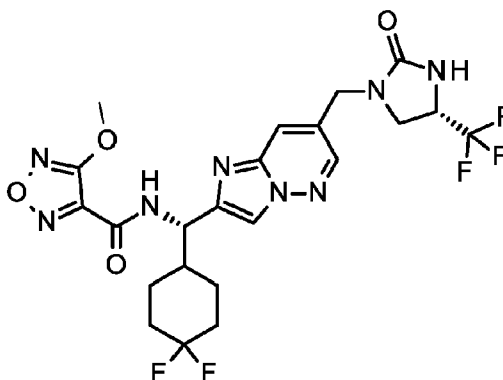
N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-(trifluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



- 5 Esquema 12, etapa C: Una mezcla de 4-(trifluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (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 en columna rápida en gel de sílice eluyendo con hexano y acetona para obtener un producto impuro. El residuo resultante se purifica mediante HPLC de fase inversa [acetonitrilo/(NH₄)₂CO₃ 10 mM (pH 10)] para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (22 mg, 29 %). ES/MS (m/z) 597,2 (M+H).

Ejemplo 22

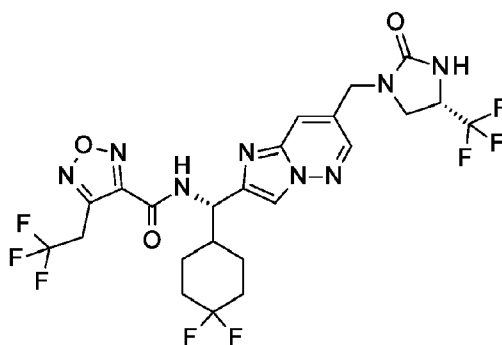
N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-metoxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



- 15 Esquema 12, etapa C: Al N-(4-metoxi-1,2,5-oxadiazol-3-carbonil)-N-metil-carbamato de terc-butilo (65 mg, 0,25 mmol) se le añade 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 hasta 60 °C durante 40 minutos y después hasta 80 °C durante 18 horas. La mezcla se concentra al vacío y se purifica mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice eluyendo con amoníaco 7 N en MeOH y DCM para obtener el compuesto del título como una espuma amarilla (94 mg, 73 % de rendimiento). ES/MS (m/z) 559,2 (M+H).

Ejemplo 23

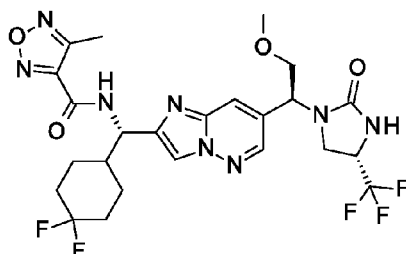
N-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)-7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



Esquema 12, etapa C: El compuesto del título se prepara a partir de 4-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato de etilo de manera fundamentalmente análoga al procedimiento del ejemplo 19. ES/MS (m/z): 611,2 (M+H).

Ejemplo 24

- 5 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 clorhidrato 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 (7,5 g, 15 mmol) en EtOAc (150 ml) se le añade trietilamina (8,2 ml, 58 mmol). Tras agitar durante cinco minutos, se añade 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). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añaden ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (640 mg, 5 mmol), trietilamina (0,70 ml, 5 mmol) y anhídrido propilfosfónico (solución 1,67 M en EtOAc, 3 ml, 5 mmol). Después de agitar durante una hora, se inactiva la reacción con agua y NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se agita durante 5 minutos, se transfiere a un embudo de decantación y se separan las capas. La capa acuosa se extrae dos veces más con EtOAc, y las capas orgánicas reunidas se lavan con NaHCO₃ acuoso saturado, seguido de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las capas orgánicas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran al vacío. El material bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM y MeOH para obtener un producto impuro que se repurifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM y EtOH para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6,61 g, 77 %). ES/MS (m/z): 587,2 (M+H).

Ejemplo 24a

Preparación 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 del ácido hemietano-1,2-disulfónico

- Se prepara una sal 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 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).92 g, 4,98 mmol) (véase el ejemplo 24) en acetonitrilo (10 ml) hasta obtener una solución amarilla transparente, filtrando después a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm hacia un nuevo vial limpio. Se disuelve ácido 1,2-etanodisulfónico dihidratado (580 mg, 2,513 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a 80 °C. Mientras se agita a 800 rpm a 60 °C se añade rápidamente esta disolución incolora transparente de ácido etanodisulfónico y después se filtra en caliente a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm a la disolución amarilla transparente del compuesto. La solución amarilla transparente se convierte rápidamente en una suspensión turbia de un sólido blanco bajo un sobrenadante amarillo. Con la adición completa del ácido, se produce una suspensión espesa de un sólido blanco en un sobrenadante amarillo. Esta suspensión se agita a 800 rpm/60 °C durante 30 minutos. Se apaga el calor y se agita la muestra a 300 rpm mientras se enfría hasta la temperatura ambiente. Bajo el sobrenadante amarillo aparece una gruesa capa de sólido blanco brillante. El sólido blanco se aísla en un papel de filtro Whatman al vacío. La torta del sólido blanco brillante se seca *in situ* durante 15 minutos en una corriente de nitrógeno y después durante 1 hora en una estufa de vacío a 70 °C para obtener el compuesto (3,03 g, 89,3 %).

Difracción de polvo de rayos X 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 del ácido hemietan-1,2-disulfónico cristalina (ejemplo 24a)

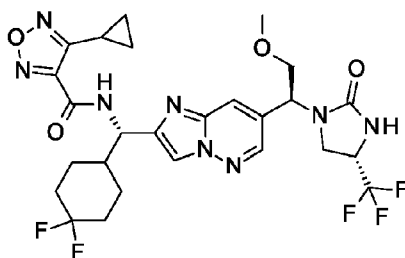
Los patrones XRPD de sólidos cristalinos se obtienen como se describe en el ejemplo 19a. Una muestra preparada del ejemplo 24a cristalino (N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(1S)-2-metoxi-1-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]etil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida del ácido hemietan-1,2-disulfónico) se caracteriza, mediante un patrón de difracción de polvo de rayos X utilizando radiación de CuK α , por tener unos picos de difracción (valores 2-theta) como se describe en la tabla B a continuación y, en concreto, por tener picos a 17,1 junto con uno o más de 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 la 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 del ácido hemietan-1,2-disulfónico cristalina

Pico	Ángulo ($^{\circ}$ 2-theta) $\pm$ 0,2 $^{\circ}$	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

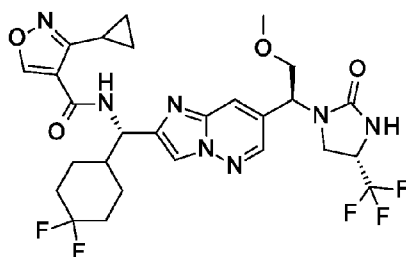
4-Ciclopropil-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(1S)-2-metoxi-1-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]etil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



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

Ejemplo 26

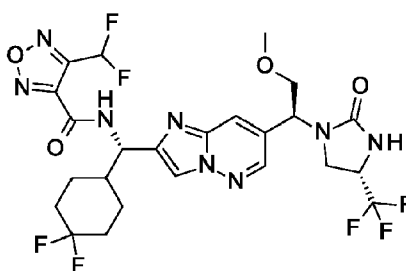
3-Ciclopropil-N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-[7-[(1S)-2-metoxi-1-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]etil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]isoxazol-4-carboxamida



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

Ejemplo 27

- 5 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

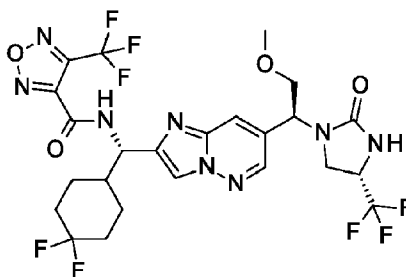


- 10 Esquema 13, etapa K: En un embudo de decantación, una solución de clorhidrato de (4S)-1-[(1S)-1-[2-[(S)-amino-(4,4-difluorociclohexil)metil]imidazo[1,2-b]piridazin-7-il]-2-metoxi-etil]-4-(trifluorometil)imidazolidin-2-ona (pureza en masa del 80 %, 1,0 g, 1,56 mmol) en EtOAc se lava dos veces con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

- 15 La amina resultante y el 4-(difluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (750 mg, 3,12 mmol) se reúnen en un vial, se disuelven en MeOH (10 ml) y se añade 4-dimetilaminopiridina (400 mg, 3,24 mmol). El vial se cierra herméticamente y la mezcla se agita a 70 °C durante 9 horas y, a continuación, se continúa agitando a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción bruta se concentra y se purifica mediante cromatografía en fase inversa (columna C18 de 360 g; disolvente A: HCO₂H ac. al 0,1 %, disolvente B: acetonitrilo; disolvente B del 30-100 % durante 39 minutos). Las fracciones que contienen producto se concentran al vacío para eliminar los compuestos volátiles y la mezcla acuosa resultante se neutraliza con NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se extrae tres veces con EtOAc, y las capas orgánicas reunidas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran al vacío para obtener el compuesto del título en forma de 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



- 25 Esquema 13, etapa K: El compuesto del título se prepara a partir de 4-(trifluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxilato de etilo de forma fundamentalmente análoga al procedimiento del ejemplo 27 (121 mg, 82 %). ES/MS (m/z): 641,2 (M+H).

IL-17A:IL-17RAAlfaLISA

- 30 La capacidad de los compuestos para inhibir la unión de IL-17A a IL-17RA puede evaluarse con un ensayo AlphaLISA. La expresión y purificación de los reactivos proteicos IL17A e IL17RA para AlfaLISA puede llevarse a cabo

fundamentalmente como sigue. Se expresa en células de insecto un constructo de citocina IL-17A (secuencia de referencia NP_002181), residuos 1-155, con un marcador AVI C-terminal, seguido de un marcador His, junto con BirA para la biotinylation *in vivo*. El receptor IL-17RA (NP_055154), residuos 1-317, con las mutaciones N206D/N265D se expresa en células de insecto con un sitio de corte C-terminal de trombina, seguido de un marcador FLAG. La IL-17A y la IL-17RA se amplifican por PCR y se clonan por TOPO en vectores pFastBac (Thermo Fisher Scientific. Carlsbad, CA).

Tabla 1: Número de SEQ ID de las secuencias de las construcciones de IL17A, BirA e IL17RA

Secuencia de aminoácidos para:	SEQ ID NO:
IL17A residuos 1-155 + marcador AVI + marcador His (secuencia de referencia NP_002181)	1
BirA (para biotinylation <i>in vivo</i>)	2
IL17RA residuos 1-317 con mutaciones N206D, N265D + sitio de corte de trombina + marcador FLAG (NP_055154)	3

Se usó la expresión convencional de baculovirus, utilizando una versión modificada del protocolo del sistema Bac a Bac (Thermo Fisher Scientific. Carlsbad, CA), junto con el bácmido DH10EMBacY (Geneva Biotech., Ginebra, Suiza), para generar virus. Las fermentaciones de IL-17A e IL-17RA en células Sf9 duran 72 horas. Las proteínas resultantes se recogen por centrifugación y los sobrenadantes se transfieren para su purificación. La IL-17A se aísla del sobrenadante mediante cromatografía de afinidad con níquel y se purifica mediante cromatografía de exclusión por tamaño. La IL-17RA se aísla del sobrenadante mediante cromatografía de afinidad con FLAG y se purifica mediante cromatografía de exclusión por tamaño.

Para ensayar los compuestos de la presente invención, se diluyen en serie 0,1 µl de un compuesto de ensayo en DMSO al 100 % utilizando un manipulador de líquidos ecoacústico (LabCyte Sunnydale, CA) en placas proxi de 384 pocillos (Perkin Elmer). Se añaden a la placa 5 µl de IL-17RA-FLAG, seguida de la adición de 5 µl de IL-17A-His marcada con Avi para proporcionar una concentración final de 2 nM de IL-17RA e IL-17A, respectivamente. El ensayo se lleva a cabo en HEPES 20 mM, NaCl 150 mM, Tween-20 al 0,05 %, seroalbúmina humana al 0,1 %, pH 7 y DMSO al 1 %. La mezcla de ensayo se deja en incubación a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras 2 horas de incubación, se añaden a la placa 10 µl de microesferas donantes de estreptavidina (20 µg/ml final) y microesferas aceptoras anti-FLAG (20 µg/ml final). La placa se deja en incubación durante una hora a temperatura ambiente y luego se lee en el Envision (Perkin Elmer). Los valores relativos de CI_{50} se determinan utilizando un ajuste de cuatro parámetros como se muestra en la ecuación 1. En esta ecuación, la parte inferior y superior se definen como las mesetas de la curva, y H es la pendiente de la colina. No se observa ningún efecto inhibidor con la adición de DMSO al 0,1 % únicamente.

Ecuación 1

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

Los valores de CI_{50} proporcionados para los ejemplos 1-28 en la tabla 2 ilustran la inhibición de la transducción de señales 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 transducción de señales 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 puede evaluarse con un ensayo de neutralización de IL-17A humana basado en células realizado fundamentalmente como sigue. Se cultivan células HT-29 (n.º HTB-38; ATCC) en una placa de 96 pocillos (n.º 3596; Costar) a 20 000 células por pocillo en medio 5A de McCoy (modificado) (n.º 16600-082; Gibco) suplementado con FBS al 10 %. Las células se tratan con 90 ng/ml de IL-17A humana (n.º 317-ILB; R&D Systems) en presencia del 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 utilizando un kit de ELISA comercial (n.º DY275; R&D Systems). En cada experimento se incluyen tratamientos de medio solo para evaluar los niveles basales de CXCL1/GROα. El porcentaje de inhibición se calcula mediante 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 CI_{50} proporcionados para los ejemplos 1-28 en la tabla 2 ilustran la neutralización de la transducción de señales mediada por IL-17A humana en células HT-29, e ilustran la actividad de los compuestos de la reivindicación 1 como inhibidores de IL-17A.

5

Tabla 2: Valores de CI_{50} proporcionados para los ejemplos 1-28

Compuesto	AlphaLISA CI_{50}	HT-29 CI_{50}
Ejemplo 1	15,7 ± 7,0 nM (n = 6)	51,6 ± 23,5 nM (n = 7)
Ejemplo 2	15,2 ± 2,5 nM (n = 2)	53,3 ± 26,4 nM (n = 3)
Ejemplo 3	27,7 ± 2,4 nM (n = 4)	127 nM (n = 1)
Ejemplo 4	13,0 ± 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)

Compuesto	AlphaLISA CI_{50}	HT-29 CI_{50}
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 ratones

La biodisponibilidad oral (%F) de los compuestos de la invención puede determinarse en ratones mediante la determinación de un AUC en plasma sanguíneo de 8 horas (nM*h) tras la administración intravenosa y oral realizada fundamentalmente como sigue. Se administra a ratones macho (n = 3) el compuesto mediante inyección en embolada intravenosa (1 mg/kg) u oral (3 mg/kg). Para la administración intravenosa, se utiliza un vehículo de capsitol al 20 % p/v en tampón $NaPO_4$ (25 mM) ajustado a pH 2 en un volumen de 5 ml/kg. Para la administración oral, se utiliza un vehículo de HEC/P80/AF/PW (sonda sonicada para obtener una suspensión homogénea) en un volumen de 10 ml/kg. La sangre se extrae mediante sangrado safeno utilizando K2 EDTA como anticoagulante. Se recogen aproximadamente 20 µl de sangre (o suficiente para 1 mancha) mediante un tubo capilar y se transfieren a una tarjeta en forma de una mancha de sangre seca. Las tarjetas se dejan secar durante al menos 2 horas antes de enviarlas para su análisis. La concentración en sangre de los compuestos de cada ratón se mide mediante cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem en los puntos temporales de 0,08 (sólo IV), 0,25, 0,5, 0,75, 2, 4 y 8 horas. La biodisponibilidad oral (%F) se determina mediante la siguiente ecuación: $[\%F = (AUC/dosis)_{p.o.}/(AUC/dosis)_{i.v.}]$. Los resultados de biodisponibilidad oral de los compuestos de ejemplo 1-7, 9, 11, 19, 24 y 25 se presentan en la tabla siguiente en forma de %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 inhibidores novedosos de la transducción de señales mediada por IL-17A, y demuestran ser una combinación ventajosa de propiedades farmacológicas, tales como una inhibición potente de la unión de IL-17A al receptor de IL-17 y de la transducción de señales a través del mismo, la biodisponibilidad oral y un perfil toxicológico generalmente favorable en estudios de 4 días en ratas. Como tales, se cree que los compuestos de la presente invención, en especial los compuestos de fórmula I y los ejemplos proporcionados en el presente documento, son útiles en el tratamiento de la psoriasis, la artritis reumatoide y/o la esclerosis múltiple, la artritis psoriásica, la espondiloartritis axial, la espondilitis anquilosante, la hidradenitis supurativa, el lupus eritematoso sistémico, la pustulosis palmoplantar (PPP), la dermatitis atópica, el asma y la EPOC.

10 Listado de secuencias de aminoácidos y de nucleótidos

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

MTPGKTSLSVLLLLLSLEAIVKAGITIPRNP GCPNSEDKNFPRTVMVNLNIHNRNTNT
NPKRSSDYNRSTSPWNLHRNEDPERYP S VIWEAKCRHLGCINADGNVDYHMNSVP
IQQEILVLRREPPHCPNSFRLEKILVSVGCTCVTPIVHHVAGLNDIFEAQKIEWHEHHH
HHH

<SEQ ID NO:2;PRT1;SECUENCIA ARTIFICIAL> BirA

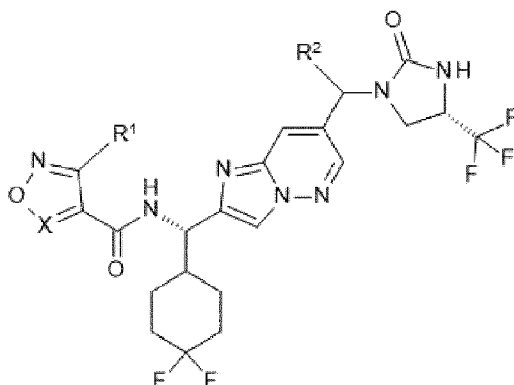
MALKDNTVPLKLIALLANGEFHSGEQLGETLGMSRAAINKHIQTLRDWGVDFVFTVP
GKGYSLEPIQLLNAKQILGQLDGGSAVLVIDSTNQYLLDRIGELKSGDACIAEYQ
QAGRGRGRKWFSPFGANLYLSMFWRLEQGPAAAGLSLVIGIVMAEVLRLKLGADK
VRVKWPNDLYLQDRKLAGILVELTGKTGDAAQIVIGAGINMAMRRVEESVVNQGW
ITLQEAGINLDRNTLAAMLIRELRAALELFEQEGLAPYLSRWEKLDNFINRPVKLIIGD
KEIFGISRGIDKQGALLLEQDGIKPWMGGEISLRS AEK

<SEQ ID NO: 3; PRT1;SECUENCIAARTIFICIAL> IL17RA residuos 1-317 con mutaciones N206D, N265D + sitio de corte de trombina + marcador FLAG

MGAARSPPSAVPGPLLGLLLLLLGV LAPGGASLRLLDHRALVCSQPGLNCTVKNSTC
LDDSWIHPRNLTPSSPKDLQIQLHFAHTQQGDLFPVAHIEWTLQTDASILYLEGAELS
VLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRRWRFTFSHFVVDPDQEYEVTVHHLPKPIPDGD
PNHQSKNFLVPDCEHARMKVTTPCMSSGSLWDPDITVETLEAHQLRVSF TLWNEST
HYQILLTSFPHMENHSCFEHMH HIPAPRPEEFHQ RSDVTLTLRNLKGCCR HQVQIQPF
FSSCLNDCLRHSATVSCPEMPDTP EPIPDYMLVPRGSDYKDDDDK

REIVINDICACIONES

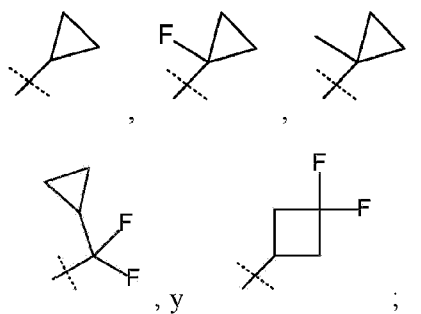
1. Un compuesto de la fórmula:



en la que:

5 X es CH, o N;

R¹ es -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -CF(CH₃)₂, -CF₂CH₃, -OCH₃,



10 y

R² es -H o -CH₂OCH₃;

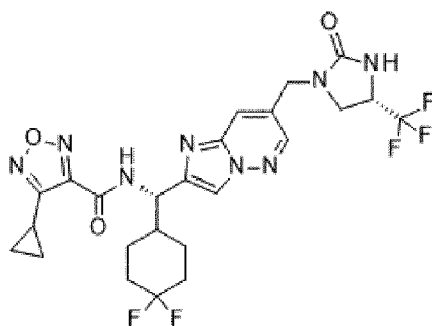
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1 en el que X es CH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto según la reivindicación 1 en el que X es N, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 4. El compuesto según la reivindicación 2 o 3 en el que R² es -CH₂OCH₃, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 3 de fórmula:

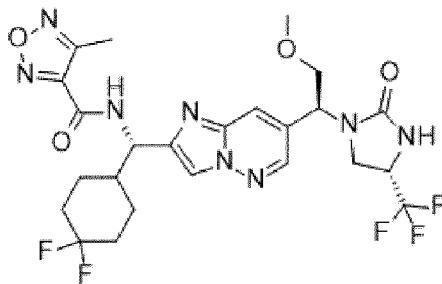


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 5 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 del ácido etanosulfónico cristalina.

5 7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5 o 6 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 del ácido etanosulfónico cristalina **caracterizado por** un patrón de difracción de polvo de rayos X utilizando radiación CuK α que tiene un pico de difracción en el ángulo de difracción 2-theta de 19,2 junto 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.

10 8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 4 de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4 u 8 que es 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 del ácido hemietan-1,2-disulfónico cristalina.

20 10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 8 o 9 que es 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 del ácido hemietan-1,2-disulfónico cristalina **caracterizado por** un patrón de difracción de polvo de rayos X utilizando radiación CuK α que tiene un pico de difracción en el ángulo de difracción 2-theta de 17,1 junto con uno o más de 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.

11. El compuesto según la reivindicación 1 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;

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-etilisoxazol-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-metilisoxazol-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-(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;

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;

35 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;

40 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;

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;
- 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 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;
- 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-metiletil)isoxazol-4-carboxamida;
- 10 N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)-7-[(4S)-2-oxo-4-(trifluorometil)imidazolidin-1-il]metil]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]metil]-3-isopropilisoxazol-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;
- 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;
- 15 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;
- 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;
- 20 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;
- 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
- 25 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 farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.
14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un 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.
- 35 15. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 14, en el que la enfermedad o el trastorno es la psoriasis.