

DIHIDROPIRROLOPIRIDINAS INHIBIDORAS DE ROR-GAMMA

SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud invoca el beneficio de la fecha de entrega de la Solicitud Provisional de los EE.UU. No. 62/063.912, entregada el 14 de octubre de 2014 y la Solicitud Provisional de los EE.UU. No. 62/074.406, entregada el 3 de noviembre de 2014. Los contenidos completos de las solicitudes antes mencionadas se incorporan a la presente documentación a modo de referencia.

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

[0002] La presente invención se relaciona con nuevos inhibidores del receptor huérfano gamma relacionado con el receptor de ácido retinoico ("ROR γ " o "ROR-gamma"), procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que contienen estos inhibidores, y su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, metabólicas, autoinmunes y otras enfermedades mediadas por ROR γ .

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] Los receptores huérfanos relacionados con el receptor de ácido retinoico (ROR) son una subfamilia de factores de transcripción de la superfamilia de receptores nucleares de hormonas esteroideas (Jetten & Joo (2006) Adv. Dev. Biol. 2006, 16, 313-355). La familia de ROR consiste en ROR alfa (ROR α), ROR beta (ROR β) y ROR gamma (ROR γ), cada uno codificado por un gen separado (en humano: *RORA*, *RORB* y *RORC*, respectivamente; en ratón: *rora*, *rorb* y *rorc*, respectivamente). Los ROR contienen cuatro dominios principales compartidos por la mayoría de los receptores nucleares: un dominio N-terminal, un dominio de unión a ADN altamente conservado (DBD) que consiste en dos motivos de dedos de cinc, un dominio bisagra, y un dominio de unión a ligando (LBD). Cada gen ROR genera varias isoformas, que solo difieren en sus dominios N-terminales. El ROR γ tiene dos isoformas: ROR γ 1 y ROR γ 2 (también conocido como ROR γ t). El ROR γ se refiere a ROR γ 1 y/o ROR γ t. El ROR γ 1 es expresado en una variedad de tejidos incluyendo timo, músculo, riñón en hígado, pero el ROR γ t se expresa exclusivamente en las células del sistema inmune, tiene un papel crítico en la timopoyesis y en el desarrollo de varios tejidos linfoides secundarios, y

es un regulador clave de la diferenciación de las células Th17 (Jetten, 2009, Nucl. Recept. Signal., 7:e003, doi:10.1621/nrs.07003, Epub 2009 Apr 3).

[0004] Las células Th17 son un subgrupo de células T ayudantes que preferencialmente producen las citoquinas proinflamatorias IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22. Las células Th17 y sus moléculas efectoras, tales como IL-17, IL-21, IL-22, GM-CSF y CCL20, se asocian con la patogénesis de varias enfermedades autoinmunes e inflamatorias, tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, alergia y asma (Maddur y col., 2012, Am. J. Pathol., 181:8-18). Los hallazgos recientes apoyan el rol de IL17 y las células Th17 en la patogénesis del acné (Thiboutot y col., 2014, J. Invest. Dermatol., 134(2):307-10, doi: 10.1038/jid.2013.400; Agak y col., 2014, J. Invest. Dermatol., 134(2):366-73, doi: 10.1038/jid.2013.334, Epub 2013 Aug 7). Las células Th17 también son potentes inductores de inflamación asociada con endometriosis, una enfermedad inflamatoria crónica (Hirata y col., 2010, Endocrinol., 151:5468-5476; Hirata y col., 2011, Fertil Steril., Jul;96(1):113-7, doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.04.060, Epub 2011 May 20). Además, las células Th17 tienen un rol principal en los modelos autoinmunes murinos de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), artritis inducida por colágeno (CIA) y artritis inducida por adyuvante (AIA) (Bedoya y col., 2013, Clin. Dev. Immunol., 2013:986789, Epub 2013 Dec 26). Las células Th17 se activan durante los procesos inflamatorios y de enfermedad autoinmune y son responsables del reclutamiento de otros tipos celulares inflamatorios, en particular los neutrófilos, para mediar la patología de los tejidos blanco (Miossec & Kolls, 2012, Nature Rev., 11:763-776; Korn y col., 2009, Annu. Rev. Immunol., 27:485-517). La función celular Th17 aberrante se ha asociado con una variedad de enfermedades autoinmunes, incluyendo esclerosis múltiple y artritis reumatoide. La enfermedad autoinmune se cree que surge de la ruptura del equilibrio entre las células T efectoras y reguladoras (Solt y col., 2012, ACS Chem. Biol., 7:1515-1519, Epub 2012 July 9). La importancia de ROR γ t para la diferenciación de las células Th17 y el rol patogénico de las células Th17 se evidencia por el hecho de que los ratones deficientes en ROR γ t tienen muy pocas células Th17 y tienen una reducción de la severidad de EAE (Ivanov y col., 2006, Cell, 126:1121-1133).

[0005] Los ritmos circadianos son ciclos diarios de cambios de comportamiento y fisiológicos que están regulados por relojes circadianos endógenos. Varios estudios han establecido asociaciones entre la función y la expresión de los receptores nucleares (incluyendo a ROR γ), el circuito regulatorio circadiano, y la regulación de varios procesos fisiológicos (Jetten (2009) *op. cit.*).

[0006] El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es una enfermedad inflamatoria crónica regulada por linfocitos T. Los pacientes con SAOS tienen un incremento significativo de la frecuencia de células Th17 periféricas, de los niveles de IL-17 y de ROR γ t (Ye y col., 2012, *Mediators Inflamm.*, 815308, doi: 10.1155/2012/815308, Epub 2012 Dec 31).

[0007] Varios estudios han proporcionado evidencias para el rol de los ROR en el cáncer. Los ratones deficientes de expresión de ROR γ exhiben una alta incidencia de linfomas tímicos que con frecuencia hacen metástasis en hígado y bazo. Se ha demostrado que la alta expresión de los genes asociados a Th17 (incluyendo a ROR γ) y los altos niveles de células Th17 en el microentorno tumoral se correlacionan con un mal pronóstico en varios tipos de cánceres, incluyendo cáncer de pulmón, gástrico, de mama y de colon (Tosolini y col., 2011, *Cancer Res.*, 71:1263-1271, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2907, Epub 2011 Feb 8; Su y col., 2014, *Immunol. Res.*, 58:118-124, doi: 10.1007/s12026-013-8483-y, Epub 2014 Jan 9; Carmi y col., 2011, *J. Immunol.*, 186:3462-3471, doi: 10.4049/jimmunol.1002901, Epub 2011 Feb 7; Chen y col., 2013, *Histopathology*, 63:225-233, doi: 10.1111/his.12156, Epub 2013 Jun 6).

[0008] Se ha identificado al ROR γ con un rol regulatorio en la homeostasis de lípidos/glucosa, y se ha asociado con síndrome metabólico, obesidad (Meissburger y col., 2011, *EMBO Mol. Med.*, 3:637–651), hepatoesteatosis, resistencia a la insulina y diabetes.

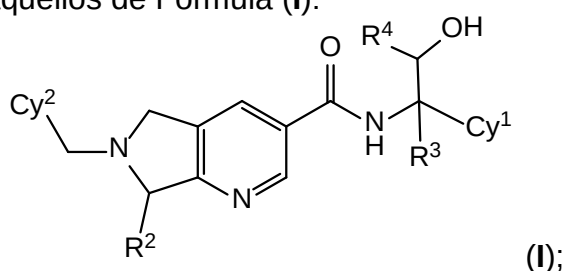
[0009] Otras evidencias para el rol de ROR γ en la patogénesis de enfermedades inflamatorias, metabólicas, efectos circadianos, cáncer, y enfermedades y trastornos autoinmunes se puede hallar en las siguientes referencias: Chang y col., 2012, *J. Exp. Pharmacol.*, 4:141-148; Jetten y col., 2013, *Frontiers Endocrinol.*, 4:1-8; Huh & Littman, 2012, *Eur. J. Immunol.*, 42:2232-2237; Martinez y col., 2008, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1143:188-211; Pantelyushin y col.,

2012, J. Clin. Invest., 122:2252-2256; Jetten & Ueda, 2002, Cell Death Differen., 9:1167-1171; Solt y col., 2010, Curr. Opin. Lipidol., 21:204-211.

[0010] Teniendo en cuenta el rol de ROR γ en la patogénesis de las enfermedades, la inhibición de la actividad de ROR γ y la diferenciación celular y actividad de las células Th17, incluyendo la producción de IL17, tendrá un beneficio terapéutico significativo. Por lo tanto, es deseable preparar compuestos que inhiban la actividad de ROR γ y que por lo tanto tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, autoinmunes, metabólicas, efectos circadianos, cáncer, y otras enfermedades mediadas por ROR γ , tales como por ejemplo, asma, dermatitis atópica, acné, enfermedad de Crohn, enteritis regional, colitis ulcerativa, síndrome de Sjögren, uveítis, enfermedad de Behçet, dermatomiositis, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, psoriasis, artritis psoriática, asma resistente a esteroides y artritis reumatoide.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0011] Ahora se ha hallado que los compuestos que se describen en la presente documentación, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son inhibidores eficaces de ROR γ (véase por ejemplo, la Tabla 2). Dichos compuestos incluyen a aquellos de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde cada uno de R², R³, R⁴, Cy¹, y Cy² son como se define y se describe en la presente documentación.

[0012] Los compuestos provistos, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son agonistas inversos o antagonistas de ROR γ y son útiles para tratar una variedad de enfermedades,

trastornos o condiciones. Dichas enfermedades, trastornos, o condiciones incluyen a las que se describe en la presente documentación.

[0013] Los compuestos provistos se pueden usar solos (o sea, como una monoterapia) o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos eficaces para tratar cualquiera de las indicaciones que se describen en la presente documentación.

[0014] Los compuestos que se proveen en la presente documentación poseen la ventaja técnica de tener relevancia terapéutica en ensayos de competición libres de células, ensayos transcripcionales basados en células, ensayos en sangre completa, y ensayos de canal de potasio hERG, por ejemplo, véanse las Tablas 2 y 3 más adelante.

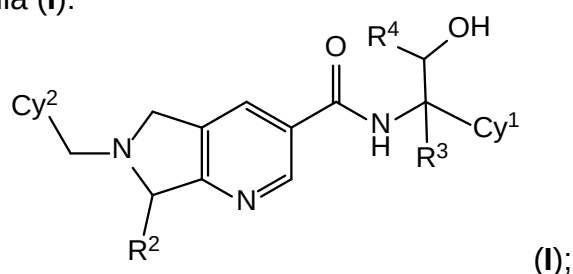
BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0015] La Figura 1 ilustra el difractograma de rayos x en polvo de mesilato de (S)-7-etil-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietil)-6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE ALGUNAS FORMAS DE REALIZACIÓN

1. Descripción General de Compuestos de la Invención

[0016] En algunas formas de realización, la presente invención provee un compuesto de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

R² es (C₁-C₃)alquilo, hidroxí(C₁-C₃)alquilo, halo(C₁-C₃)alquilo, bencilo, (C₁-C₃)alcoxi(C₁-C₃)alquilo, tetrahidropiranilo, o -CH₂-tetrahidropiranilo;

R³ y R⁴ son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

Cy¹ es fenilo o piridilo, cada uno sustituido con (C₁-C₃)alquilsulfonilo; y

Cy² es hidrógeno, halo(C₁-C₃)alquilo, ciclohexilo, o tetrahidropiraniilo, donde ciclohexilo y tetrahidropiraniilo están opcionalmente sustituidos en cada caso con uno o más grupos seleccionados entre halo(C₁-C₃)alquilo y C₁-C₃(alcoxi).

2. Compuestos y Definiciones

[0017] Los términos “halo” y “halógeno” como se los utiliza en la presente hacen referencia a un átomo seleccionado entre flúor (fluoro, -F), cloro (cloro, -Cl), bromo (bromo, -Br), y yodo (yodo, -I).

[0018] El término “alquilo”, usado solo o como parte de una unidad mayor como por ejemplo “haloalquilo”, significa un radical hidrocarbonado saturado monovalente lineal o ramificado que tiene, salvo que se especifique lo contrario, 1-6 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares. “Monovalente” significa unido al resto de la molécula en un punto.

[0019] El término “haloalquilo” o “halocicloalquilo” incluye grupos monohaloalquilo, polihaloalquilo, y perhaloalquilo donde los halógenos se seleccionan en forma independiente entre flúor, cloro, yodo, y bromo.

[0020] Como se los utiliza en la presente los términos “sujeto” y “paciente” pueden usarse en forma indistinta, y hacen referencia a un mamífero que necesita tratamiento, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos, y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayos y similares). Típicamente, el sujeto es un humano que necesita tratamiento.

[0021] Algunos de los compuestos descritos pueden existir en distintas formas estereoisoméricas. Los estereoisómeros son compuestos que difieren solamente en su configuración espacial. Los enantiómeros son pares de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no son superponibles, comúnmente porque contienen un átomo de carbono sustituido asimétricamente que actúa como centro quiral. “Enantiómero” significa uno de un par de moléculas que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles. Los diasterómeros son estereoisómeros que contienen dos o más átomos de carbono sustituidos

asimétricamente. El símbolo “ $\square$ ” en una fórmula estructural representa la presencia de un carbono que es centro quiral. “R” y “S” representan la configuración de los sustituyentes en torno a uno o más átomos de carbono quirales. De este modo, “R*” y “S*” denotan las configuraciones relativas de los sustituyentes en torno a uno o más átomos de carbono quirales.

[0022] “Racemato” o “mezcla racémica” significa un compuesto de cantidades equimolares de dos enantiómeros, donde dichas mezclas no exhiben actividad óptica, por ejemplo, no rotan el plano de luz polarizada.

[0023] “Isómero geométrico” hace referencia a isómeros que difieren en la orientación de los átomos sustituyentes en torno a un enlace doble carbono-carbono, a un anillo cicloalquilo, o a un sistema bicíclico en puente. Los átomos (distintos de H) a cada lado de un enlaces doble carbono-carbono pueden tener configuración E (los sustituyentes se encuentran en lados opuestos del enlaces doble carbono-carbono) o Z (los sustituyentes se orientan hacia el mismo lado). “R,” “S,” “S*,” “R*,” “E,” “Z,” “cis,” y “trans,” indicant configuraciones relativas a la molécula núcleo. Cuando un compuesto descrito se nombra o ilustra por medio de una estructura sin indicar una forma isomérica geométrica en particular, debe comprenderse que el nombre o estructura abarca un isómero geométrico libre de otros isómeros geométricos, mezclas de isómeros geométricos, o todos los isómeros geométricos.

[0024] Los compuestos de la invención pueden prepararse como enantiómeros individuales por síntesis enantioespecífica o pueden resolverse a partir de una mezcla enantioméricamente enriquecida. Las técnicas de resolución convencionales incluyen la formación de una sal de una base libre de cada isómero de un par enantiomérico usando un ácido ópticamente activo (seguida por cristalización fraccionada y regeneración de la base libre), la formación de la sal de la forma ácida de cada enantiómero de un par enantiomérico usando una amina ópticamente activa (seguida por cristalización fraccionada y regeneración del ácido libre), la formación de un éster o amida de cada uno de los enantiómeros de un par enantiomérico usando un ácido, amina o alcohol ópticamente puro (seguido por separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral), o la

resolución de una mezcla enantiomérica de un material de partida o producto final usando diversos métodos cromatográficos conocidos.

[0025] Cuando la estereoquímica de un compuesto descrito se nombra o ilustra por medio de una estructura, el estereoisómero nombrado o ilustrado tiene al menos 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o 99,9% en peso de pureza relativa a todos los otros estereoisómeros. El porcentaje en peso de pureza relativa a todos los otros estereoisómeros es la relación del peso de un estereoisómero al peso de los otros estereoisómeros. Cuando un enantiómero individual se nombra o ilustra por medio de una estructura, el enantiómero nombrado o ilustrado tiene al menos 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o 99,9% en peso de pureza óptica. El porcentaje en peso de pureza óptica es la relación del peso del enantiómero al peso del enantiómero más el peso de su isómero óptico.

[0026] Cuando la estereoquímica de un compuesto descrito se nombra o ilustra por medio de una estructura, y la estructura nombrada o ilustrada abarca más de un estereoisómero (por ejemplo, como en un par diastereomérico), debe comprenderse que se incluye uno de los estereoisómeros abarcados o cualquier mezcla de los estereoisómeros abarcados. Además debe comprenderse que la pureza estereoisomérica de los estereoisómeros nombrados o ilustrados es al menos 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o 99,9% en peso de pureza relativa a todos los otros estereoisómeros. La pureza estereoisomérica en este caso se determina dividiendo el peso total en la mezcla de los estereoisómeros abarcados por el nombre o estructura por el peso total en la mezcla de todos los estereoisómeros.

[0027] Cuando un compuesto descrito se nombra o ilustra por medio de una estructura sin indicar la estereoquímica, y el compuesto tiene un centro quiral, debe comprenderse que el nombre o estructura abarca un enantiómero del compuesto libre del isómero óptico correspondiente, una mezcla racémica del compuesto y mezclas enriquecidas en un enantiómero en relación a su isómero óptico correspondiente.

[0028] Cuando un compuesto descrito se nombra o ilustra por medio de una estructura sin indicar la estereoquímica y tiene al menos dos centros quirales, debe comprenderse que el nombre o estructura abarca un estereoisómero libre de los otros diastereómeros, mezclas de estereoisómeros, y mezclas de

estereoisómeros donde uno o más diasterómeros están enriquecidos con respecto a los otros diasterómeros.

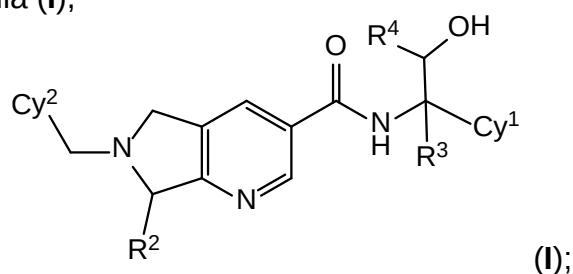
[0029] Los compuestos de la invención pueden presentarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para su uso en medicamentos, las sales de los compuestos de la invención hacen referencia a “sales farmacéuticamente aceptables” no tóxicas. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.

[0030] Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, dietanolamina, n-metil-D-glucamina, L-lisina, L-arginina, amonio, etanolamina, piperazina y trietanolamina.

[0031] Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, carbonato, citrato, diclorhidrato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, bromhidrato, clorhidrato, malato, maleato, malonato, mesilato, nitrato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, y tosilato.

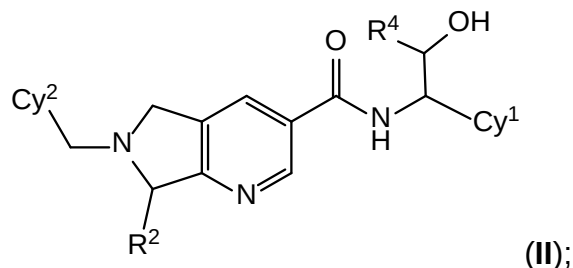
3. Descripción de Compuestos Ejemplificativos

[0032] En una primera forma de realización, la presente invención provee un compuesto de Fórmula (I),



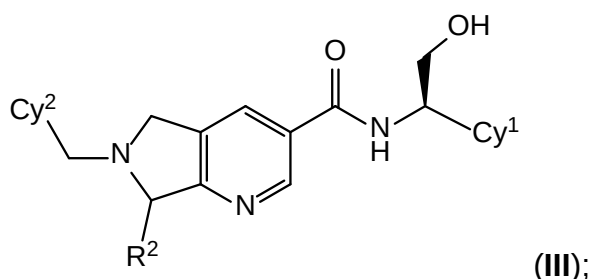
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables son como se describe precedentemente.

[0033] En una segunda forma de realización, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (II):



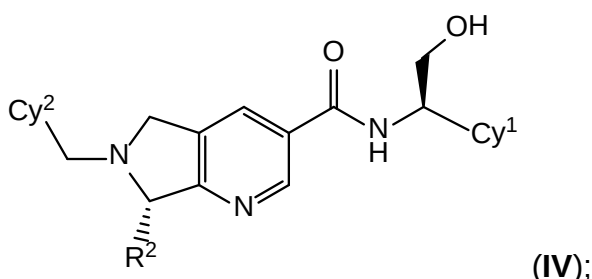
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables en la Fórmula estructural (II) son como se describe para la Fórmula (I).

[0034] En una tercera forma de realización, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables en la Fórmula estructural (III) son como se describe para la Fórmula (I).

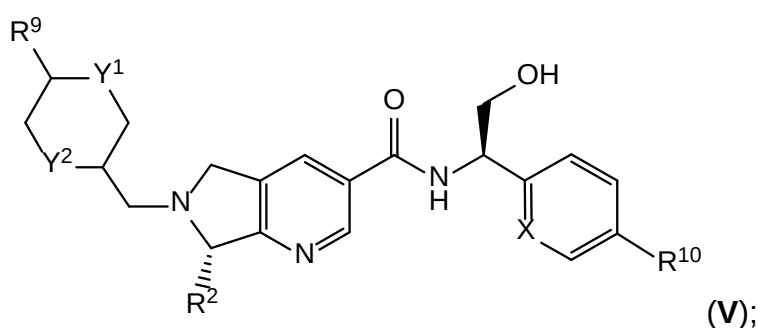
[0035] En una cuarta forma de realización, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (IV):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables en la Fórmula estructural (IV) son como se describe para la Fórmula (I).

[0036] En una quinta forma de realización, Cy² en las Fórmulas (I) a (IV) es ciclohexilo o tetrahidropiraniolo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo(C₁-C₃)alquilo y C₁-C₃(alcoxi).

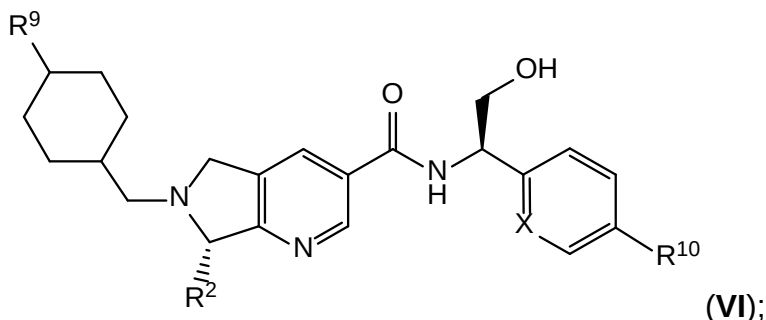
[0037] En una sexta forma de realización, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (V):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X es CH o N, Y¹ es O y Y² es CH₂, Y¹ es CH₂ y Y² es O, o Y¹ y Y² son en cada caso CH₂; R⁹ es halo(C₁-

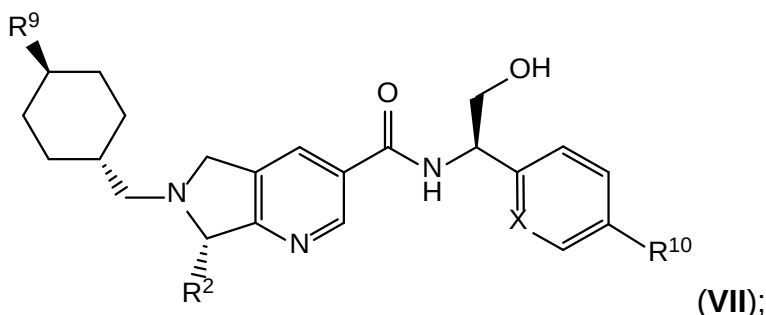
C₃)alquilo; y R¹⁰ es (C₁-C₃)alquilsulfonilo, donde las variables restantes son como se describe para la Fórmula (I) o la quinta forma de realización.

[0038] En una séptima forma de realización, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (VI):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables en la Fórmula estructural (VI) son como se describe para la Fórmula (I), o la quinta o sexta forma de realización.

[0039] En una octava forma de realización, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (VII):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables en la Fórmula estructural (VII) son como se describe para la Fórmula (I), o la quinta o sexta forma de realización.

[0040] En una novena forma de realización, R² en las Fórmulas (I) a (VII) es metilo, etilo, bencilo, o isopropilo, donde las variables restantes son como se describe en la Fórmula (I), o la quinta o sexta forma de realización. De manera alternativa, R² en las Fórmulas (I) a (VII) es etilo o isopropilo, donde las variables restantes son como se describe en la Fórmula (I), o la quinta o sexta forma de realización.

[0041] En una décima forma de realización, R⁹ en las Fórmulas (V) y (VII) es CF₃ y R¹⁰ es SO₂Et o SO₂Me, donde las variables restantes son como se describe en la Fórmula (I), o la quinta, sexta o novena forma de realización.

[0042] Los ejemplos específicos de compuestos de la invención se proveen en la sección de ejemplos. Las sales aceptables farmacéuticamente así como también las formas neutras de estos compuestos están incluidas en la invención.

[0043] En algunas formas de realización, la presente invención provee cualquiera de los compuestos de los ejemplos que se consignan en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0044] En algunas formas de realización, la presente invención provee un método para tratar un paciente (por ejemplo, un humano) con un trastorno mediado por ROR γ que comprende el paso de administrar al paciente una cantidad efectiva del compuesto con cualquier compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición del mismo.

4. Usos, formulación y administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

[0045] De acuerdo con otra forma de realización, la presente invención provee un método para tratar un sujeto (por ejemplo, un humano) con un trastorno mediado por ROR γ usando una composición que comprende un compuesto de la invención y un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas formas de realización, la cantidad de compuesto de la invención en una composición provista es tal que la misma es eficaz como agonista inverso o antagonista de ROR γ en una muestra biológica o en un sujeto. En ciertas formas de realización, una composición provista se formula para su administración a un sujeto en necesidad de dicha composición. En algunas formas de realización, una composición provista se formula para administración oral a un sujeto.

[0046] El término “transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un transportador, adyuvante, o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los transportadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones de esta divulgación incluyen, a título enunciativo no taxativo, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de alúmina, lecitina, proteínas de suero, tales como albúmina sérica

humana, sustancias amortiguadoras de pH tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato ácido de disodio, fosfato ácido de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

[0047] Las composiciones que se describen en la presente documentación se pueden administrar por vía oral, por vía parenteral, por inhalación de atomizado, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o a través de un reservorio implantado. El término "parenteral" tal como se usa en la presente documentación incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intrarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o por técnicas de infusión.

[0048] Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, a título enunciativo no taxativo, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en el arte tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceite de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino, u sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y esteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectante, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes, y perfumantes.

[0049] Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas estériles inyectables se pueden formular de acuerdo con el arte conocido usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una

solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes estériles que se pueden emplear está el agua, solución de Ringer, solución de cloruro de sodio U.S.P. e isotónica. Además, convencionalmente se emplean aceites estériles fijos como solvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite blando fijo incluyendo a mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se usan ácidos grasos tales como ácido oleico.

[0050] Las formulaciones inyectables se puede esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o por incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectables estéril antes de su uso.

[0051] Con el objetivo de prolongar el efecto de un compuesto provisto, con frecuencia es deseable enlentecer la absorción del compuesto a partir de una inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede llevar a cabo mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto depende entonces de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño cristalino y la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retrasada de un compuesto administrado por vía parenteral se lleva a cabo por disolución o suspensión del compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se elaboran mediante la formación de matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de compuesto a polímero y de la naturaleza del polímero particular que se emplee, se puede controlar la tasa de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen a poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables en depósito también se preparan por atrapamiento del compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

[0052] Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen a cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En dichas formas

de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con por lo menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) rellenos o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa, y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de solución tales como parafina, f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolina y arcilla de bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes amortiguadores de pH de solución.

[0053] También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como también polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en el arte de la formulación farmacéutica. Opcionalmente los mismos pueden contener agentes opacantes y también pueden tener una composición de forma que se liberen el o los ingredientes activos solamente, o preferiblemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, en forma retrasada. Los ejemplos de composiciones de integración que se pueden usar incluyen a sustancias poliméricas y ceras. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas rellenas de gelatina blanda o dura usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como también polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

[0054] Los compuestos provistos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó previamente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos controladores de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en el arte de la formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con por lo menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es de práctica normal, sustancias adicionales distintas a los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de comprimidos y otros asistentes para formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes amortiguadores de pH de solución. Los mismos opcionalmente pueden contener agentes opacantes y también pueden tener una composición en la que liberen el o los ingredientes activos solamente, o preferiblemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, en forma retrasada. Los ejemplos de composiciones de integración que se pueden usar incluyen a sustancias poliméricas y ceras.

[0055] Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, atomizados, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o solución amortiguadora necesaria, según se requiera. También se contemplan la formulación oftálmica, gotas para oído, y las gotas oculares como dentro del alcance de esta invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proveer la administración controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden elaborar por disolución o dispersión del compuesto en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de absorción para incrementar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar mediante la provisión de una

membrana de control de la velocidad o mediante la dispersión del compuesto en una matriz polimérica o gel.

[0056] Las composiciones farmacéuticamente aceptables que se proveen en la presente documentación se pueden formular para administración oral. Dichas formulaciones se pueden administrar con o sin alimento. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta divulgación se administran sin alimento. En otras formas de realización, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta divulgación se administran con comida.

[0057] La cantidad de compuestos provistos que se pueden combinar con materiales vehículos para producir una composición en una forma de dosificación individual variarán dependiendo del paciente a tratar y el modo particular de administración.

[0058] También ha de comprenderse que una dosificación y un régimen de tratamiento específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, combinación con fármaco, el juicio del médico a cargo, y la severidad de la enfermedad particular en tratamiento. La cantidad de un compuesto provisto en la composición dependerá del compuesto particular en la composición.

Usos de Compuestos y Composiciones Farmacéuticamente Aceptables

[0059] Los compuestos y las composiciones descritas en la presente documentación en general son útiles para la inhibición de ROR γ . Por lo tanto, en algunas formas de realización, la presente invención provee un método para tratar enfermedades o trastornos inflamatorios, metabólicos y autoinmunológicos mediados por ROR γ , que comprende administrar un compuesto o composición provista. Más particularmente, los compuestos y las composiciones descritas en la presente documentación actúan como agonistas inversos o antagonistas de ROR γ .

[0060] Tal como se usa en la presente documentación, los términos “tratamiento,” “tratando,” y “tratar” se refieren a la reversión, alivio, retraso del

inicio, o inhibición del progreso de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de la misma, como se describe en la presente documentación. En algunas formas de realización, el tratamiento se puede administrar después de que se han desarrollado uno o más síntomas, o sea, tratamiento terapéutico. En otras formas de realización, el tratamiento se puede administrar en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se puede administrar a un individuo susceptible antes del inicio de los síntomas (por ejemplo, teniendo en cuenta una historia de síntomas y/o teniendo en cuenta factores genéticos u otros factores de susceptibilidad), o sea, tratamiento profiláctico. El tratamiento también puede continuarse después de que se han resuelto los síntomas, por ejemplo para prevenir o retrasar su recurrencia.

[0061] Las enfermedades y condiciones que pueden tratarse de acuerdo con los métodos de la invención incluyen, a título enunciativo no taxativo, enfermedades o trastornos inflamatorios, metabólicos y autoinmunológicos mediados por ROR γ . Estas enfermedades y condiciones incluyen, por ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, acné, urticaria, picazón, angioedema, fibrosis quística, rechazo de aloinjerto, esclerosis múltiple, esclerosis concéntrica (circular) de Baló, enfermedad de enfermedad, leucoencefalitis periaxialis concéntrica, encefalitis periaxialis concéntrica, escleroderma, escleroderma limitado, síndrome de CREST, artritis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis reactiva, síndrome de Reiter, osteoartritis, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, psoriasis en placa, psoriasis guttata, psoriasis invertida, psoriasis pustulosa, psoriasis eritrodérmica, hiperplasia epidérmica psoriásica, hiperplasia epidérmica, enfermedad Hashimoto, pancreatitis, diabetes autoinmunológica, diabetes tipo I, enfermedad ocular autoinmunológica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enteritis regional, enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), síndrome de intestino inflamatorio (IBS), síndrome de Sjögren, neuritis óptica, obesidad, hepatoesteatosis, inflamación asociada a tejido adiposo, resistencia a insulina, diabetes tipo II, neuromielitis óptica, miastenia gravis, degeneración macular relacionada con la edad, sequedad ocular, uveítis, síndrome de Guillain-Barré, psoriasis, artritis psoriática (PsA), asma

resistente a esteroides, enfermedad de Graves, escleritis, endometriosis, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), enfermedad de Behçet, dermatomiositis, polimiositis, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad crónica de injerto contra huésped, enfermedad aguda de injerto contra huésped, cirrosis biliar primaria, fibrosis hepática, enfermedad de hígado graso no alcohólica (HEGNA), sarcoidosis, colangitis esclerosante primaria, enfermedad tiroidea autoinmunológica, síndrome poliendócrino autoinmunológico tipo I, síndrome poliendócrino autoinmunológico tipo II, enfermedad celíaca, esprué celíaco, neuromielitis, artritis idiopática juvenil, esclerosis sistémica, infarto de miocardio, hipertensión pulmonar, osteoartritis, leishmaniasis cutánea, poliposis nasosinusal, cáncer, que incluye a título enunciativo no taxativo cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de mama y cáncer de colon, púrpura trombocitopénica, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), púrpura trombocitopénica inmunológica, inflamación de cartílago, degradación de hueso, vasculitis, encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), leucoencefalitis hemorrágica necrotizante aguda, enfermedad de Addison, agamaglobulinemia, alopecia areata, amiloidosis, nefritis anti-membrana basal glomerular (GBM), nefritis anti-membrana basal tubular (TBM), síndrome de antifosfolípidos (APS), angioedema autoinmunológica, enamia aplásica autoinmunológica, disautonomía autoinmunológica, hepatitis autoinmunológica, hiperlipidemia autoinmunológica, inmunodeficiencia autoinmunológica, enfermedad del oído interno autoinmunológica (AIED), miocarditis autoinmunológica, ooforitis autoinmunológica, pancreatitis autoinmunológica, retinopatía autoinmunológica, púrpura trombocitopénica autoinmunológica (PTA), enfermedad tiroidea autoinmunológica, urticaria autoinmunológica, neuropatías axonales y neuronales, penfigoide ampolloso, cardiomiopatía, enfermedad de Castleman, enfermedad de Chagas, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), osteomielitis multifocal recurrente crónica (OMRC), síndrome de Churg-Strauss, penfigoide por cicatriz, penfigoide mucoso benigno, síndrome de Cogan, enfermedad de aglutininas frías, bloqueo cardíaco congénito, miocarditis por coxsackie, crioglobulinemia esencial mixta, neuropatías desmielinizantes, dermatitis herpetiforme, enfermedad de Devic, neuromielitis óptica, lupus discoide, síndrome de Dressler, esofagitis eosinofílica,

fascitis eosinofílica, eritema nodoso, encefalomiелitis alérgica experimental, síndrome de Evans, alveolitis fibrosante, arteritis de células gigantes, arteritis temporal, miocarditis de células gigantes, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, granulomatosis con poliangiitis (GPA), granulomatosis de Wegener, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica, púrpura de Henoch-Schonlein, herpes gestacional, hipogamaglobulinemia, nefropatía por IgA, enfermedad esclerosante relacionada con IgG4, lipoproteínas inmunoregulatorias, miositis por cuerpos de inclusión, cistitis intersticial, miositis juvenil, síndrome de Kawasaki, síndrome de Lambert-Eaton, vasculitis leucocitoclástica, liquen plano, liquen escleroso, conjuntivitis línea, enfermedad de IgA lineal (LAD), enfermedad de Lyme crónica, enfermedad de Meniere, poliangiitis microscópica, enfermedad de tejido conectivo mixto (MCTD), úlcera de Mooren, enfermedad de Mucha-Habermann, miositis, narcolepsia, neuromielitis óptica, síndrome de Devic, neutropenia, penfigoide cicatricial ocular, neuritis óptica, reumatismo palindrómico, trastornos neuropsiquiátricos autoinmunológicos pediátricos asociados con estreptococos (PANDAS), degeneración cerebelar paraneoplásica, hemoglobinuria nocturna paroxística (HNP), síndrome de Parry-Romberg, síndrome de Parsonage-Turner, pars planitis, uveítis periférica, pénfigo, neuropatía periférica, encefalomiелitis perivenosa, anemia perniciosa, síndrome de POEMS, poliarteritis nodosa, síndrome poliglandular autoinmunológico tipo I, síndrome poliglandular autoinmunológico tipo II, síndrome poliglandular autoinmunológico tipo III, polimialgia reumática, síndrome de postinfarto de miocardio, síndrome de postpericardiotomía, dermatitis por progesterona, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, fibrosis pulmonar idiopática, pioderma gangrenoso, aplasia pura de glóbulos rojos, fenómeno de Raynaud, distrofia refleja simpática, policondritis en recaída, síndrome de piernas inquietas, fibrosis retroperitoneal, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, autoinmunidad espermática, síndrome de Stiff Person, endocarditis bacteriana subaguda (SBE), síndrome de Susac, oftalmia simpática, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, arteritis testicular de células gigantes autoinmunológica, síndrome de Tolosa-Hunt, miелitis transversa, enfermedad de tejido conectivo no diferenciado (UCTD), dermatosis vesiculobulosa, y vitiligo.

[0062] También se incluyen enfermedades o trastornos que están implicados por la regulación del ritmo circadiano de los individuos e incluyen, por ejemplo, depresión severa, trastorno afectivo estacional, trastorno de estrés post-traumático (PTSD), trastorno bipolar, autismo, epilepsia, Alzheimer y otros trastornos del sistema nervioso central (SNC) asociados con sueño alterado y/o ritmos circadianos.

[0063] En una forma de realización, un paciente humano es tratado con un compuesto de la invención y un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde el mencionado compuesto está presente en una cantidad para tratar o aliviar una o más de las enfermedades y condiciones indicadas precedentemente. En otra forma de realización, las enfermedades y condiciones tratadas o aliviadas con un compuesto de la invención incluyen, por ejemplo, asma, EPOC, bronquitis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, acné, urticaria, fibrosis quística, rechazo de aloinjerto, esclerosis múltiple, escleroderma, artritis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis, espondilitis anquilosante, LES, psoriasis, enfermedad Hashimoto, pancreatitis, diabetes autoinmunitológica, diabetes tipo I, enfermedad ocular autoinmunitológica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enteritis regional, IBD, IBS, síndrome de Sjögren, neuritis óptica, obesidad, hepatoesteatosis, inflamación asociada a tejido adiposo, resistencia a insulina, diabetes tipo II, neuromielitis óptica, miastenia gravis, degeneración macular relacionada con la edad, sequedad ocular, uveítis, síndrome de Guillain-Barré, psoriasis, PSA, asma resistente a esteroides, enfermedad de Graves, escleritis, depresión severa, trastorno afectivo estacional, PTSD, trastorno bipolar, autismo, epilepsia, Alzheimer, trastornos del SNC asociados con sueño alterado y/o ritmos circadianos, endometriosis, SAOS, enfermedad de Behçet, dermatomiositis, polimiositis, enfermedad de injerto contra huésped, cirrosis biliar primaria, fibrosis hepática, HEGNA, sarcoidosis, colangitis esclerosante primaria, enfermedad tiroidea autoinmunitológica, síndrome poliendocrino autoinmunitológico tipo I, síndrome poliendocrino autoinmunitológico tipo II, enfermedad celíaca, neuromielitis, artritis idiopática juvenil, esclerosis sistémica, infarto de miocardio, hipertensión pulmonar, osteoartritis, leishmaniasis cutánea, poliposis nasosinusal, y cáncer. En una forma de realización alternativa,

las enfermedades y condiciones tratadas o aliviadas con un compuesto de la invención incluyen, por ejemplo, asma, dermatitis atópica, acné, enfermedad de Crohn, enteritis regional, colitis ulcerativa, síndrome de Sjögren, uveítis, enfermedad de Behçet, dermatomiositis, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, LES, escleroderma, psoriasis, PsA, asma resistente a esteroides y artritis reumatoide en el paciente.

[0064] La invención además se relaciona con una terapia combinada para tratar o aliviar una enfermedad o un trastorno descrito en la presente documentación. En algunas formas de realización, la terapia combinada comprende administrar por lo menos un compuesto de la invención en combinación con uno o más agentes para tratar o aliviar enfermedades o trastornos inflamatorios, metabólicos y autoinmunológicos mediados por ROR γ . En algunas formas de realización, la terapia combinada comprende la administración de por lo menos un compuesto de la invención en combinación con uno o más agentes para tratar o aliviar una enfermedad o un trastorno descrito en la presente documentación. En algunas formas de realización, la terapia combinada comprende la administración de por lo menos un compuesto de la invención en combinación con uno o más agentes para el tratamiento de enfermedades que incluyen asma, dermatitis atópica, acné, enfermedad de Crohn, enteritis regional, colitis ulcerativa, síndrome de Sjögren, uveítis, enfermedad de Behçet, dermatomiositis, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, LES, escleroderma, psoriasis, PsA, asma resistente a esteroides y artritis reumatoide.

[0065] Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden usarse en combinación con inmunoterapias para el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en la presente documentación.

[0066] La terapia combinada incluye, por ejemplo, la coadministración de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes, la administración secuencial de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes, la administración de una composición que contiene un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes, o la administración simultánea de composiciones separadas que contienen un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes.

[0067] La invención además provee un método para tratar un sujeto, tal como un humano, que padece de uno de los trastornos o enfermedades mencionados precedentemente.

[0068] La invención además se relaciona con el uso de compuestos provistos para la producción de composiciones farmacéuticas que se emplean para el tratamiento y/o profilaxis y/o alivio de las enfermedades y trastornos mencionados en la presente documentación.

[0069] Los compuestos o composiciones descritos en la presente documentación pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier ruta de administración eficaz para tratar o disminuir la severidad de una o más de las enfermedades y condiciones descritas en la presente documentación. La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, la edad, y la condición general del sujeto, la severidad de la infección, el agente particular, su modo de administración, y similares. Los compuestos provistos preferiblemente se formulan en una forma de dosificación unitaria para la facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria" como se usa en la presente documentación se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el paciente a tratar. Se comprenderá, sin embargo, que la el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente divulgación lo decidirá el médico dentro del alcance del juicio médico razonable. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que está siendo tratado y la severidad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, ruta de administración, y tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidente con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en el arte de la medicina.

[0070] Las composiciones farmacéuticamente aceptable de esta divulgación pueden administrarse a humanos y otros animales por vía oral, por vía rectal, por vía parenteral, intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, por vía tópica (como mediante polvos, ungüentos, o gotas),

bucalmente, como una aspersión oral o nasal, o similares, dependiendo de la severidad de la infección que se está tratando. En ciertas formas de realización, los compuestos provistos pueden administrarse por vía oral o por vía parenteral a niveles de dosificación de entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg y preferiblemente entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces por día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

[0071] El término “muestra biológica”, como se usa en la presente documentación, incluye, a título enunciativo no taxativo, cultivos celulares o extractos de los mismos, material biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo, y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

[0072] La cantidad de ambos, un compuesto provisto y agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se describió precedentemente) que puede combinarse con los materiales vehículo para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración.

[0073] En aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto provisto pueden actuar de manera sinérgica. Por lo tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en dichas composiciones será menor que el requerido en monoterapias que utilizan solo ese agente terapéutico.

[0074] La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta divulgación no será más que la cantidad que se administraría normalmente en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo.

EJEMPLOS

[0075] Tal como se ilustra en los Ejemplos a continuación, en determinadas formas de realización ejemplificativas, los compuestos se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, a

pesar que los métodos generales describen la síntesis de determinados compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales, y otros métodos conocidos para una persona con experiencia en el arte, pueden aplicarse a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, tal como se describe en la presente documentación.

DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA SÍNTESIS

[0076] Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y ejemplos, o modificaciones de los mismos, usando materiales de partida y reactivos disponibles y procedimientos de síntesis convencionales. Muchas de las reacciones también pueden llevarse a cabo bajo condiciones de microondas (MW) o usando calentamiento convencional o usando otras tecnologías como por ejemplo reactivos/secuestrantes en fase sólida o química de flujo. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que son conocidas por los especialistas en la materia, pero que no se describen en mayor detalle. Además, otros métodos para preparar los compuestos de la invención serán evidentes para los especialistas en la materia a partir de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. En los casos donde los intermediarios de síntesis y los productos finales contienen grupos funcionales potencialmente reactivos, por ejemplo los grupos amino, hidroxilo, tiol y ácido carboxílico, que pueden interferir con la reacción deseada, puede ser conveniente utilizar formas protegidas de los intermediarios. Los métodos para la selección, introducción y eliminación consecutiva de grupos protectores son conocidos por los especialistas en la materia. En la descripción siguiente las variables tienen los significados indicados precedentemente salvo que se indique lo contrario. Las abreviaturas usadas en estos detalles experimentales se proveen más adelante y otras son conocidas por los especialistas en la materia de síntesis. Además, puede hacerse referencia a la siguiente bibliografía para determinar métodos de síntesis adecuados como se describe en March, *Advanced Organic Chemistry*, 3^{ra} edición, John Wiley & Sons, 1985, Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2^{da} edición, John Wiley & Sons, 1991, y Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 4^{ta} edición, VCH publishers Inc., 1989.

[0077] Generalmente, los reactivos en los esquemas de reacción se usan en cantidades equimolares; sin embargo, en ciertos casos puede ser deseable usar un exceso de un reactivo para completar la reacción. Este es el caso especialmente cuando el reactivo en exceso puede eliminarse fácilmente mediante evaporación o extracción. Las bases usadas para neutralizar el HCl en mezclas de reacción generalmente se usan en un exceso leve a sustancial (1,05 – 5 equivalentes).

[0078] Cuando se presentan datos de RMN, los espectros se obtuvieron en un Varian 400 (400 MHz) o 300 (300 MHz) y se informan como ppm debajo del tetrametilsilano con cantidad de protones, multiplicidades y constantes de acoplamiento indicados entre paréntesis junto con la referencia al solvente deuterado.

[0079] La invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos, en donde pueden usarse las siguientes abreviaturas.

Abreviatura	Significado
ACN, MeCN, CH ₃ CN	acetonitrilo
AIBN	azobisisobutironitrilo
aq	acuoso
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo o <i>t</i> -butoxicarbonilo
salmuera	NaCl acuoso saturado
Cbz	benciloxycarbonilo
Comp.	compuesto
DCM o CH ₂ Cl ₂	cloruro de metileno
DIEA	diisopropiletilamina
DMF	dimetilformamida
DMS/Me ₂ S	sulfuro de dimetilo
DMSO	dimetilsulfóxido
EDCI	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
Etl	ioduro de etilo
Et	etilo

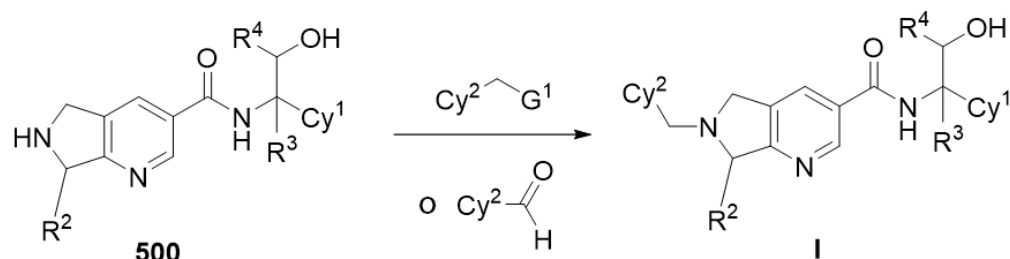
Abreviatura	Significado
Et ₂ O	éter etílico
Et ₃ SiH	trietilsilano
Et ₃ N	trietilamina
EtOAc , EA, AcOEt	acetato de etilo
EtOH	etanol
h, hr	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HBTU	hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HCl	ácido clorhídrico
H ₂ O ₂	peróxido de hidrógeno
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
i-BuOCOCI	cloruro de iso-butoxicarbonilo
ICI	iodocloruro
K ₃ PO ₄	fosfato tripotásico
LC-MS	cromatografía líquida–espectrometría de masa
LDA	diiisopropilamida de litio
MCPBA, <i>m</i> -CPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
MeOH	metanol
Mel	ioduro de metilo
Me	metilo
mg	miligramo
min	minuto(s)
mL	mililitros
mmol	milimoles
pf, p.f.	punto de fusion
MS	espectrometría de masa
MW, μ wave	microondas
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butillitio

Abreviatura	Significado
NMM	<i>N</i> -metil-morfolina
NMP	<i>N</i> -metil-pirrolidin-2-ona
OTf	trifluorometansulfonato
OTs	tosilato
PdCl ₂ dppf	[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(ii)
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
PE	éter de petróleo
rt	temperatura ambiente
sat.	saturado
SFC	cromatografía en fluido supercrítico
<i>t</i> -BuOK	tert-butóxido de potasio
<i>t</i> -BuLi	tert-butillitio
<i>t</i> -BuOOH	peróxido de tert-butilo
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa delgada
Ti(OEt) ₄	tetraetóxido de titanio

[0080] Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermediario de Fórmula (500) con un haluro de alquilo o bencilo, de acuerdo con el Esquema de reacción 1, reacción que se realiza en un solvente aprótico polar, como por ejemplo acetonitrilo, en presencia de una base adecuada, como por ejemplo *N,N*-diisopropiletilamina o carbonato de potasio. De manera alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermediario de Fórmula (500) con un aldehído, de acuerdo con el Esquema de reacción 1, siguiendo un procedimiento de aminación reductiva conocido en la especialidad, en un solvente típico, como por ejemplo dicloroetano, diclorometano, o metanol; en presencia de un agente reductor adecuado, como por ejemplo cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborhidruro de sodio. En el Esquema de reacción 1, todas las

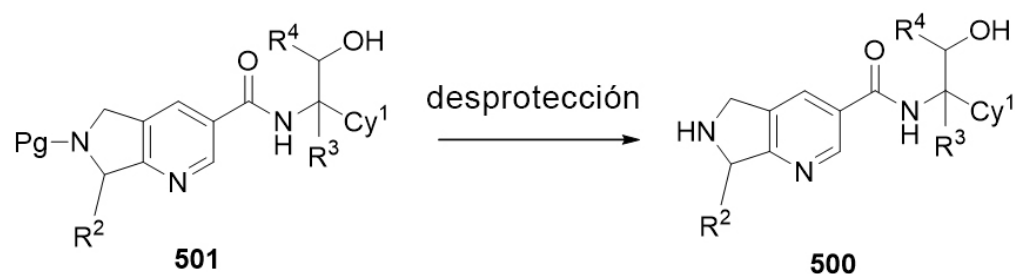
variables se definen como en la Fórmula (I) y G^1 es un grupo saliente, como por ejemplo bromuro, cloruro, mesilato (metansulfonato), tosilato (p-toluensulfonato), trifluorometansulfonato (triflato), o ioduro.

Esquema 1.



[0081] El compuesto intermediario de Fórmula (500) puede prepararse desprotegiendo un compuesto intermediario de Fórmula (501), donde Pg es un grupo protector de nitrógeno adecuado (Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2^{da} edición, John Wiley & Sons, 1991), por ejemplo, Pg = *tert*-butilcarbamato, retirado con ácido trifluoroacético de acuerdo con el Esquema 2. En el Esquema de reacción 2, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

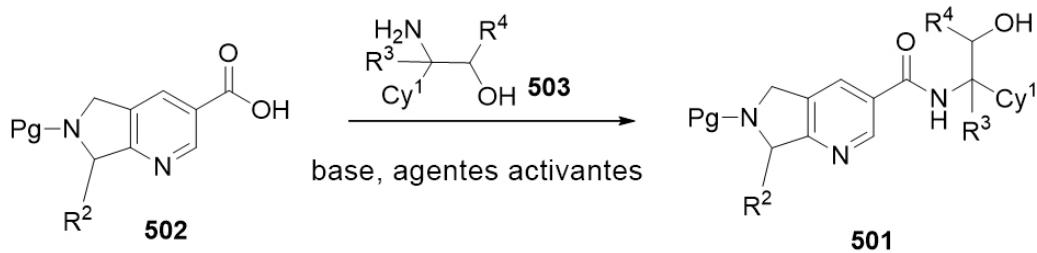
Esquema 2.



[0082] El compuesto intermediario de Fórmula (501) puede prepararse a partir de un ácido carboxílico (502) y una amina (503), de acuerdo con el Esquema 3. La reacción de manera conveniente se lleva a cabo en presencia de un agente activante, por ejemplo clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida

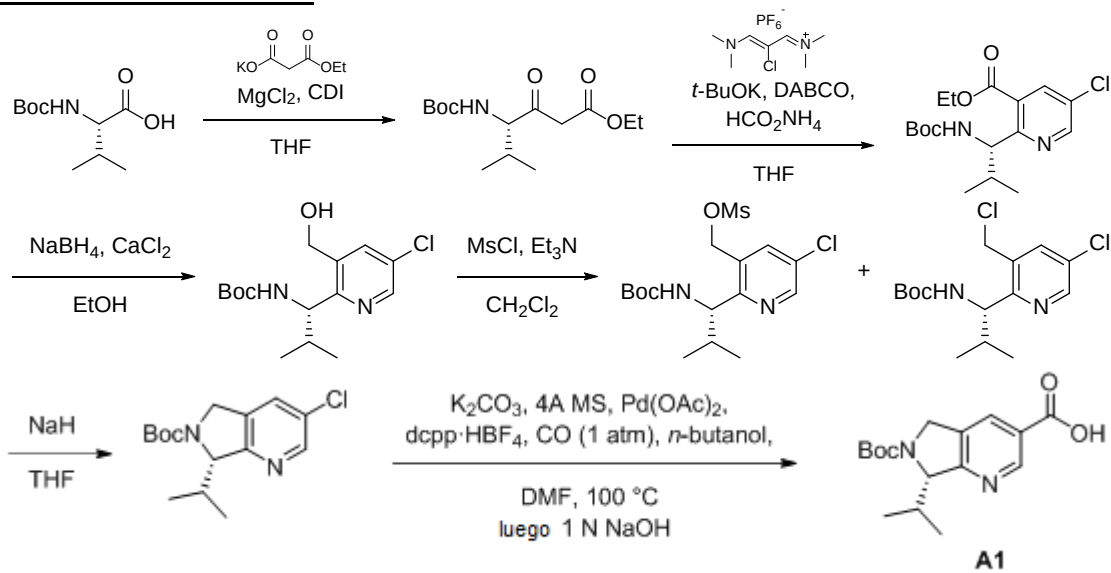
(EDCI) o hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*- tetrametiluronio (HATU), en un solvente orgánico, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o diclorometano, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina o trietilamina, a una temperatura por ejemplo en el rango entre 0 y 60 °C.

Esquema 3.



PREPARACIÓN DE INTERMEDIARIOS

Preparación A1: (S)-3-cloro-7-isopropil-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo



Paso 1: (S)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metil-3-oxohexanoato de etilo

[0083] A una solución agitada de Boc-Val-OH (3,11 g, 14,3 mmol) en THF (40 mL) a temperatura ambiente se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (3,48 g, 21,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se agregó cloruro de magnesio (1,36 g, 14,3 mmol) y malonato de etilpotasio (2,44 g, 14,3 mmol) en forma sucesiva. La mezcla luego se calentó a 50 °C y se agitó durante 15 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo con HCl 1 N (100 mL). La

fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), luego la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en hexanos 5%) para dar (S)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metil-3-oxohexanoato de etilo (3,53 g, 86% de rendimiento) como un aceite amarillo. **LC-MS** t_R = 0,91 min en cromatografía de 1 min, MS (ESI) m/z 288,3 [M + H]⁺. **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ5,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 4,4 Hz, 8,8 Hz, 1H), 4,20 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,27-2,17 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Paso 2: (S)-2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloronicotinato de etilo

[0084] A una mezcla de (S)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metil-3-oxohexanoato de etilo (9,68 g, 33,7 mmol) del paso previo en THF (100 mL) a 0 °C se agregó *tert*-butóxido de potasio (3,78 g, 35,4 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 45 min, punto en el cual se agregó 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (3,78 g, 33,7 mmol) y hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-bis(dimetilamino)trimetinio (15,5 g, 50,5 mmol) en forma sucesiva. La mezcla se calentó a 45 °C y se agitó durante 3 h, punto en el cual se agregó acetato de amonio (5,19 g, 67,4 mmol). La mezcla luego se calentó a reflujo y se agitó durante 15 h. Luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se cargó en seco en una columna de gel de sílice y se purificó (eluyendo con EtOAc en hexanos 5%, gradiente hasta 15%) para dar 6,09 g de (S)-2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloronicotinato de etilo (51%). **LC-MS** t_R = 1,14 min en cromatografía de 1 min, MS (ESI) m/z 357,3 [M + H]⁺. **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ8,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 5,2 Hz, 9,6 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Paso 3: (S)-(1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-2-metilpropil)carbamato de *tert*-butilo

[0085] A una solución agitada de (S)-2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloronicotinato de etilo (6,09 g, 17,1 mmol) a 0 °C en EtOH (70 mL) se agregó borhidruro de sodio (1,30 g, 34,1 mmol). Se agregó cloruro de calcio (1,89 g, 17,1 mmol) en porciones manteniendo la temperatura entre 0 °C y 5 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 90 min, luego se detuvo lentamente a 0 °C con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), luego la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El (S)-(1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-2-metilpropil)carbamato de *tert*-butilo crudo se utilizó en el paso siguiente sin purificación. **LC-MS** t_R = 0,94 min en cromatografía de 1 min, MS (ESI) m/z 315,3 [M + H]⁺. **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ8,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,99 (dd, J = 2,0 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 10,0 Hz, 12,4 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,69 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Paso 4: metansulfonato de (S)-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloropiridin-3-il)metilo

[0086] A una solución de (S)-(1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-2-metilpropil)carbamato de *tert*-butilo (5,33 g, 16,9 mmol) en CH₂Cl₂ (70 mL) a 0 °C se agregó trietilamina (3,54 mL, 25,4 mmol) y cloruro de metansulfonilo (1,44 mL, 18,6 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h, punto en el cual se detuvo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo (una mezcla 3:1 de metansulfonato de (S)-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloropiridin-3-il)metilo y (S)-(1-(5-cloro-3-(clorometil)piridin-2-il)-2-metilpropil)carbamato de *tert*-butilo) se utilizó en el paso siguiente sin purificación. **LC-MS** t_R = 1,01 min en cromatografía de 1 min, MS (ESI) m/z 393,3 [M + H]⁺. **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ8,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,44 (d,

$J = 12,4$ Hz, 1H), 5,37 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 5,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,59 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,03 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,77 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). Datos de caracterización de una muestra purificada de metansulfonato de (S)-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloropiridin-3-il)metilo.

Paso 5: (S)-3-cloro-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo

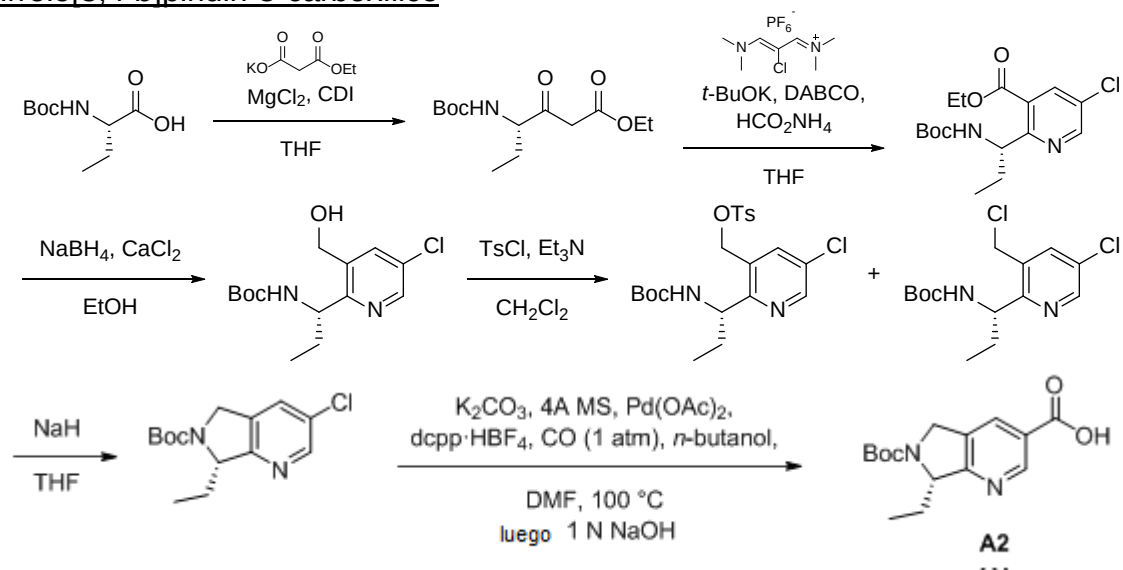
[0087] A una solución de metansulfonato de (S)-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloropiridin-3-il)metilo y (S)-(1-(5-cloro-3-(clorometil)piridin-2-il)-2-metilpropil)carbamato de *tert*-butilo (mezcla 3:1, 6,39 g, 16,9 mmol) en THF (75 mL) a 0 °C se agregó hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 811 mg, 20,3 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 h, punto en el cual se detuvo con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en hexanos 5%, gradiente hasta 10%) para dar (S)-3-cloro-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo (4,31 g, 85% de rendimiento al cabo de 3 pasos) como un aceite amarillo. **LC-MS** $t_R = 1,12$ min en cromatografía de 1 min, MS (ESI) m/z 297,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$. **^1H RMN** (CDCl_3 , 400 MHz, mezcla de rotámeros): δ 8,43 (s, 1H), 7,56 (s, 0,6H), 7,50 (s, 0,4H), 4,96 (s, 0,4H), 4,87 (s, 0,6H), 4,86 (d, $J = 16,0$ Hz, 0,6H), 4,74 (d, $J = 15,6$ Hz, 0,4H), 4,52 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,4H), 4,49 (d, $J = 15,2$ Hz, 0,6H), 2,60-2,51 (m, 0,4H), 2,40-2,36 (m, 0,6H), 1,49 (s, 9H), 1,08 (d, $J = 7,2$ Hz, 1,2H), 0,99 (d, $J = 7,2$ Hz, 1,8H), 0,78 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,8H), 0,72 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,2H).

Paso 6: (S)-3-cloro-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo

[0088] Se colocó carbonato de potasio (758 mg, 5,49 mmol) y filtros moleculares de 4Å (250 mg) en un balón de 50 mL que luego se secó a la llama. Se agregó acetato de paladio (II) (32,8 mg, 146 μmol) y bis (tetrafluoroborato) de 1,3-bis(diciclohexilfosfonio)propano (179 mg, 292 μmol) al recipiente, que luego se

selló con un septum. Se disolvió (S)-3-cloro-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo (1,09 g, 3,66 mmol) en DMF (12 mL) y se agregó al recipiente, seguido por 1-butanol (3,34 mL, 36,6 mmol). El recipiente luego se evacuó y se llenó con CO tres veces, la última vez bajo un globo de 1 atm de CO. El recipiente se calentó a 100 °C y se agitó durante 6 h. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo con NaOH 1 N (25 mL). La mezcla se agitó durante 30 min, punto en el cual se agregó acetato de isopropilo (50 mL). Las fases se separaron, luego la fase orgánica se extrajo con NaOH 1 N (2 x 50 mL), luego la fase acuosa combinada se acidificó a pH = 2 con HCl concentrado. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL), luego la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo ácido (S)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico se utilizó en el paso siguiente sin purificación.

Preparación A2: ácido (S)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-etil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico



Paso 1: (S)- 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-oxohexanoato de metilo

[0089] A una mezcla de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butanoico (200 g, 0,985 mol) en THF (1 L) se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (176 g, 1,084 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se agregó cloruro de magnesio (101 g, 1,084 mol) y 3-metoxi-3-oxopropanoato de potasio (169 g, 1,084 mol). Después de la adición, la mezcla se

agitó a 50 °C durante 3 h. El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se enfrió y se filtró; la torta de filtrado se lavó con THF (300 mL) y se filtró. El material filtrado combinado se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc (1 L), se lavó con agua (800 mL), salmuera (800 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar (S)- 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-oxohexanoato de metilo (117 g, 45%) como un aceite amarillo, que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

Paso 2: (S)-2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-5-cloronicotinato de metilo

[0090] A una solución de (S)- 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-oxohexanoato de metilo (117 g, 0,452 mol) en THF anhidro (1,0 L) se agregó *tert*-butóxido de potasio (51,3 g, 0,474 mol) en porciones a 0 °C. Luego de agitar durante 1 h a 0 °C, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (53,1 g, 0,474 mol) y hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-bis(dimetilamino)trimetinio (145 g, 0,474 mol) se agregaron en porciones a la mezcla a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y la solución se tornó color rojo. Se agregó acetato de amonio (104 g, 1,355 mol) a la solución, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró la ausencia de material de partida. La mezcla se enfrió y se filtró; el material filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc (1,5 L) y se lavó con agua (1 L), salmuera (1 L), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo = 25:1 – 17:1 para dar (S)- 2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-5-cloronicotinato de metilo (53 g, 36%) como un aceite amarillo. **LC-MSt_R** = 0,961 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Merck RP-18e 25-2mm), MS (ESI) *m/z* 272,9 [M-55]⁺. **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,71-5,54 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,86-1,83 (m, 1H), 1,60-1,58 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 0,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Paso 3: (S)- (1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)propil)carbamato de *tert*-butilo

[0091] A una solución de (S)- 2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-5-cloronicotinato de metilo (60 g, 0,183 mol) en etanol anhidro (800 mL) se agregó borhidruro de sodio en porciones (14,0 g, 0,366 mol) a 0 °C lentamente y se agitó durante aproximadamente 20 min. A la mezcla resultante se agregó cloruro de calcio (20,1 g, 0,183 mol) a 0 °C lentamente en cuatro porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h. El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró la ausencia de material de partida. La mezcla se detuvo con solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 mL) a 0 °C lentamente y luego se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró para eliminar parte del etanol, luego se extrajo con acetato de etilo (3 × 1,0 L). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 × 1,0 L) y Solución acuosa saturada de NaHCO₃ (500 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar (S)- (1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)propil)carbamato de *tert*-butilo (50 g, 91%) como un sólido amarillo, que se usó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional. **LC-MS_R** = 0,703 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Merck RP-18e 25-2mm), MS (ESI) *m/z* 244,9 [M-55]⁺.

Paso 4: (S)- (1-(5-cloro-3-(clorometil)piridin-2-il)propil)carbamato de *tert*-butilo & 4-metilbencensulfonato de (S)-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-5-cloropiridin-3-il)metilo

[0092] A una solución de (S)- (1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)propil)carbamato de *tert*-butilo (50 g, 0,167 mol) en CH₂Cl₂ (500 mL) se agregó trietilamina (50,5 g, 0,499 mol) y cloruro de *p*-toluensulfonilo (63 g, 0,333 mol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró la ausencia de material de partida. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (500 mL), se lavó con agua (2 × 1,0 L) y salmuera (1 L), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo = 0 a 10:1) para dar (S)- (1-(5-cloro-3-(clorometil)piridin-2-il)propil)carbamato de *tert*-butilo (11 g, 21%) como un sólido rojo y 4-metilbencensulfonato de (S)-(2-(1-((*tert*-

butoxicarbonil)amino)propil)-5-cloropiridin-3-il)metilo (23 g, 30%) como un sólido amarillo. **LC-MSt_R** = 0,840 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Merck RP-18e 25-2mm), MS (ESI) *m/z* 262,9 [M-55]⁺.

Paso 5: (S)- 3-cloro-7-etil-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de *tert*-butilo

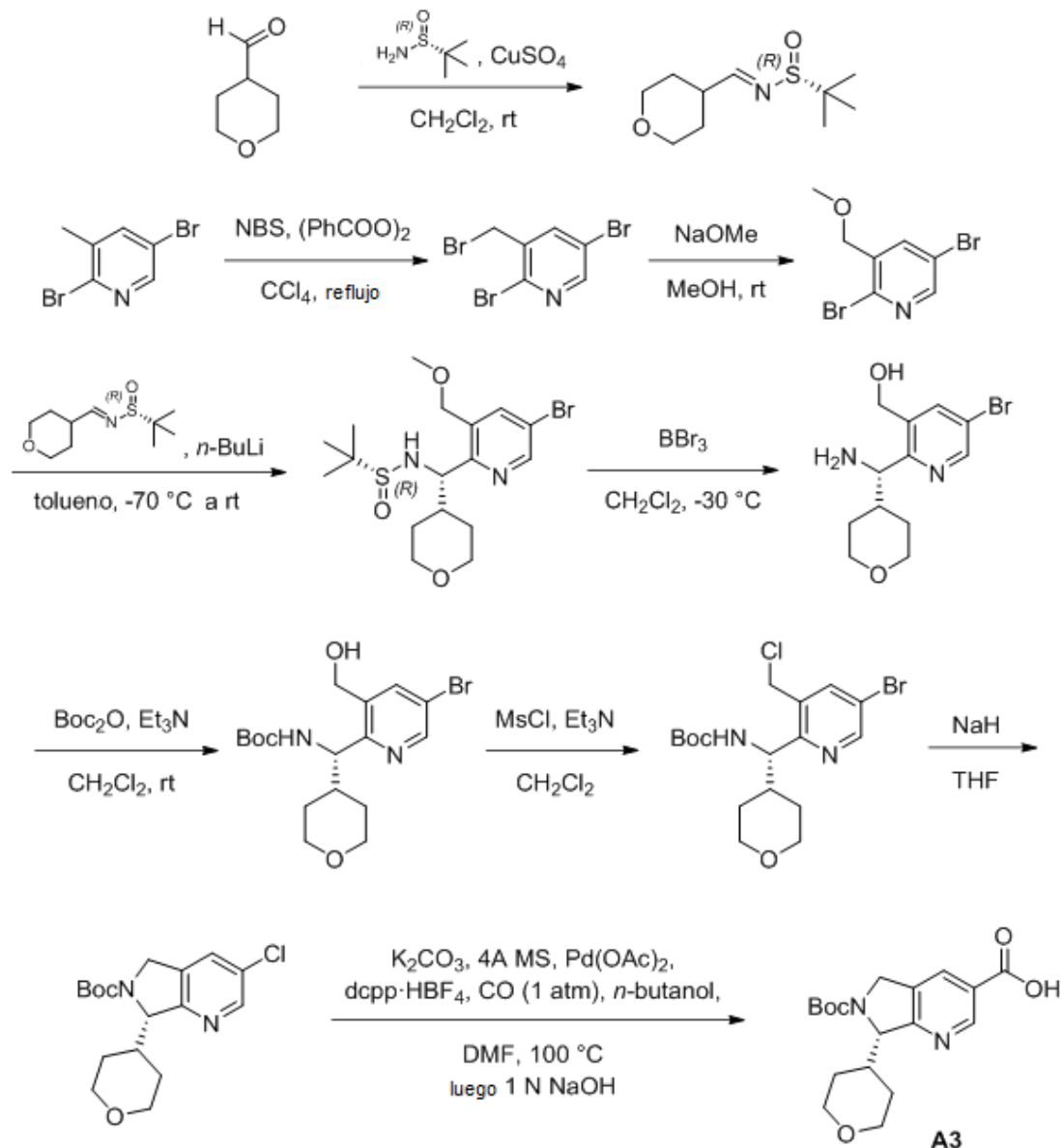
[0093] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para (S)-3-cloro-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo con (S)- (1-(5-cloro-3-(clorometil)piridin-2-ilo) propil)carbamato de *tert*-butilo (11 g, 34,6 mmol) y 4-metilbencensulfonato de (S)-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-5-cloropiridin-3-il)metilo como materiales de partida. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,45 (s, 1H), 7,56 (s, 0,6H), 7,50 (s, 0,4H), 5,30 (s, 0,4H), 4,94 (s, 0,6H), 4,77 (d, *J* = 15,6 Hz, 0,6H), 4,70 (d, *J* = 15,6 Hz, 0,4H), 4,55 (s, 0,6H), 4,51 (s, 0,4H), 2,26-2,14 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 0,67 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Paso 6: ácido (S)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-etil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico

[0094] Se colocó carbonato de potasio (33,8 g, 24,5 mmol) y filtros moleculares de 4Å (11,30 g) en un balón de 50 mL que luego se secó a la llama. Se agregó acetato de paladio (II) (757 mg, 3,26 mmol) y bis(tetrafluoroborato) de 1,3-bis(diciclohexilfosfonio)propano (3,98 g, 6,52 mmol) al recipiente, que luego se selló con un septum. Se disolvió (S)- 3-cloro-7-etil-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de *tert*-butilo (23 g, 81,5 mmol) en DMF (250 mL) y se agregó al recipiente, seguido por 1-butanol (60,4 g, 815 mmol). El recipiente luego se evacuó y se llenó con CO cuatro veces. Luego se burbujeó gas CO (desde una bolsa de gas, con un volumen de 30 L) en el recipiente, con calentamiento a 100 °C durante la noche. El análisis por LCMS mostró la ausencia de material de partida. La reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 6 g de NaOH en 100 ml agua. Luego de agitar durante 1 h, el análisis por LCMS mostró un 100% de conversión al producto ácido. La mezcla se acidificó a pH = 3-4 con solución de HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 × 1 L). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 × 1 L) y salmuera (1 L), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo:

acetato de etilo = 20:1-1:1) para dar el producto deseado (20 g, 84%, ee = 28,24%), que luego se purificó por separación SFC para dar ácido(*S*)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-etil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico (9 g, ee = 95,49%) como un sólido amarillo. **LC-MS_R** = 0,813 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Merck RP-18e 25-2mm), MS (ESI) *m/z* 292,9 [M+H]⁺. **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,23 (s, 1H), 7,28 (s, 0,6H), 8,23 (s, 0,4H), 5,21 (s, 0,4H), 5,11 (s, 0,6H), 4,89 (d, *J* = 16,0 Hz, 0,6H), 4,80 (d, *J* = 15,6 Hz, 0,4H), 4,65 (s, 0,6H), 4,61 (s, 0,4H), 2,25-2,14 (m, 1H), 2,08-2,04 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 0,68 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). **SFC isómero** 1215-186-P1A_1 *t_R* = 6,71 en cromatografía de 15 min (Columna: AD-H, Nombre del Método: 5-40_2,5ml.met, ee = 95,49%).

Preparación A3: ácido (*S*)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico



Paso 1: (R,E)-2-metil-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilen)propan-2-sulfinamida

[0095] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para (R,E)-N-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida con tetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído y (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida como materiales de partida. **LC-MS** t_R = 1,072 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Merck RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z 217,9 [M+H]⁺.

Paso 2: 2,5-dibromo-3-(bromometil)piridina

[0096] Una mezcla de 2,5-dibromo-3-metilpiridina (20,0 g, 80,0 mmol), *N*-bromosuccinimida (12,8 g, 72 mmol) y peróxido de benzoilo (1,03 g, 4 mmol) en CCl₄ (300 mL) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con agua (2 × 100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (HCl) para dar 2,5-dibromo-3-(bromometil)piridina (11,0 g, 42%) como un sólido blanco. ¹H RMN: (CDCl₃, 400 MHz): δ8,38-8,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,91-7,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H).

Paso 3: 2,5-dibromo-3-(metoximetil)piridina

[0097] Una mezcla de 2,5-dibromo-3-(bromometil)piridina (11,0 g, 33,3 mmol) y metóxido de sodio (5,4 g, 100 mmol) en metanol (150 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se filtró y el material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para dar 2,5-dibromo-3-(metoximetil)piridina (8,7 g, 93%) como un líquido. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ8,35 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,53 (s, 3H).

Paso 4: (R)-N-((S)-(5-bromo-3-(metoximetil)piridin-2-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida & (R)-N-((R)-(5-bromo-3-(metoximetil)piridin-2-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida

[0098] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para (R)-N-((R)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-(etiltio)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida con 2,5-dibromo-3-(metoximetil)piridina y (R)-*tert*-butilsulfonamida como materiales de partida. **LC-MS** t_R = 0,824 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Merck RP-18e

25-2mm), MS (ESI) m/z 420,9 $[M+1]^+$. **SFC isómero** t_R = 11,19 y 11,71 en cromatografía de 25 min (Columna: AS-RH_10-80_B_08ML_25MIN), ee = 97,16%.

Paso 5: (S)-(2-(amino(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-bromopiridin-3-il)metanol

[0099] A una solución de (*R*)-N-((*S*)-(5-bromo-3-(metoximetil)piridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,5 g, 3,6 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) se agregó tribromuro de boro (4,5 g, 18,0 mmol) a -30 °C. La mezcla se agitó a -30 °C durante 2 h. Luego se agregó cuidadosamente MeOH (5 mL) a la mezcla a -30 °C y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Luego de haber alcanzado la temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida para dar (S)-(2-(amino(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-bromopiridin-3-il)metanol crudo (1,0 g, crudo) como un aceite, que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. **LC-MS** t_R = 0,176 min en 0-30 CD_POS.M (Merck RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z 303,0 $[M+1]^+$.

Paso 6: (S)-((5-bromo-3-(hidroximetil)piridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo

[00100] Una mezcla de (S)-(2-(amino(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-bromopiridin-3-il)metanol(1,0 g, 3,3 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,1 g, 5,0 mmol) y trietilamina (1,0 g, 10 mmol) en CH_2Cl_2 (10mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se detuvo con agua (10 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 × 10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1 - 3:1) para dar (S)-((5-bromo-3-(hidroximetil)piridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (500 mg, 38%) como un aceite. **LC-MS** t_R = 2,870 min en cromatografía 0-30CD_POS.M (Merck RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z 401,1 $[M+1]^+$.

Paso 7: (S)-((5-bromo-3-(clorometil)piridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo

[00101] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para metansulfonato de (S)-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloropiridin-3-il)metilo con (S)-((5-bromo-3-(hidroximetil)piridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)carbamato de

tert-butilo como material de partida. **LC-MS** $t_R = 0,943$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Merck RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z 365,0 $[M+1]^+$.

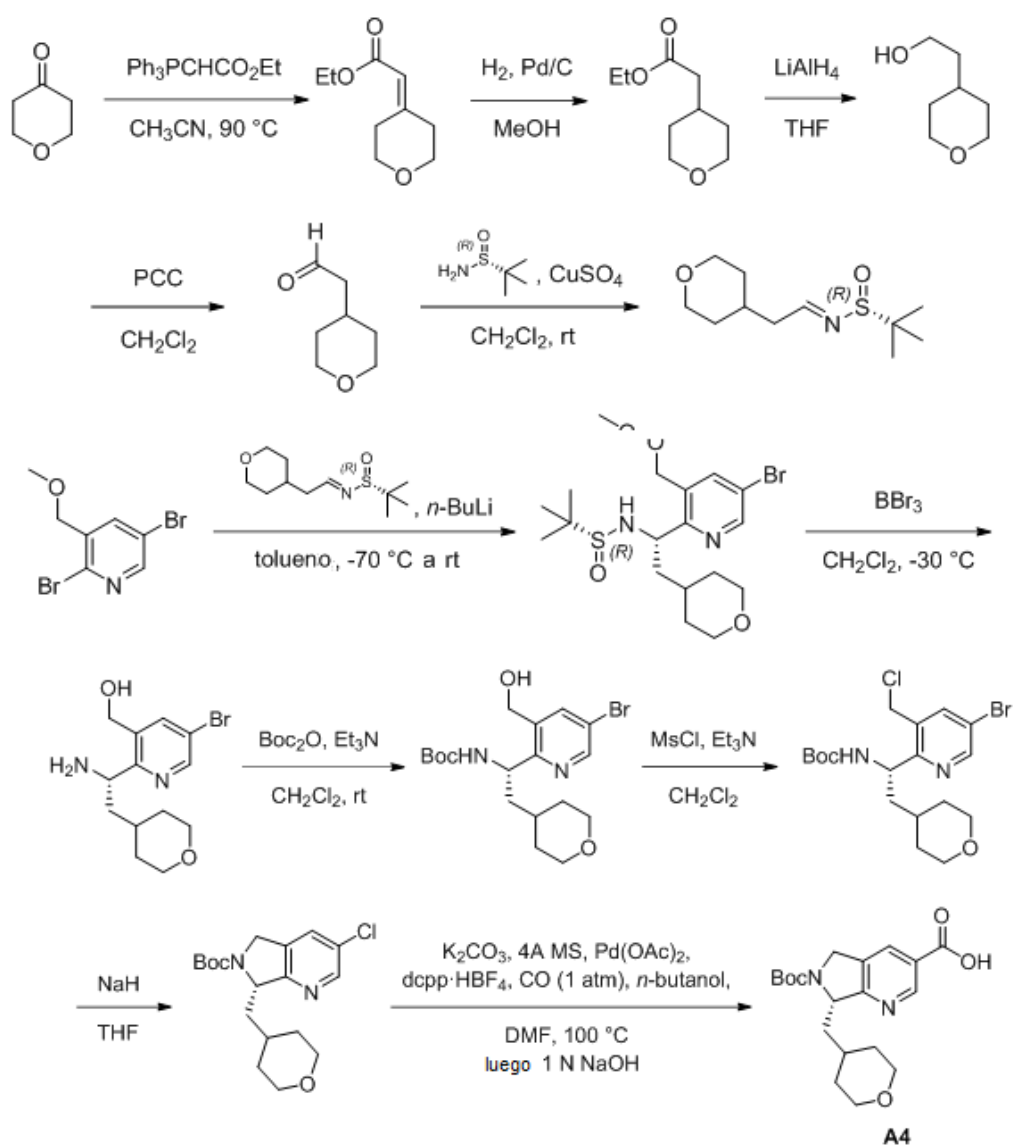
Paso 8: (S)- 3-bromo-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5*H*-pirrolo[3,4-*b*] piridin-6(7*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

[00102] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para (S)-3-cloro-7-isopropil-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo con (S)- ((5-bromo-3-(clorometil)piridin-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (350 mg, 0,83 mmol) como material de partida. **LC-MS** $t_R = 1,723$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Merck RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z 385,1 $[M+1]^+$. **SFC isómero** $t_R = 2,930$ y $4,433$ en cromatografía de 12 min (Columna: AD_3_B2_5_40_25ML), ee = 97,80%.

Paso 9: ácido (S)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-6,7-dihidro-5*H* -pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico

[00103] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para ácido (S)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico con (S)-3-bromo-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7*H*)-carboxilato de *tert*-butilo como material de partida. **LC-MS** $t_R = 0,685$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Merck RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z 349,1 $[M+1]^+$. **SFC isómero** $t_R = 5,146$ y $5,602$ en cromatografía de 15 min (Columna: AD-H_5_5_40_2,35ML), ee = 95,89%.

Preparación A4: ácido (S)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-6,7- dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico



Paso 1: 2-(dihidro-2H-piran-4(3H)-iliden)acetato de etilo

[00104] A una mezcla de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (22,5 g, 225 mmol) en acetonitrilo (500 mL) se agregó (carbetoximetilen)trifenilfosforano (86,1 g, 247 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 85-90 °C (baño de aceite) durante 48 h. El análisis por LCMS mostró un pico fuerte de producto y la desaparición de la mayor parte del (carbetoximetilen)trifenilfosforano. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para dar 2-(dihidro-2H-piran-4(3H)-iliden)acetato de etilo (38 g, 99%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5,66 (s, 1H), 4,09-4,14 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,71-3,77 (m, 4H), 2,98-3,01 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,30-2,32 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 1,24-1,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Paso 2: 2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetato de etilo

[00105] Una mezcla de 2-(dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-iliden)acetato de etilo (21 g, 123 mmol) y Pd/C seco (2,5 g) en metanol (300 mL) se agitó a 16-19°C durante 18 h bajo H₂ (30 psi). El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) mostró la ausencia de material de partida. La mezcla se filtró y el material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetato de etilo crudo (20 g, 94%) como un aceite, que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ_{4,11-4,15} (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,95 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 3,37-3,43 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,23-2,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,99-2,03 (m, 1H), 1,62-1,65 (m, 2H), 1,32-1,36 (m, 2H), 1,24-1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Paso 3: 2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etanol

[00106] A una mezcla de 2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetato de etilo (20 g, 116 mmol) en THF anhidro (300 mL) se agregó hidruro de litio y aluminio (8,8 g, 232 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a 11-13°C durante 18 h. El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) mostró la ausencia de material de partida. La mezcla se detuvo con agua (9 mL), solución acuosa de NaOH 10% (9 mL) y agua (18 mL) en forma sucesiva a 0 °C, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etanol crudo (11,7 g, 77%) como un aceite, que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ_{3,86-3,90} (m, 2H), 3,58-3,61 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,32-3,35 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,69-2,70 (m, 1H), 1,61-1,63 (m, 3H), 1,54-1,60 (m, 2H), 1,43-1,45 (m, 2H).

Paso 4: 2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetaldehído

[00107] Una mezcla de 2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etanol (11,70 g, 89,9 mmol) y clorocromato de piridinio (38,8 g, 179,8 mmol) en CH₂Cl₂ (200 mL) se agitó a 16-19°C durante 17 h. El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) mostró que se había completado la reacción. La mezcla se filtró con Kieselguhr y el material filtrado (150 mL) se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

Paso 5: (R,E)-2-metil-N-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etiliden)propan-2-sulfinamida

[00108] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para (R,E)-N-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida con 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetaldehído y (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (21,8 g, 179,8 mmol) como materiales de partida. **LC-MS** t_R = 1,082 min en cromatografía 10-80AB_2,0 min (Xtimate 3 μ m, C18, 2,1*30mm), MS (ESI) m/z 232,0 [M+H]⁺. **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,06-8,09 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,38-3,44 (m, 4H), 2,47-2,50 (m, 2H), 2,29-2,31 (m, 1H), 1,62-1,68 (m, 4H).

Paso 6: (R)-N-((S)-1-(5-bromo-3-(metoximetil)piridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida y (R)-N-((R)-1-(5-bromo-3-(metoximetil)piridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida

[00109] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para (R)-N-((R)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-(etiltio)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida con 2,5-dibromo-3-(metoximetil)piridina y (R,E)-2-metil-N-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etiliden)propan-2-sulfinamida como materiales de partida. **LC-MS** t_R = 0,849 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Merck RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z 433,0 [M+H]⁺. **SFC isómero** t_R = 12,39 en cromatografía de 25 min (Columna: AD-RH_10-80_B_08ML_25min), ee = 97,16%. **Otro isómero: LC-MS** t_R = 1,081 min en cromatografía 10-80AB_2,0 min (Xtimate, 2,1*30mm, 3 μ m), MS (ESI) m/z 433,0 [M+H]⁺. **SFC isómero** t_R = 13,04 y 15,09 en cromatografía de 25 min (Columna: AD-RH_10-80_B_08ML_25min), ee = 96,46%.

Paso 7: (S)-(2-(1-amino-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5-bromopiridin-3-il)metanol

[00110] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para (S)-(2-(amino(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-bromopiridin-3-il)metanol con (R)-N-((S)-1-(5-bromo-3-(metoximetil)piridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida como material de partida. **LC-MS** t_R = 0,307 min en cromatografía 0-30AB_2,0 min (Xtimate, 2,1*30mm, 3 μ m), MS (ESI) m/z 315,0 [M+H]⁺.

Paso 8: (S)- 1-(5-bromo-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbamato de *tert*-butilo

[00111] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para (S)- ((5-bromo-3-(hidroximetil)piridin-2-il)(tetrahidro -2H-piran-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo con (S)-(2-(1-amino-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5-bromopiridin-3-il)metanol como material de partida. **LC-MS** t_R = 0,716 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (MK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z 414,9 $[M+H]^+$.

Paso 9: (S)- 1-(5-bromo-3-(clorometil)piridin-2-il)-2-(tetrahidro- 2H-piran-4-il)etilcarbamato de *tert*-butilo

[00112] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para metansulfonato de (S)-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloropiridin-3-il)metilo con (S)- 1-(5-bromo-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-2- (tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbamato de *tert*-butilo como material de partida. **LC-MS** t_R = 0,962 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Merck RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z 434,9 $[M+1]^+$.

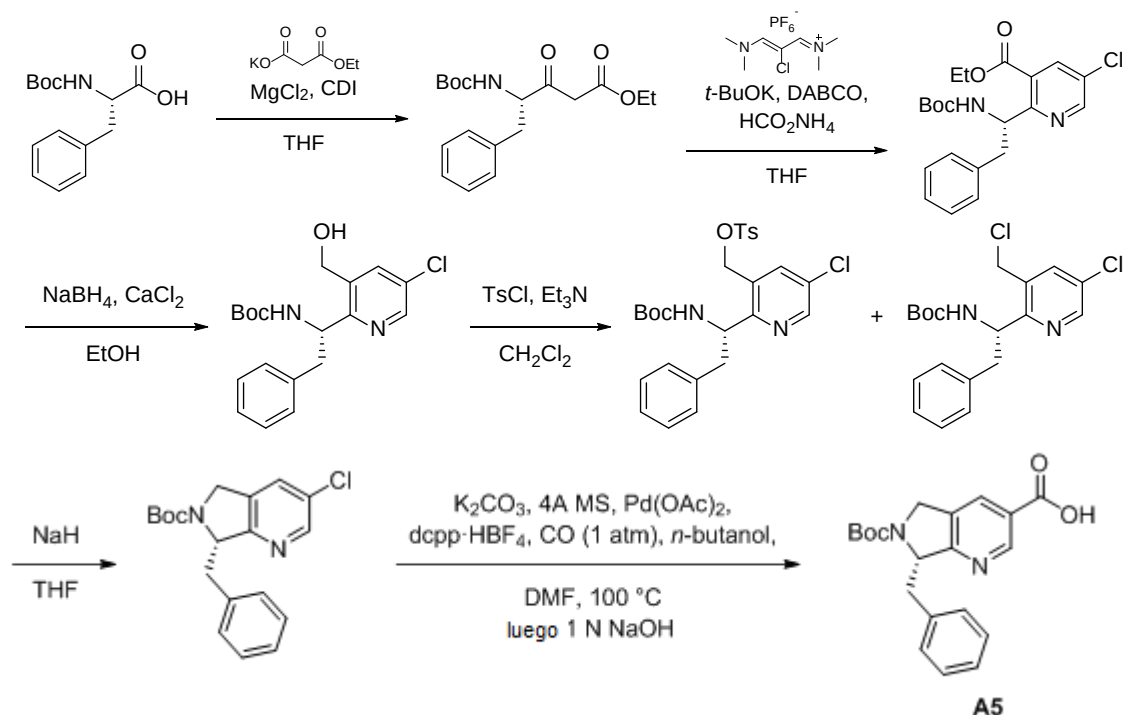
Paso 10: (S)- 3-bromo-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolo [3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de *tert*-butilo

[00113] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para (S)-3-cloro-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo con (S)- 1-(5-bromo-3-(clorometil)piridin-2-il)-2- (tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbamato de *tert*-butilo como material de partida. **LC-MS** t_R = 0,792 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (MK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z 396,9 $[M+H]^+$.

Paso 11: ácido (S)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6,7- dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico

[00114] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para ácido (S)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico con (S)- 3-bromo-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirrolo[3,4-b] piridin-6(7H)-carboxilato de *tert*-butilo como material de partida. **LC-MS** t_R = 0,990 min en cromatografía 10-80AB_2,0 min (Xtimate 3 μ m, C18, 2,1*30mm), MS (ESI) m/z 363,1 $[M+1]^+$.

Preparación A5: ácido (S)-7-bencil-6-(*tert*-butoxicarbonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina -3-carboxílico



Paso 1: (S)- 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-oxo-5-fenilpentanoato de metilo

[00115] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para (S)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metil-3-oxohexanoato de etilo con ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanoico como material de partida.

Paso 2: (S)- 2-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-feniletíl)-5-cloronicotinato de metilo

[00116] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para (S)-2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloronicotinato de etilo con (S)- 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-oxo-5-fenilpentanoato de metilo como material de partida. **LC-MS** $t_R = 1,007$ min en cromatografía 5-95AB_1,5min (MK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z 335,1 $[M-55]^+$.

Paso 3: (S)- 1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-2- feniletílcarbamato de *tert*-butilo

[00117] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para (S)-(1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-2-metilpropil)carbamato de *tert*-butilo con (S)- 2-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-feniletíl)-5-cloronicotinato de metilo como material de partida. **LC-MS** $t_R = 0,812$ min en cromatografía 5-95AB_1,5min (MK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z 362,9, 306,8 $[M+H]^+$, $[M-55]^+$.

Paso 4: 4-metilbencensulfonato de (S)-(2-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-feniletil)-5-cloropiridin-3-il)metilo

[00118] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para 4-metilbencensulfonato de (S)-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-5-cloropiridin-3-il)metilo con (S)- 1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-2- feniletilcarbamato de *tert*-butilo como material de partida. **LC-MS** $t_R = 1,069$ min en cromatografía 5-95AB_1,5min (MK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z 539,1 $[M+23]^+$.

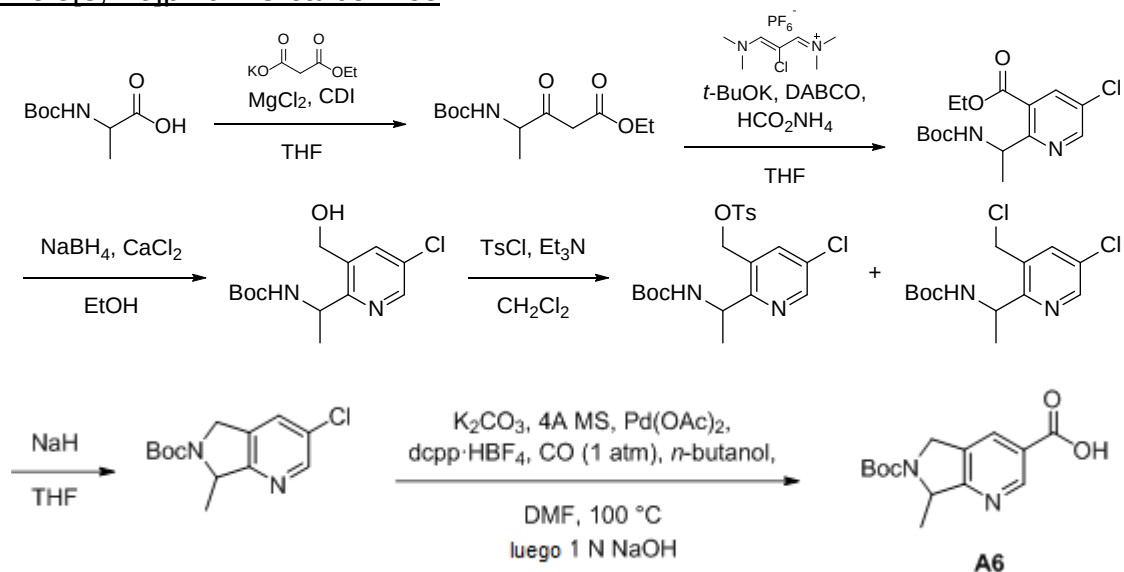
Paso 5: (S)- 7-bencil-3-cloro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de *tert*-butilo

[00119] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para (S)-3-cloro-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo con 4-metilbencensulfonato de (S)-(2-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-feniletil)-5-cloropiridin-3-il)metilo como material de partida. **LC-MS** $t_R = 0,995$ min en cromatografía 5-95AB_1,5min (MK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z 345,1 $[M+H]^+$.

Paso 6: ácido (S)-7-bencil-6-(*tert*-butoxicarbonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina -3-carboxílico

[00120] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para ácido (S)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico con (S)-7-bencil-3-cloro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de *tert*-butilo como material de partida. **LC-MS** $t_R = 0,869$ min en cromatografía 5-95AB_1,5min (MK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z 355,2 $[M+H]^+$.

Preparación A6: ácido 6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico



Paso 1: 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-oxopentanoato de metilo

[00121] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para (S)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metil-3-oxohexanoato de etilo con ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoico como material de partida.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ5,05-5,26 (m, 1H), 4,28-4,39 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,50-3,62 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,30-1,35 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Paso 2: 2-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)-5-cloronicotinato de metilo

[00122] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para (S)-2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloronicotinato de etilo con 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-oxopentanoato de metilo como material de partida. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ8,57-8,68 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,14-8,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,55-5,91 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,34-1,47 (m, 12H). LCMS t_R = 1,063 min en cromatografía 10-80AB_2,0 min (Xbridge Shield RP18 2,1*50mm), MS (ESI) m/z 315,1 [M+H]⁺.

Paso 3: 1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)etilcarbamato de *tert*-butilo

[00123] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para (S)-(1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-2-metilpropil)carbamato de *tert*-butilo con 2-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)-5-cloronicotinato de metilo como material de partida. LCMS t_R = 0,887 min en cromatografía 10-80AB_2,0 min (Xbridge Shield RP18 2,1*50mm), MS (ESI) m/z 287,1 [M+H]⁺.

Paso 4: 1-(5-cloro-3-(clorometil)piridin-2-il)etilcarbamato de *tert*-butilo

[00124] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para 4-metilbencensulfonato de (S)-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-5-cloropiridin-3-il)metilo con 1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)etilcarbamato de *tert*-butilo como material de partida. LCMS t_R = 1,086 min en cromatografía 10-80AB_2,0 min (Xbridge Shield RP18 2,1*50mm), MS (ESI) m/z 305,1 [M+H]⁺.

Paso 5: 3-cloro-7-metil-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

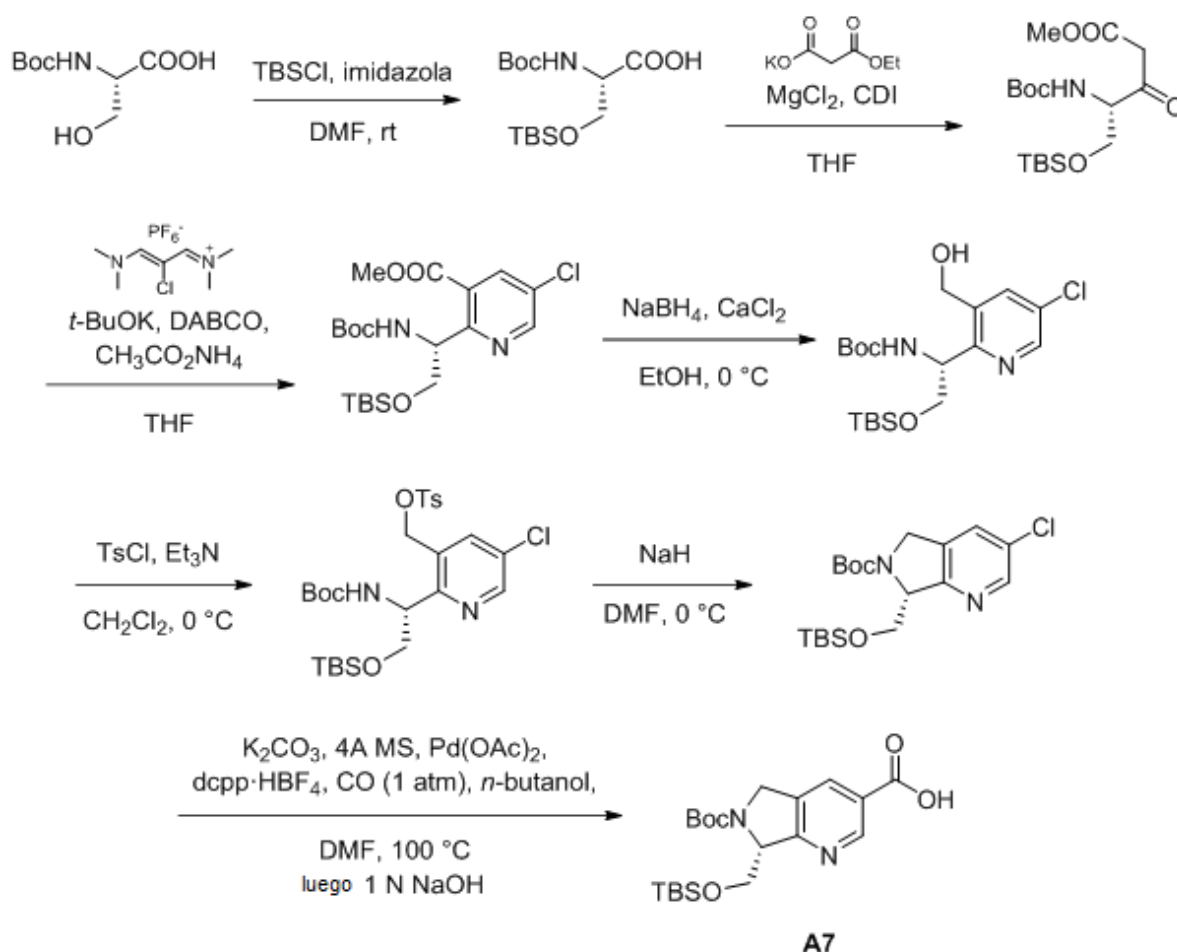
[00125] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para (S)-3-cloro-7-isopropil-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo con 1-(5-cloro-3-(clorometil)piridin-2-il)etilcarbamato de *tert*-butilo como material de partida.

LCMS t_R = 1,047 min en cromatografía 10-80AB_2,0 min (Xbridge Shield RP18 2,1*50mm), MS (ESI) m/z 269,1 $[M+H]^+$.

Paso 6: ácido 6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico

[00126] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para ácido (*S*)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico con 3-cloro-7-metil-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7*H*)-carboxilato de *tert*-butilo como material de partida. **LCMS** t_R = 0,882 min en cromatografía 10-80AB_2,0 min (Xbridge Shield RP18 2,1*50mm), MS (ESI) m/z 279,1 $[M+H]^+$.

Preparación A7: ácido(*R*)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico



Paso 1: ácido (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propanoico

[00127] A una solución de ácido (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxipropanoico (30 g, 0,146 mol) en DMF anhidro (300 mL) se agregó *tert*-butilclorodimetilsilano (21,90 g, 0,146 mol) e imidazol (19,80 g, 0,292 mol) a 0 °C,

luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y agua (30 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 × 300 mL), se lavó con agua (2 × 1000 mL), salmuera (2 × 1000 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propanoico (34 g, 72%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5,20 - 5,30 (m, 1H), 4,25 - 4,35 (m, 1H), 4,01 - 4,15 (m, 1H), 3,75 - 3,85 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

Paso 2: (S)- 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-oxopentanoato de metilo

[00128] Una mezcla de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propanoico (24,0 g, 75,2 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (14,6 g, 90,2 mmol) en THF (250 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se agregó 3-metoxi-3-oxopentanoato de potasio (11,70 g, 75,2 mmol) y cloruro de magnesio (7,14 g, 75,2 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 50 °C durante 16h. El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se detuvo con agua (200mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (500 mL) y salmuera (500 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar (S)- 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-oxopentanoato de metilo (28 g, 100% crudo) como un aceite amarillo, que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional. **LCMS** t_R = 1,282 min en cromatografía 10-80AB_2,0 min (Xtimate,2,1*30mm,3µm), MS (ESI) m/z276,1 [M-100]⁺.

Paso 3: (R)- 5-cloro-2-(2,2,3,3,10,10-hexametil-8-oxo-4,9-dioxa-7-aza-3-silaundecan-6-il)nicotinato de metilo

[00129] A una solución de (S)- 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-oxopentanoato de metilo (32 g, 85,3 mmol) en THF (320 mL) se agregó *tert*-butóxido de potasio (10,50 g, 93,8mmol) a 0 °C. Luego de agitar durante 45 min, se agregó DABCO (10,5 g, 93,8 mmol) y hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-bis(dimetilamino)trimetinio (27 g, 89,5 mmol) a la mezcla a 0 °C. La

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3h. Se agregó acetato de amonio (7,20 g, 93,8 mmol) a la solución precedente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó con agua (3 × 100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1, gradiente hasta 8:1) para dar (*R*)- 5-cloro-2-(2,2,3,3,10,10-hexametil-8-oxo-4,9-dioxa-7-aza-3-silaundecan-6-il)nicotinato de metilo (11 g, 29%) como un sólido blanco. **LCMS** t_R = 0,990 min en cromatografía 10-80AB_2,0 min (Xtimate, 2,1*30mm, 3 μ m), MS (ESI) m/z 445,0 [M+H]⁺.

Paso 4: (*R*)- (2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

[00130] A una solución de (*R*)- 5-cloro-2-(2,2,3,3,10,10-hexametil-8-oxo-4,9-dioxa-7-aza-3-silaundecan-6-il)nicotinato demetilo (4,0 g, 9,0 mmol) en etanol (40 mL) se agregó borhidruro de sodio (0,66 g, 18,0 mmol) y cloruro de calcio (1,0 g, 9,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se detuvo con solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 mL) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar (*R*)- (2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (3,45 g, 92%) como un aceite incoloro, que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

Paso 5: 4-metilbencensulfonato de (*R*)-(5-cloro-2-(2,2,3,3,10,10-hexametil-8-oxo-4,9-dioxa-7-aza-3-silaundecan-6-il)piridin-3-il)metilo

[00131] A una solución de (*R*)- (2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (3,45 g, 8,20 mmol) en CH₂Cl₂ (40 mL) se agregó cloruro de *p*-toluensulfonilo (3,15 g, 16,40 mmol) y trietilamina

(2,48 g, 24,60 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se detuvo con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL) y se lavó con salmuera (20 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1, gradiente hasta 5:1) para dar 4-metilbencensulfonato de (*R*)-(5-cloro-2-(2,2,3,3,10,10-hexametil-8-oxo-4,9-dioxa-7-aza-3-silaundecan-6-il)piridin-3-il)metilo (3,15 g, 66%) como un aceite incoloro. **LCMS** *t_R* = 1,497 min en cromatografía 10-80AB_2,0 min (Xtimate, 2,1*30mm, 3µm), MS (ESI) *m/z* 571,0 [M+H]⁺.

Paso 6: (*R*)- 7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-cloro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

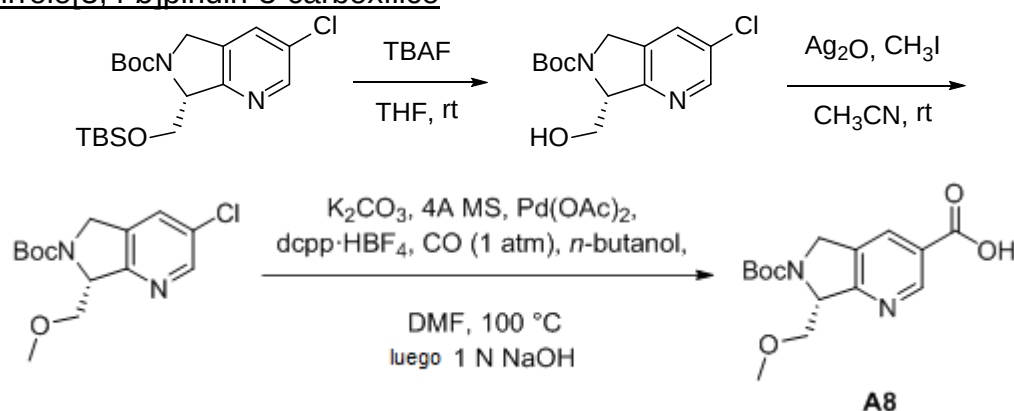
[00132] A una solución de 4-metilbencensulfonato de (*R*)-(5-cloro-2-(2,2,3,3,10,10-hexametil-8-oxo-4,9-dioxa-7-aza-3-silaundecan-6-il)piridin-3-il)metilo (3,15 g, 5,5 mmol) en DMF (30 mL) se agregó hidruro de sodio (0,66 g, 16,5 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se detuvo con solución acuosa saturada de NH₄Cl (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1, gradiente hasta 5:1) para dar (*R*)- 7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-cloro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (1,20 g, 54%) como un aceite incoloro. **LCMS** *t_R* = 1,323 min en cromatografía 10-80AB_2,0 min (Xtimate ODS 2,1*30mm, 3µm), MS (ESI) *m/z* 343,1 [M-55]⁺.

Paso 7: ácido (*R*)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico

[00133] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para ácido (*S*)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-etil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico con (*R*)- 7-

(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-cloro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7*H*)-carboxilato de *tert*-butilo como material de partida. **LCMS** t_R =3,835 min en cromatografía 10-80AB_7,0 min (Xtimate ODS 2,1*30mm,3 μ m), MS (ESI) m/z 353,1 [M-55]⁺. **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,20 (s, 1H), 8,18 (d, J = 22,4 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,63-4,64 (m, 1H), 4,42-4,63 (m, 1H), 4,07-4,12 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 0,65 (s,9H), 0,07 (s, 3H), 0,18 (s, 3H).**Método de HPLC preparativa básica.** Fase móvil A: agua con 0,05% de NH₃ H₂O. Fase móvil B: CH₃CN. Velocidad de flujo: 80 mL/min.Detección: UV 220 nm / 254 nm. Columna: Fenomenex Gemini C18 250*50mm*5 μ m. Temperatura de columna: 30 °C. Tiempo en min, %A, %B; 0,00, 55,35;30,00, 40,60;30,20, 0, 100;35,00, 0, 100.

Preparación A8: ácido (*R*)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-(metoximetil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico



Paso 1: (*R*)- 3-cloro-7-(hidroximetil)-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

[00134] A una solución de (*R*)- 7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-cloro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 2,5 mmol) en THF (10 mL) se agregó por goteo fluoruro de tetrabutilamonio (5mL, 1,0 M en THF). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El análisis por LCMS mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL), luego la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1, gradiente hasta 1:1) para dar (*R*)- 3-cloro-7-(hidroximetil)-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (0,55 g, 77%) como un sólido blanco.

LCMS t_R = 0,712 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (RP-18e,25-2mm) MS (ESI) m/z 229 [M-55]⁺.

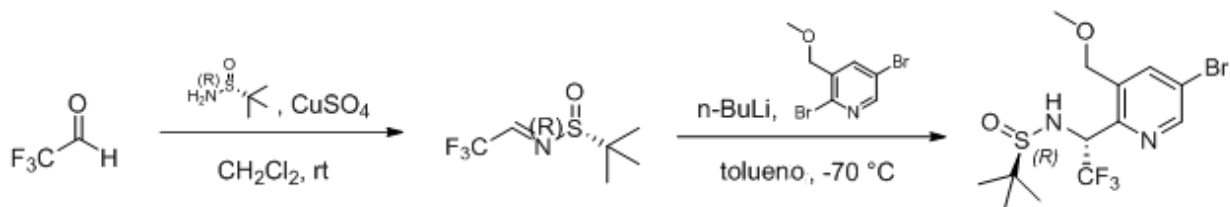
Paso 2: (R)- 3-cloro-7-(metoximetil)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de *tert*-butilo

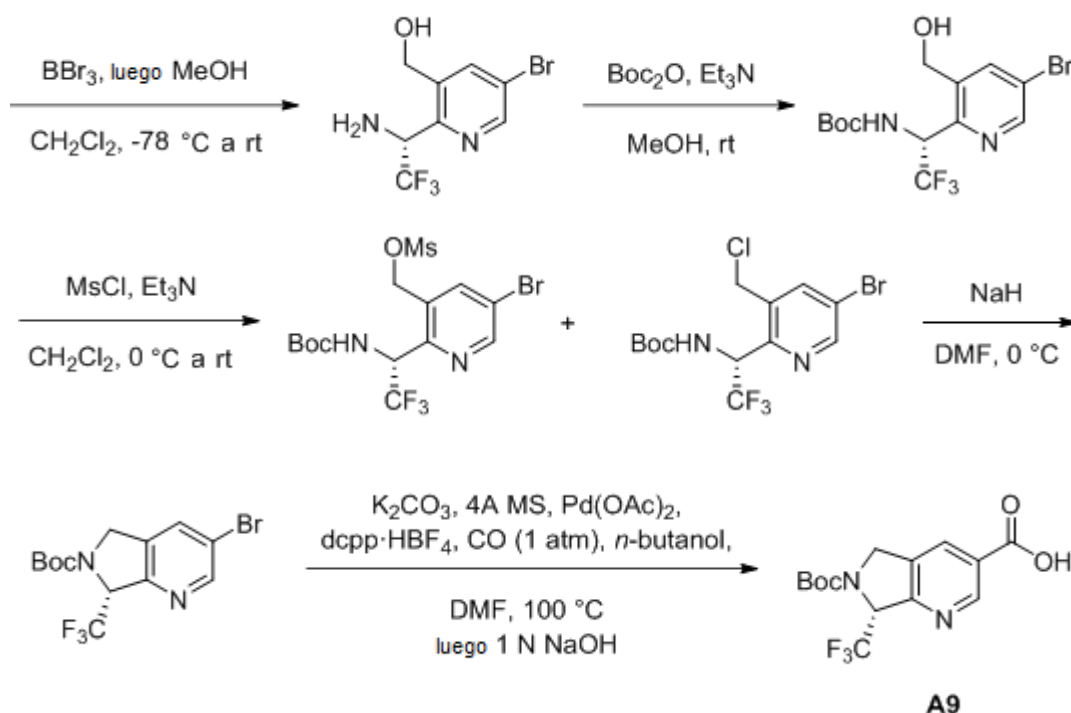
[00135] A una solución de (R)- 3-cloro-7-(hidroximetil)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,55 g, 1,93 mmol) en CH₃CN (10 mL) se agregó por goteo óxido de plata(I) (2,24 g, 9,68 mmol) y yodometano (0,60mL, 9,68 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El análisis por LCMS mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1, gradiente hasta 1:1) para dar (R)- 3-cloro-7-(metoximetil)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,40 g, 69%) como un sólido amarillo. **LCMS** t_R = 0,725 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (RP-18e,25-2mm) MS (ESI) m/z 298,9 [M+H]⁺.

Paso 3: ácido (R)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-(metoximetil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico

[00136] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para ácido (S)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-etil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico con(R)- 3-cloro-7-(metoximetil)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de *tert*-butilo (400 mg, 1,34 mmol) como material de partida. **LCMS** t_R =0,937 min en cromatografía 10-80AB_2,0 min (Xtimate ODS 2,1*30mm,3μm), MS (ESI) m/z 309,2 [M+H]⁺. **Método de HPLC preparativa en HCl.** Fase móvil A: agua con 0,05% de HCl. Fase móvil B: CH₃CN. Velocidad de flujo: 30 mL/min. Detección: UV 220 nm / 254 nm. Columna: Synergi Max-RP 150*30mm*4u. Temperatura de columna: 30 °C. Tiempo en min, %A, %B; 0,00, 70,30;11,00, 5,95;11,20, 0, 100;13,00,0, 100.

Preparación A9: ácido (R)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico





Paso 1: (R,E)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetiliden)propan-2-sulfinamida

[00137] A una solución de 2,2,2-trifluoroacetaldehído (30,0 g, 0,25 mole) en CH_2Cl_2 (300 mL) se agregó (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (31,20 g, 0,25 mole) y MgSO_4 (30 g), luego la mezcla se agitó a 40 °C durante 4 h. La mezcla se filtró, luego se agregaron tamices moleculares de 4Å (120 g) al filtrado. La mezcla se agitó a 40 °C durante 18 h. La mezcla se filtró y el material filtrado se concentró para dar (R,E)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetiliden)propan-2-sulfinamida (40 g, 76% cruda) como un sólido blanco. **LC-MS** $t_R = 0,851$ min en cromatografía 10-80AB_7,0 min (Xtimate ODS 2,1*30mm,3um), MS (ESI) m/z 202,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2: (R)-N-((R)-1-(5-bromo-3-(metoximetil)piridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamida

[00138] A 30 mL de tolueno se agregó *n*-BuLi (6,0 mL, 1,50 mmol) a -70 °C, seguido por una solución de 2,5-dibromo-3-(metoximetil)piridina (2,80 g, 1,0 mmol) en tolueno (10 mL). Luego de agitar durante 30 min, se agregó una solución de (R,E)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetiliden)propan-2-sulfinamida (3,35 g, 1,0 mmol, 60% de pureza) en tolueno (10 mL) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a -70 °C durante 2 h. Se agregó solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 mL) a la mezcla, y luego se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante

cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1, gradiente hasta 3:1) para dar (*R*)-*N*-((*R*)-1-(5-bromo-3-(metoximetil)piridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,60 g, 39%) como un aceite. **LC-MS** t_R = 1,105 min en cromatografía 10-80AB_2,0 min (Xtimate, 2,1*30mm, 3 μ m), MS (ESI) m/z 402,9 [M+H]⁺.

Paso 3: (*R*)-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)-5-bromopiridin-3-il)metanol

[00139] A una solución de (*R*)-*N*-((*R*)-1-(5-bromo-3-(metoximetil)piridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,75 g, 1,86 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se agregó tribromuro de boro (2,33 g, 9,32 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se agregó metanol (10 mL) a la mezcla lentamente. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar (*R*)-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)-5-bromopiridin-3-il)metanol (0,529 g, 100% crudo) como un aceite amarillo que se usó en el siguiente paso directamente. **LC-MS** t_R = 1,306 min en 10-80 CD_POS (Xtimate ODS 2,1*30mm,3 μ m), MS (ESI) m/z 284,9 [M+H]⁺.

Paso 4: (*R*)-(1-(5-bromo-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)carbamato de *tert*-butilo

[00140] Una mezcla de (*R*)-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)-5-bromopiridin-3-il)metanol(529 mg, 1,86 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,814 g, 3,73 mmol) y trietilamina (0,939 g, 9,30 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1, gradiente hasta 5:1) para dar (*R*)-(1-(5-bromo-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)carbamato de *tert*-butilo (510 mg, 71%) como un sólido blanco. **LC-MS** t_R = 1,036 min en cromatografía 10-80AB_2,0 min (Xtimate ODS 2,1*30mm,3 μ m), MS (ESI) m/z 385,0 [M+H]⁺.

Paso 5: metansulfonato de(*R*)-(5-bromo-2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-il)metilo & (*R*)-(1-(5-bromo-3-(clorometil)piridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)carbamato de *tert*-butilo

[00141] A una solución de (*R*)-(1-(5-bromo-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)carbamato de *tert*-butilo (510mg, 1,32 mmol) y trietilamina (0,91mL, 6,60 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se agregó cloruro de metansulfonilo (302mg, 2,64 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El análisis

por LCMS mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se detuvo con H₂O (10 mL), luego se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1, gradiente hasta 5:1) para dar metansulfonato de (*R*)-(5-bromo-2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-il)metilo (150 mg, 25%) como un sólido blanco y (*R*)- (1-(5-bromo-3-(clorometil)piridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)carbamato de *tert*-butilo (350 mg, 66%) como un sólido blanco. **LC-MS** *t_R* = 1,265 min en cromatografía 10-80AB_2,0 min (Xtimate, 2,1*30mm, 3µm), MS (ESI) *m/z*347,0 [M+H]⁺.

Paso 6: (*R*)- 3-bromo-7-(trifluorometil)-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

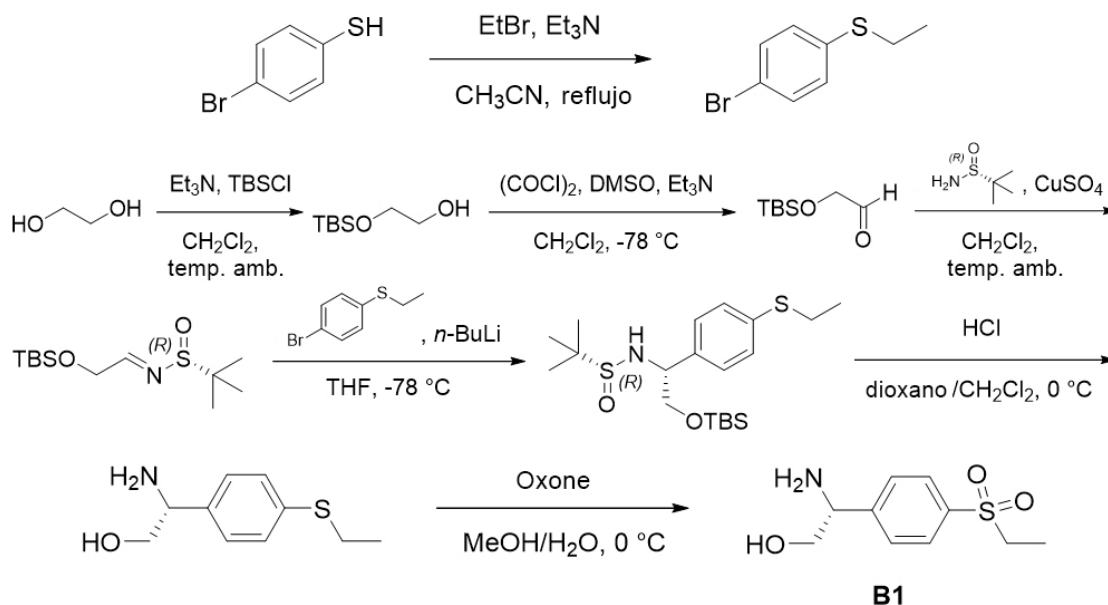
[00142] A una solución de (*R*)- (1-(5-bromo-3-(clorometil)piridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)carbamato de *tert*-butilo (350mg, 0,87 mmol) en DMF (10 mL) se agregó hidruro de sodio (104 mg, 2,61 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se detuvo con agua (10mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera(20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1, gradiente hasta 8:1) para dar (*R*)- 3-bromo-7-(trifluorometil)-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (170 mg, 53%) como un sólido blanco. **LC-MS** *t_R* = 1,097 min en cromatografía 10-80AB_2,0 min (Xtimate, 2,1*30mm, 3µm), MS (ESI) *m/z*367,0 [M+H]⁺. **SFC** *t_R* = 1,491 min (mayoritario), 1,778 min en cromatografía de 12,0 min (Columna: AD-3_B3_5_40_25ML), ee = 67,2%.

Paso 7: ácido (*R*)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico

[00143] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para ácido (*S*)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-etil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico con (*R*)- 3-bromo-7-(trifluorometil)-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7*H*)-carboxilato de *tert*-butilo como material de partida. **LC-MS** *t_R* = 2,466 min en cromatografía 10-80AB_7,0

min (Xtimate ODS 2,1*30 mm, 3µm), MS (ESI) m/z 333,1 $[M+H]^+$. **Método de HPLC preparativa en HCl.** Fase móvil A: agua con 0,05% de HCl. Fase móvil B: CH₃CN. Velocidad de flujo: 30 mL/min. Detección: UV 220 nm / 254 nm. Columna: Synergi Max-RP 150*30mm*4µm. Temperatura de columna: 30 °C. Tiempo en min, %A, %B; 0,00, 60,40; 8,00, 30,70; 8,20,0, 100; 10,00, 0, 100.

Preparación B1: (R)-2-amino-2-(4-(etilsulfonil)fenil)etanol



Paso 1: (4-bromofenil)(etil)sulfano

[00144] Una mezcla de 4-bromobenzenotiol (50 g, 0,26 mol), bromoetano (58 g, 0,53 mol) y trietilamina (78 g, 0,78 mol) en acetonitrilo (1 L) se agitó a reflujo durante 17 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo) para dar (4-bromofenil)(etil)sulfano (55 g, 96%) como un aceite. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,40-7,42 (dd, $J = 6,4, 2,0$ Hz, 2H), 7,18-7,20 (dd, $J = 6,4, 2,0$ Hz, 2H), 2,91-2,96 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,30-1,33 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Paso 2: 2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etanol

[00145] A una solución de etano-1,2-diol (110 g, 1,77 mol) en CH₂Cl₂ anhidro (1,1 L) se agregó trietilamina (215,2 g, 296 mL, 2,13 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0 °C, luego se agregó *tert*-butilclorodimetilsilano (267,1 g, 1,77 mol) disuelto en CH₂Cl₂ (300 mL) por goteo a lo largo de 1 h. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se detuvo con solución acuosa saturada de NH₄Cl (400 mL) y se separó. La fase acuosa se

extrajo con MTBE (2 × 400 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron bajo vacío y el residuo se disolvió nuevamente en MTBE (400 mL). La fase en MTBE se lavó con agua (2 × 500 mL) y salmuera (500 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío para dar 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etanol (280 g, 90%) como un aceite liviano, que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,64-3,66 (m, 2H), 3,57-3,60 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

Paso 3: 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)acetaldehído

[00146] A una solución de CH₂Cl₂ (1,8 L) enfriada a -30 °C se agregó cloruro de oxalilo (79,2 g, 52,8 mL, 624 mmol) por goteo. La mezcla se enfrió a -78 °C, luego se agregó DMSO (62,5 g, 88,5 mL, 1,25 mmol) por goteo. Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Se agregó una solución de 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etanol (100 g, 567 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (200 mL) lentamente a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Se agregó trietilamina (287 g, 395 mL, 2,84 mmol) por goteo a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y luego temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (1 L), HCl 1 N (2 × 1 L), solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 L) y salmuera (1 L). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío para dar 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)acetaldehído (98,5 g, 99,8%) como un aceite marrón, que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,70 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 0,93 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

Paso 4: (*R,E*)-*N*-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida

[00147] Una mezcla de 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)acetaldehído (93,5 g, 0,54 mol), (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (78,8 g, 0,65 mol) y sulfato de cobre(II) (215 g, 1,35 mol) en CH₂Cl₂ anhidro (1,5 L) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se detuvo con H₂O (800 mL) y se separó. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 1 L). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 L) y salmuera (1 L), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 8:1) para dar (*R,E*)-*N*-(2-((*tert*-

butildimetilsilil)oxi)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (38,5 g, 26%) como un aceite amarillo. **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,96-7,97 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 4,44-4,45 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 1,11 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Paso 5: (R)-N-((R)-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-(etiltio)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida

[00148] A una solución de (4-bromofenil)(etil)sulfano (28,9 g, 133,1 mmol) en THF anhidro (500 mL) se agregó por goteo *n*-butillitio (73 mL, 181,5 mmol, 2,5 M en hexanos) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Se agregó una solución de (R,E)-N-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (33,5 g, 121 mmol) en THF anhidro (100 mL) a la mezcla a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se detuvo con solución acuosa saturada de NH₄Cl (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 300 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (200 mL) y salmuera (200 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 15:1) tres veces para dar (R)-N-((R)-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-(etiltio)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (22 g, 44%) como un aceite amarillo. **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,21-7,24 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,18-7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,42-4,45 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,21 (brs, 1H), 3,69-3,73 (dd, J = 10,4, 4,4 Hz, 1H), 3,51-3,56 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 2,87-2,92 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,25-1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,18 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,02 (s, 6H). **LCMS** t_R = 1,010 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (MK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z 437,9 [M+Na]⁺. **SFC isómero** t_R = 3,607 y 4,014 min en cromatografía de 12 min (AD-H_5_5_40_2,3 5 ML), ee = 90,85%.

Paso 6: (R)-2-amino-2-(4-(etiltio)fenil)etanol

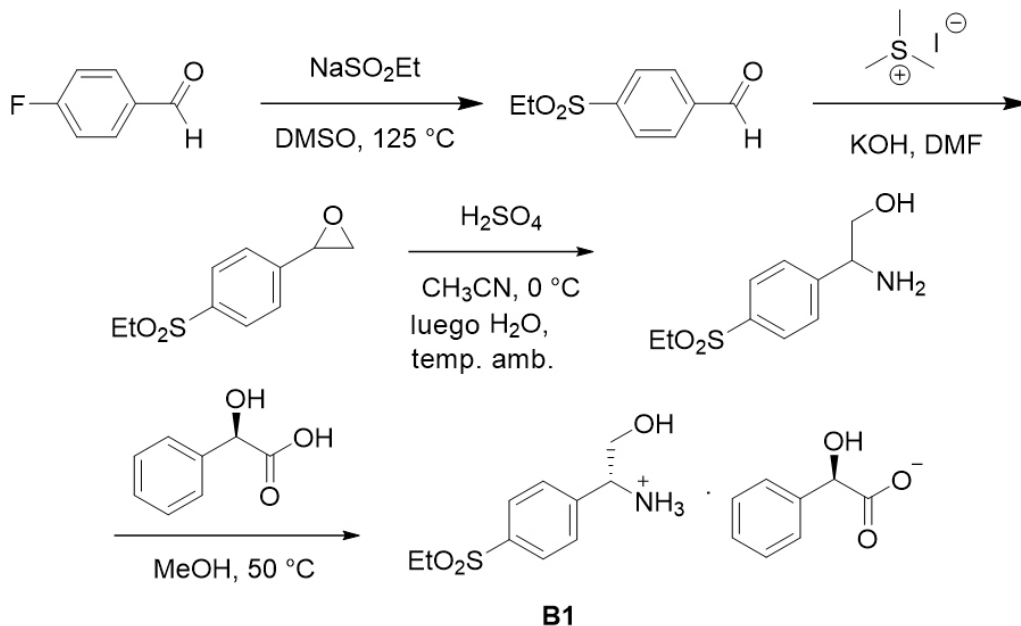
[00149] A una solución de (R)-N-((R)-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-(etiltio)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (22 g, 52,9 mmol) en CH₂Cl₂ (250 mL) se agregó HCl (26,5 mL, 4 N en dioxano) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por LCMS mostró la ausencia de material de partida. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar sal de HCl de (R)-2-amino-2-(4-(etiltio)fenil)etanol cruda (12,3 g, 100%) como un sólido marrón, que

se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional. **LCMS** t_R = 1,226 min en cromatografía 0-30AB_2 min (Xtimate 3 μ m, C18, 2,1*30mm), MS (ESI) m/z 180,9 [M-OH]⁺.

Paso 7: (R)-2-amino-2-(4-(etilsulfonil)fenil)etanol

[00150] A una mezcla de (R)-2-amino-2-(4-(etiltio)fenil)etanol (15,2 g, 65,0 mmol) en metanol (200 mL) se agregó por goteo una solución de reactivo Oxone (80,0 g, 130,0 mmol) en agua (200 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h; el análisis por LCMS mostró la ausencia de material de partida. La mezcla se filtró y el metanol se retiró bajo presión reducida. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 80 mL), luego la fase acuosa se basificó hasta pH = 8-9 con carbonato de sodio sólido en porciones a 0 °C, luego esta solución se liofilizó (contenía el Na₂CO₃). El sólido se disolvió en CH₂Cl₂:MeOH (3:1, 600 mL) y se agitó durante 30 min, se filtró, luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH = 1:0 a 4:1) para dar (R)-2-amino-2-(4-(etilsulfonil)fenil)etanol (11,5 g, 77%) como un sólido blanco. **LC-MS** t_R = 0,738 min en cromatografía 0-30CD_POS (Xtimate ODS 2,1*30mm,3 μ m), MS (ESI) m/z 230,1 [M+H]⁺. **SFC isómero** t_R = 6,99 min en cromatografía de 30 min (CD-PH_10-80_B_08 ML), ee = 97,42%. **¹H RMN** (D₂O, 400 MHz): δ 7,82-7,84 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54-7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,33-4,35 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,72-3,78 (m, 2H), 3,19-3,25 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,03-1,07 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Preparación Alternativa para B1:



Paso 1: 4-(etilsulfonil)benzaldehído

[00151] A una solución de 4-fluorobenzaldehído (24,6 g, 198 mmol) en sulfóxido de dimetilo (60 mL) se agregó etansulfonato de sodio (46 g, 396 mmol). La mezcla resultante se agitó a 125 °C durante 20 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trituroó con 350 mL de H₂O. El producto se filtró, se lavó con dos porciones de 10-mL de EtOH y se secó bajo vacío para dar 4-(etilsulfonil)benzaldehído como un sólido amarillo claro (31,2 g, 80% de rendimiento). **LC-MS** t_R = 1,19 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI) m/z 199,1 [M+H]⁺. **¹H RMN** (CDCl₃) δ 10,14 (s, 1H), 8,09 (s, 4H), 3,16 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Paso 2: 2-(4-(etilsulfonil)fenil)oxirano

[00152] A una solución de 4-(etilsulfonil)benzaldehído (10 g, 50,5 mmol) en DMF (85 mL) a temperatura ambiente se agregó ioduro de trimetilsulfonio (11,9 g, 58,1 mmol) seguido por hidróxido de potasio en polvo (5,66 g, 101 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min antes de detener con H₂O (50 mL). La mezcla se neutralizó cuidadosamente con solución de HCl 1 N (55 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo). Se concentró bajo presión reducida para dar 2-(4-(etilsulfonil)fenil)oxirano crudo como

un aceite amarillo, que se usó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional. **LC-MS** t_R = 1,13 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI) m/z 213,2 $[M+H]^+$.

Paso 3: 2-amino-2-(4-(etilsulfonil)fenil)etan-1-ol

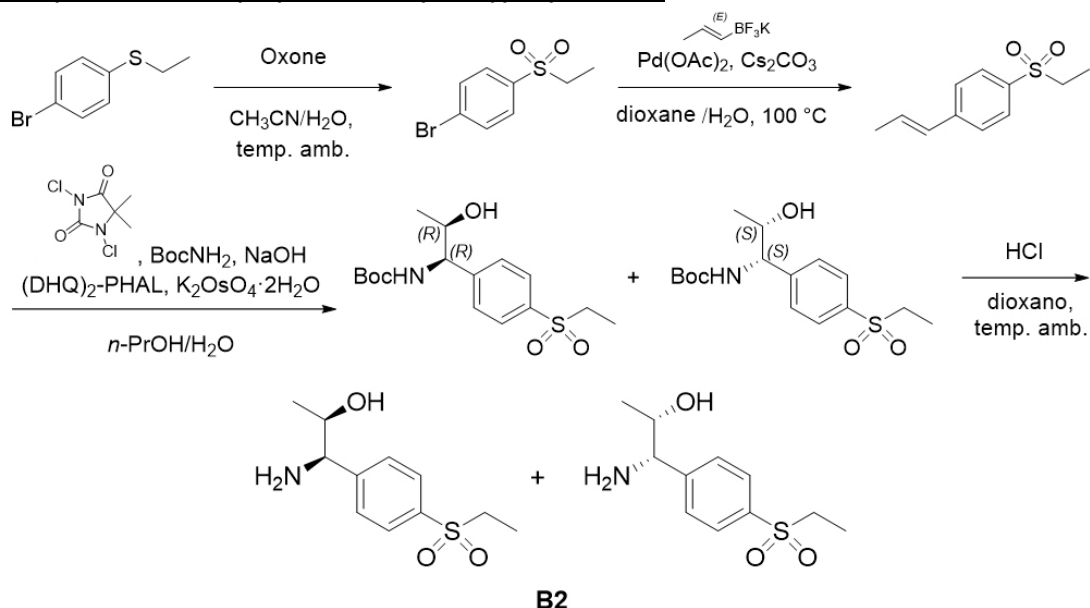
[00153] A una solución de 2-(4-(etilsulfonil)fenil)oxirano crudo (50,5 mmol) en CH_3CN (200 mL) a 0 °C se agregó lentamente ácido sulfúrico concentrado (5,4 mL, 101 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1,5 h. El análisis por LCMS mostró que el material de partida se había consumido. Se agregó H_2O (15 mL) a la mezcla de reacción. Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 8 h, luego a 45 °C durante 10 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 3-4 mediante la adición de solución de NaOH 1 N (90 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica luego se extrajo con H_2O (2 x 30 mL). Las fases acuosas combinadas luego se basificaron con solución de NaOH 1 N (110 mL) hasta pH = 9 y se extrajo con 1-butanol (5 x 60 mL). La fase orgánica combinada (que consistía en los extractos en 1-butanol) se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Se secó bajo alto vacío para dar 2-amino-2-(4-(etilsulfonil)fenil)etan-1-ol crudo como un sólido blanco opaco. 4 g, 35% de rendimiento al cabo de 3 pasos. **Intermediario 4-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-metil-4,5-dihidrooxazol: LC-MS** t_R = 0,77, 0,81 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI) m/z 254,26 $[M + H]^+$. **2-amino-2-(4-(etilsulfonil)fenil)etan-1-ol: LC-MS** t_R = 0,61 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI) m/z 230,21 $[M + H]^+$. **1H RMN** (CD_3OD): δ 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,16-4,12 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,17 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Paso 4: sal mono-mandelato de 2-amino-2-(4-(etilsulfonil)fenil)etan-1-ol

[00154] A una solución de 2-amino-2-(4-(etilsulfonil)fenil)etan-1-ol (238 mg, 1,0 mmol) en MeOH (3 mL) a 50 °C se agregó una solución de ácido (*R*)-mandélico (76 mg, 0,5 mmol) en MeOH (1 mL). La solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente lentamente. Luego de agitar durante 1 día, los cristales resultantes se recogieron mediante filtración al vacío y se secó bajo alto vacío, dando la sal mono-mandelato como un cristal blanco, 107 mg (28% de

rendimiento), 92,5% ee. $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD): δ 7,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 4,42-4,42 (m, 1H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,81-3,77 (m, 1H), 3,21 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Preparación B2: (1R,2R)-1-amino-1-(4-(etilsulfonil)fenil)propan-2-ol y (1S,2S)-1-amino-1-(4-(etilsulfonil)fenil)propan-2-ol



Paso 1: 1-bromo-4-(etilsulfonil)benceno

[00155] A una solución de (4-bromofenil)(etil)sulfano (5 g, 23,15 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se agregó agua (50 mL) y Oxone (28,94 g, 46,30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por TLC (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) mostró que el material de partida se había consumido completamente. La mezcla de reacción se detuvo con sulfito de sodio acuoso saturado (150 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo 10:1 a 2:1 para dar 1-bromo-4-(etilsulfonil)benceno (5,2 g, 90%) como un sólido blanco. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,73 (dd, $J = 8,4, 18,0$ Hz, 4H), 3,10 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Paso 2: (E)-1-(etilsulfonil)-4-(prop-1-en-1-il)benceno

[00156] A una solución de 1-bromo-4-(etilsulfonil)benceno (572 mg, 2,3 mmol) en dioxano (20 mL) se agregó (E)-propenil-1-trifluoroborato de potasio (375

mg, 2,53 mmol), carbonato de cesio (1,5 g, 4,6 mmol), agua (4 mL) y acetato de paladio (II) (57 mg, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se filtró, luego el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo 10:1 a 5:1 para dar (*E*)-1-(etilsulfonil)-4-(prop-1-en-1-il)benceno (410 mg, 85%) como un sólido blanco. **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,50-6,35 (m, 2H), 3,10 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,93 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 1,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

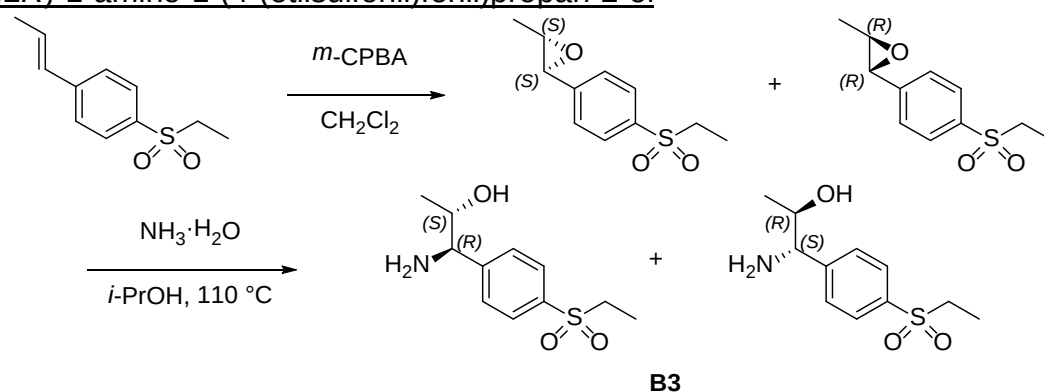
Paso 3: ((1*R*,2*R*)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxipropil)carbamato de *tert*-butilo y ((1*S*,2*S*)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxipropil)carbamato de *tert*-butilo

[00157] A una solución de carbamato de *tert*-butilo (708 mg, 6,05 mmol) en 1-propanol (15 mL) se agregó solución acuosa de NaOH (14 mL, 0,38 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, luego se agregó 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (797 mg, 2,93 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se agregaron soluciones de (DHQ)₂-PHAL (92 mg, 0,12 mmol) en 1-propanol (1 mL), (*E*)-1-(etilsulfonil)-4-(prop-1-en-1-il)benceno (410 mg, 1,95 mmol) en 1-propanol (2 mL), y K₂OsO₄·H₂O (29 mg, 0,08 mmol) en solución acuosa de NaOH (0,2 mL, 0,38 M) en forma sucesiva a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo 10:1 a 1:1 y TLC preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para dar una mezcla de ((1*R*,2*R*)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxipropil)carbamato de *tert*-butilo y ((1*S*,2*S*)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxipropil)carbamato de *tert*-butilo (175 mg, 26%) como un sólido blanco. **LCMS** *t_R* = 0,774 min en cromatografía 5-95AB_1,5min (Welch MK RP-18e, 25-2 mm), MS (ESI) *m/z* 366,1 [M+Na]⁺. **¹H RMN** (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,60-5,50 (m, 1H), 4,75-4,60 (m, 1H), 4,13-4,02 (m, 1H), 3,10 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,35-1,25 (m, 6H).

Paso 4: (1*R*,2*R*)-1-amino-1-(4-(etilsulfonyl)fenil)propan-2-ol y (1*S*,2*S*)-1-amino-1-(4-(etilsulfonyl)fenil)propan-2-ol

[00158] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para (*S*)-*N*-((*S*)-1-(4-(etilsulfonyl)fenil)-2-hidroxietil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxamida con una mezcla de ((1*R*,2*R*)-1-(4-(etilsulfonyl)fenil)-2-hidroxipropil)carbamato de *tert*-butilo y ((1*S*,2*S*)-1-(4-(etilsulfonyl)fenil)-2-hidroxipropil)carbamato de *tert*-butilo como materiales de partida.

Preparación B3: (1*R*,2*S*)-1-amino-1-(4-(etilsulfonyl)fenil)propan-2-ol & (1*S*,2*R*)-1-amino-1-(4-(etilsulfonyl)fenil)propan-2-ol



Paso 1: (2*S*,3*S*)-2-(4-(etilsulfonyl)fenil)-3-metiloxirano y (2*R*,3*R*)-2-(4-(etilsulfonyl)fenil)-3-metiloxirano

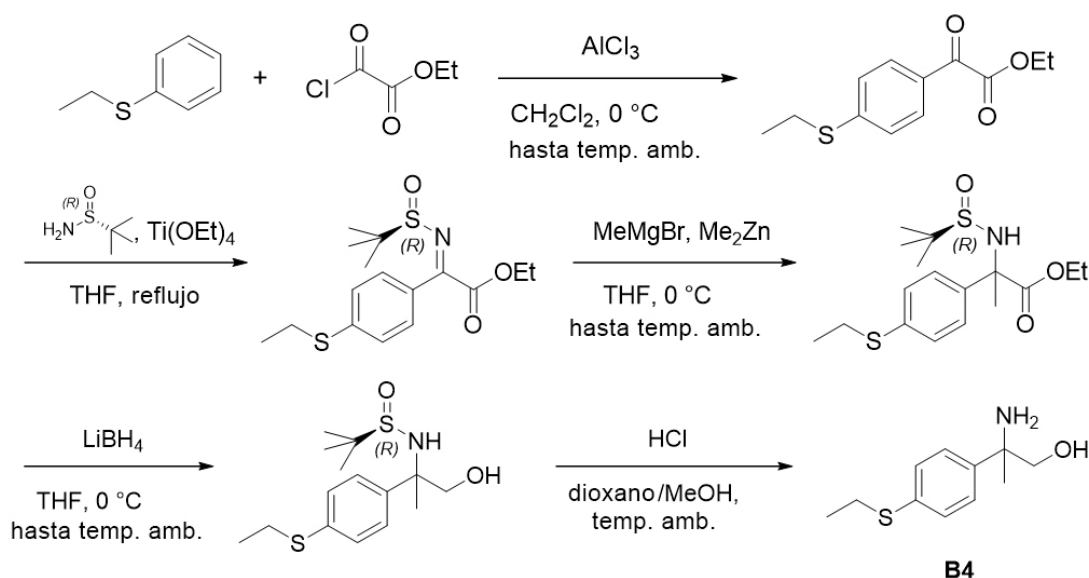
[00159] A una solución de (*E*)-1-(etilsulfonyl)-4-(prop-1-en-1-il)benceno (200 mg, 0,95 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se agregó ácido *m*-cloroperbenzoico (500 mg, 2,86 mmol). La mezcla se agitó a 18 °C durante 20 h. El análisis por TLC (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1) mostró que el material de partida se había consumido completamente. La solución de reacción se detuvo con solución acuosa saturada de sulfito de sodio (40 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo 15:1 a 3:1 para dar una mezcla de (2*S*,3*S*)-2-(4-(etilsulfonyl)fenil)-3-metiloxirano y (2*R*,3*R*)-2-(4-(etilsulfonyl)fenil)-3-metiloxirano (180 mg, 80%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,64 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,09 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,00 (dd, *J* = 2,0, 5,2 Hz, 1H), 1,47 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Paso 2: (1R,2S)-1-amino-1-(4-(etilsulfonil)fenil)propan-2-ol y (1S,2R)-1-amino-1-(4-(etilsulfonil)fenil)propan-2-ol

[00160] A una mezcla de (2S,3S)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)-3-metiloxirano y (2R,3R)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)-3-metiloxirano (120 mg, 0,53 mmol) en *i*-PrOH (4 mL) se agregó hidróxido de amonio (4 mL). La mezcla se agitó a 110 °C en un tubo sellado durante 17 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró bajo presión reducida y luego se liofilizó para eliminar el exceso de hidróxido de amonio para dar una mezcla cruda de (1R,2S)-1-amino-1-(4-(etilsulfonil)fenil)propan-2-ol y (1S,2R)-1-amino-1-(4-(etilsulfonil)fenil)propan-2-ol (120 mg, 100%) como un aceite amarillo, que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

LCMS t_R = 0,338 min en cromatografía 0-30AB_2min (Welch Xtimate 3 μ m, C18, 2,1*30mm), MS (ESI) m/z 243,9 $[M+H]^+$.

Preparación B4: 2-amino-2-(4-(etiltio)fenil)propan-1-ol



Paso 1: 2-(4-(etiltio)fenil)-2-oxoacetato de etilo

[00161] A una mezcla de cloruro de aluminio (47,6 g, 357 mmol) en diclorometano (200 mL) a 0 °C se agregó 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (31,9 mL, 286 mmol) lentamente. Luego de agitar durante 20 min, se agregó una solución de sulfuro de etilfenilo (32,80 g, 238 mmol) en diclorometano (200 mL) por goteo a 0 °C. Luego de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min antes de calentar a temperatura ambiente y agitar durante 2,5 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se detuvo con

hielo, se diluyó con acetato de etilo (800 mL), luego se lavó en forma sucesiva con agua (250 mL) y salmuera (100 mL). Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró por evaporación por rotación para dar 52,41 g (93% de rendimiento) de 2-(4-(etiltio)fenil)-2-oxoacetato de etilo crudo como un aceite amarillento, que se usó sin purificación adicional. **LCMS** t_R = 1,77 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI) m/z 239 [M+H]⁺.

Paso 2: (R,E)-2-((tert-butilsulfinil)imino)-2-(4-(etiltio)fenil)acetato de etilo

[00162] A una mezcla de 2-(4-(etiltio)fenil)-2-oxoacetato de etilo (20 g, 84,3 mmol) en THF seco (100 mL) se agregó (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (11,18 g, 92,7 mmol) y etóxido de titanio(IV) (28,74 g, 126 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. El color de la solución se tornó gradualmente a marrón claro. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se detuvo con salmuera (25 mL) y se agitó durante 30 min. Luego se filtró a través de una almohadilla de Celite, enjuagando el sólido con acetato de etilo (100 mL). El material filtrado se lavó con agua (50 mL) y salmuera (25 mL), luego la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró por evaporación por rotación para dar 23,09 g (80,6% de rendimiento) de (R,E)-2-((tert-butilsulfinil)imino)-2-(4-(etiltio)fenil)acetato de etilo crudo como un aceite marrón claro, que se usó sin purificación adicional. **LCMS** t_R = 1,81 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI) m/z 342 [M+H]⁺.

Paso 3: (R)-2-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-2-(4-(etiltio)fenil)propanoato de etilo

[00163] A una mezcla de (R,E)-2-((tert-butilsulfinil)imino)-2-(4-(etiltio)fenil)acetato de etilo (100 mg, 0,293 mmol), en THF seco (4 mL) a 0 °C se agregó dimetilzinc (2,0 M en tolueno, 161 µL, 0,322 mmol). Luego de agitar durante 10 min, se agregó bromuro de metilmagnesio (1,4 M en tolueno/THF, 2,46 mL, 3,44 mmol) por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min antes de calentar a temperatura ambiente y agitar durante 16 h. La mezcla de reacción se detuvo con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 mL), luego se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se lavó con HCl acuoso 0,5% (20 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró por evaporación por rotación. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel

de sílice (hexanos 100 %, gradiente hasta hexanos:acetato de etilo 1:1) para dar 60 mg (57% de rendimiento) de (*R*)-2-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-2-(4-(etiltio)fenil)propanoato de etilo. **LCMS** t_R = 1,61 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI) m/z 358 $[M+H]^+$.

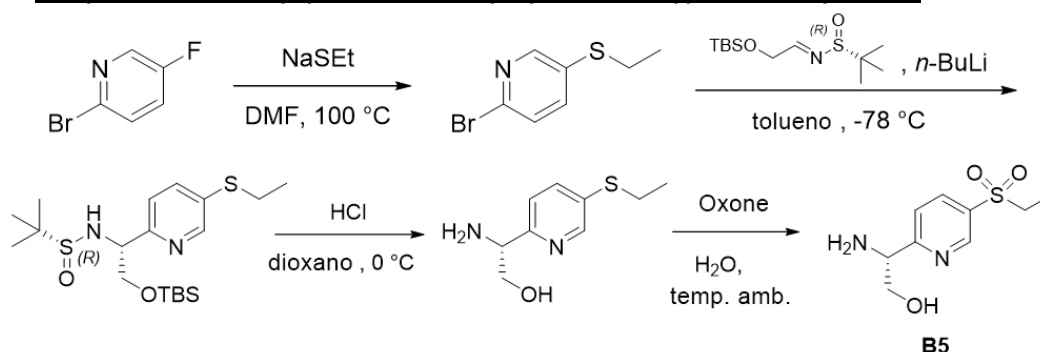
Paso 4: (*R*)-*N*-((*R*)-2-(4-(etiltio)fenil)-1-hidroxipropan-2-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida

[00164] A una solución de (*R*)-2-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-2-(4-(etiltio)fenil)propanoato de etilo (60 mg, 0,168 mmol) en THF seco (3 mL) a 0 °C se agregó por goteo borhidruro de litio (2,0 M en THF, 126 μ L, 0,252 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min antes de calentar a temperatura ambiente y agitar durante 3 h. La mezcla de reacción se detuvo mediante solución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 mL) y se diluyó con acetato de etilo (25 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 0,5% (15 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró por evaporación por rotación para dar 56 mg (~100% de rendimiento) de (*R*)-*N*-((*R*)-2-(4-(etiltio)fenil)-1-hidroxipropan-2-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida, que se usó sin purificación adicional. **LCMS** t_R = 1,35 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI) m/z 316 $[M+H]^+$.

Paso 5: 2-amino-2-(4-(etiltio)fenil)propan-1-ol

[00165] A una solución de (*R*)-*N*-((*R*)-2-(4-(etiltio)fenil)-1-hidroxipropan-2-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (53 mg, 0,168 mmol) en metanol (3 mL) se agregó solución de HCl (4,0 M en dioxano, 3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró para dar 2-amino-2-(4-(etiltio)fenil)propan-1-ol crudo, que se usó sin purificación adicional. **LCMS** t_R = 0,66 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI) m/z 195 $[M-NH_3+H]^+$.

Preparación B5: (*R*)-2-amino-2-(5-(etilsulfonil)piridin-2-il)etanol



Paso 1: 2-bromo-5-(etiltio)piridina

[00166] A una mezcla de 2-bromo-5-fluoropiridina (6,28 g, 35,66 mmol) en DMF anhidro (60 mL) se agregó etantolato de sodio (3 g, 35,66 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. El análisis por TLC (éter de petróleo / acetato de etilo 10/1) mostró que el material de partida no se había consumido completamente. Se agregó más etantolato de sodio (0,9 g, 9,56 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se detuvo con H₂O (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo 80/1) para dar 2-bromo-5-(etiltio)piridina (7,0 g, 90%) como un aceite incoloro.

LC-MS t_R = 0,717 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Welch Merck RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z 217,6 [M+H]⁺.

Paso 2: (R)-N-((R)-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-(5-(etiltio)piridin-2-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida

[00167] A una solución de tolueno (60 mL) se agregó *n*-BuLi (10,6 mL, 26,48 mmol, 2,5 M en hexanos) por goteo a -78 °C; la temperatura interna no excedió -50 °C. Luego se agregó una solución de 2-bromo-5-(etiltio)piridina (3,85 g, 17,65 mmol) en tolueno (10 mL) a la mezcla de reacción a -78 °C; la temperatura interna no excedió -65 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Se agregó una solución de (*R,E*)-*N*-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (4,90 g, 17,65 mmol) en tolueno (10 mL) a la mezcla de reacción a -78 °C; la temperatura interna no excedió -60 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante otras 2 h. La mezcla se detuvo con salmuera (150 mL) a -78 °C y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo 10/1 a 3/1) para dar (*R*)-*N*-((*R*)-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-(5-(etiltio)piridin-2-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (3,0 g, 41%) como un aceite amarillo pálido. **LC-MS** t_R = 1,014 min en

cromatografía 5-95AB_1,5 min (Welch Merck RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z 417,2 $[M+H]^+$.

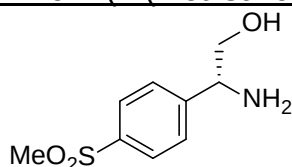
Paso 3: (R)-2-amino-2-(5-(etiltio)piridin-2-il)etanol

[00168] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para (R)-2-amino-2-(4-(etiltio)fenil)etanol con (R)-N-((R)-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-(5-(etiltio)piridin-2-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida como material de partida.

Paso 4: (R)-2-amino-2-(5-(etilsulfonil)piridin-2-il)etanol

[00169] Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para (R)-2-amino-2-(4-(etilsulfonil)fenil)etanol con (R)-2-amino-2-(5-(etiltio)piridin-2-il)etanol como material de partida. $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 9,08 (s, 1H), 8,35 (dd, $J = 2,0$, 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,70 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,03 (dd, $J = 4,8$, 12,0 Hz, 1H), 3,91 (dd, $J = 4,8$, 11,6 Hz, 1H), 3,29 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

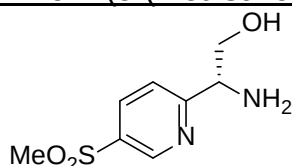
Preparación B6: (R)-2-amino-2-(4-(metilsulfonil)fenil)etanol



B6

[00170] El compuesto se preparó de manera análoga a (R)-2-amino-2-(4-(metilsulfonil)fenil)etanol (B1).

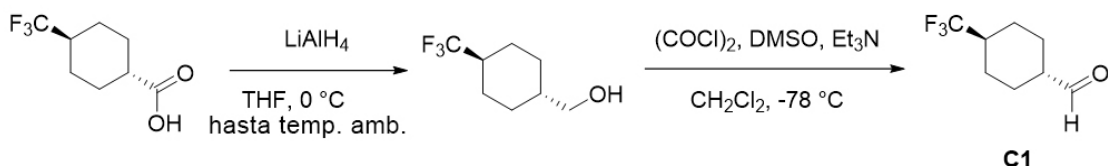
Preparación B7: (R)-2-amino-2-(5-(metilsulfonil)piridin-2-il)etanol



B7

[00171] El compuesto se preparó de manera análoga a (R)-2-amino-2-(5-(etilsulfonil)piridin-2-il)etanol (B5).

Preparación C1: trans-4-(trifluorometil)ciclohexancarbaldehído



C1

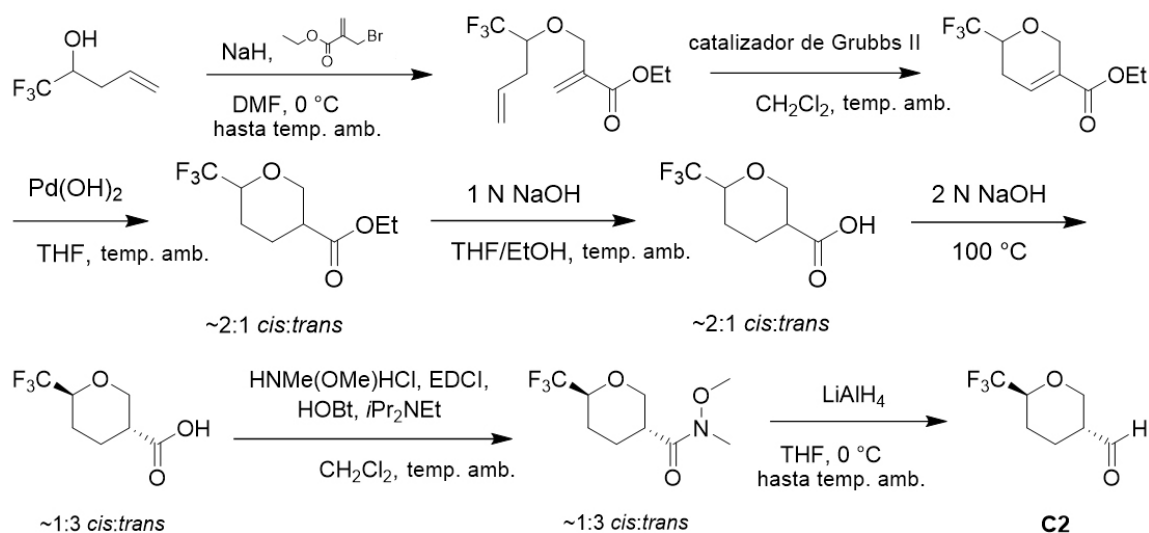
Paso 1: (*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil)metanol

[00172] A una mezcla de hidruro de litio y aluminio (11,6 g, 0,306 mol) en THF anhidro (350 mL) se agregó una solución de ácido *trans*-4-(trifluorometil)ciclohexancarboxílico (30 g, 0,153 mol) en THF anhidro (50 mL) a 0 °C por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo= 10:1) mostró la ausencia de material de partida. La mezcla se detuvo con agua (12 mL), solución acuosa de NaOH 15% (24 mL) y H₂O (12 mL) en forma sucesiva. La mezcla se filtró y el material filtrado se concentró bajo vacío para dar (*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil)metanol (24 g, 86%) como un líquido. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,49-3,50 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,91-2,07 (m, 4H), 1,50-1,57 (m, 1H), 1,32-1,36 (m, 2H), 0,98-1,05 (m, 2H).

Paso 2: *trans*-4-(trifluorometil)ciclohexancarbaldehído

[00173] A una mezcla de cloruro de oxalilo (24,96 g, 13,84 mL, 197,7 mmol) en CH₂Cl₂ (250 mL) se agregó por goteo DMSO (20,72 g, 28 mL, 395,4 mmol) a -65 °C. La mezcla se agitó a -65 °C durante 30 min. Se agregó (*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil)metanol (12 g, 65,9 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (50 mL) por goteo a -65 °C y la mezcla se agitó a -65 °C durante otra 30 min. Se agregó trietilamina (66,4 g, 91,2 mL, 659 mmol) por goteo por debajo de -65 °C. La mezcla se agitó a -65 °C durante 30 min, luego se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se detuvo con agua (200 mL) y se separó. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 300 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL) y salmuera (200 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para dar *trans*-4-(trifluorometil)ciclohexancarbaldehído (8,9 g, 75%) como un aceite levemente amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,70 (s, 1H), 2,16-2,65 (m, 3H), 2,04-2,12 (m, 3H), 1,00-1,39 (m, 4H).

Preparación C2: 6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-carbaldehído



Paso 1: 2-(((1,1,1-trifluoropent-4-en-2-il)oxi)metil)acrilato de etilo

[00174] A una solución de 1,1,1-trifluoropent-4-en-2-ol (6,7 g, 48 mmol) en DMF anhidro (secado con CaH₂) (85 mL) se agregó hidruro de sodio (2,3 g, 57 mmol, 60% en aceite mineral) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se agregó 2-(bromometil)acrilato de etilo (9,2 g, 48 mmol) por goteo a la mezcla resultante mediante una jeringa a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por TLC (eluyendo con éter de petróleo : acetato de etilo = 10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La reacción se detuvo con agua (50 mL) a 0 °C y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron en forma sucesiva con agua (3 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo : gradiente desde 100/1 hasta 50/1) para dar 2-(((1,1,1-trifluoropent-4-en-2-il)oxi)metil)acrilato de etilo (6,6 g, 55%) como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 6,31 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,85-5,74 (m, 1H), 5,23-5,07 (m, 2H), 4,52-4,43 (m, 1H), 4,38-4,15 (m, 3H), 3,82-3,68 (m, 1H), 2,50-2,35 (m, 2H), 1,38-1,20 (m, 3H).

Paso 2: 6-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-carboxilato de etilo

[00175] A una solución de 2-(((1,1,1-trifluoropent-4-en-2-il)oxi)metil)acrilato de etilo (6,6 g, 26,2 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (2,6 L) se agregó catalizador de

Grubbs II (2,2 g, 2,62 mmol) bajo N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El análisis por TLC (eluyendo con éter de petróleo : acetato de etilo = 10:1) mostró que la reacción se había completado. Se agregó agua (2 L) a la mezcla para detener la reacción. Después de la partición, la fase orgánica se lavó en forma sucesiva con agua (3 x 2 L) luego salmuera (2 L), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo : gradiente desde 100/1 a 80/1) para dar 6-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-carboxilato de etilo (4,83 g, 82%) como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,01 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,20 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95-3,84 (m, 1H), 2,57-2,46 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 1H), 1,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Paso 3: 6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-carboxilato de etilo

[00176] A una solución de 6-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-carboxilato de etilo (4,83 g, 22 mmol) en THF anhidro (130 mL) se agregó Pd(OH)₂ seco sobre carbono (2,7 g, 10% p/p). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo H₂ (30 psi). El análisis por TLC (eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo = 10/1) mostró que la mayor parte del material de partida no se había consumido. La mezcla se filtró, luego el material filtrado se concentró bajo presión reducida y se disolvió en THF anhidro (60 mL). Se agregó Pd(OH)₂ seco sobre carbono (2,7 g, 10% p/p) a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 28 h bajo H₂ (30 psi). El análisis por TLC (eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo = 10/1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró y el material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-carboxilato de etilo crudo (3,4 g, 70%) como un aceite incoloro, que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 4,50 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,18 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,80-3,68 (m, 1H), 3,66 (d, *J* = 3,2, 11,6 Hz, 1H), 2,55-2,49 (m, 1H), 2,43-2,35 (m, 1H), 1,95-1,81 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Paso 4: ácido 6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-carboxílico

[00177] A una solución de 6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-carboxilato de etilo crudo (2,0 g, 8,8 mmol) en THF (24 mL), EtOH (12 mL) se agregó solución

acuosa de NaOH 1 N (12 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El análisis por TLC (eluyendo con éter de petróleo : acetato de etilo = 10:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se agregó a agua (20 mL) y se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente orgánico. El residuo se lavó con MTBE (20 mL) y se ajustó a pH = 4-5 con solución de HCl 1 N. Luego, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar ácido 6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-carboxílico crudo (1,72 g, 98%) como un aceite amarillo pálido, que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

[00178] La relación de isómeros *cis:trans* fue ~2:1 en base a los análisis ^1H RMN y ^{19}F RMN. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 8,56 (br s, 1H), 4,47 (d, J = 12,0 Hz, 0,68H), 4,25 (d, J = 12,0 Hz, 0,32H), 3,76-3,62 (m, 1,68H), 3,47 (t, J = 11,2 Hz, 0,32H), 2,71-2,61 (m, 0,32H), 2,58-2,51 (m, 0,68H), 2,38-2,22 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 2H).

Paso 5: ácido 6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-carboxílico

[00179] A una solución de ácido 6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-carboxílico crudo (1,72 g, 8,69 mmol) se agregó una solución acuosa de NaOH 2 N (76 mL). La mezcla se agitó en un tubo sellado a 100 °C durante 84 h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se lavó con MTBE (50 mL). La fase acuosa se ajustó a pH = 4-5 con solución de HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar ácido 6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-carboxílico crudo (1,60 g, 93%) como un aceite amarillo pálido, que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

[00180] La relación de *cis:trans* fue ~1:3 en base a los análisis ^1H RMN y ^{19}F RMN. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 4,54 (d, J = 12,0 Hz, 0,25H), 4,32 (dd, J = 2,8, 11,6 Hz, 0,75H), 3,83-3,68 (m, 1,25H), 3,52 (t, J = 11,2 Hz, 0,75H), 2,75-2,58 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,83-1,63 (m, 2H).

Paso 6: *N*-metoxi-*N*-metil-6-(trifluorometil)tetrahidro-2*H*-piran-3-

carboxamida

[00181] A una solución de ácido 6-(trifluorometil)tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxílico crudo (1,0 g, 5,01 mmol) (relación de isómeros cis:trans ~1:3) en CH₂Cl₂ anhidro (60 mL) se agregó clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (980 mg, 10,10 mmol), EDCI (1,93 g, 10,10 mmol), HOBt (1,36 g, 10,10 mmol), y diisopropiletilamina (1,95 g, 15,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 60 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo : gradiente desde 30/1 a 15/1) para dar *N*-metoxi-*N*-metil-6-(trifluorometil)tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxamida (1,05 g, 87%) como un aceite amarillo pálido.

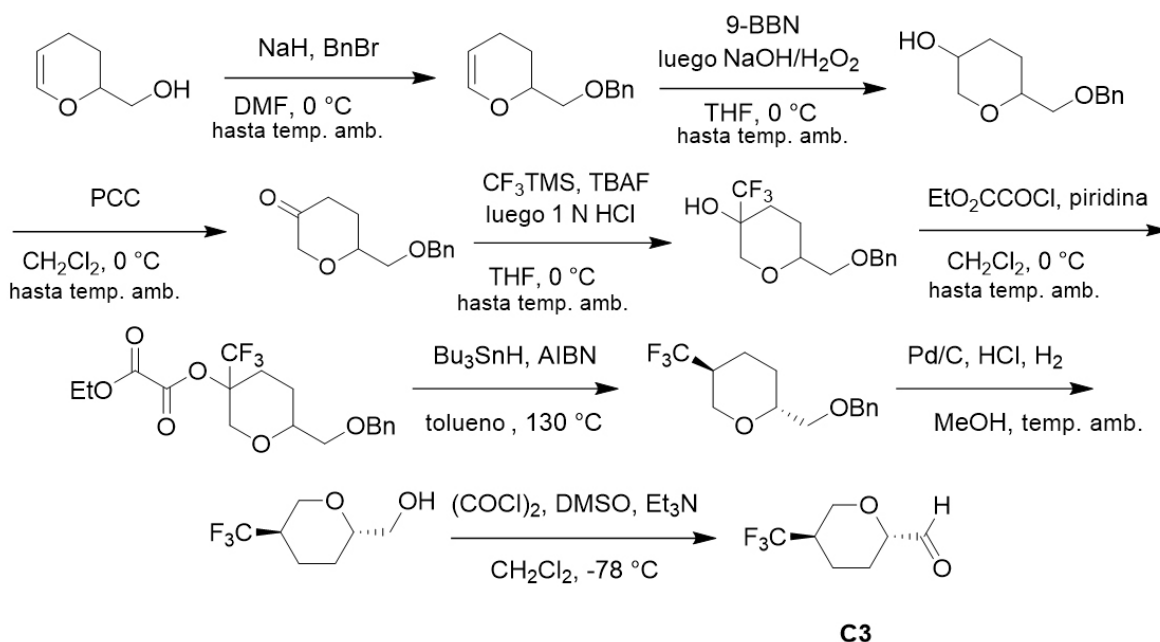
[00182] La relación de cis: trans fue ~1:3 en base a los análisis ¹H RMN y ¹⁹F RMN. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 4,30-4,24 (m, 0,25H), 4,22-4,15 (m, 0,75H), 3,90-3,68 (m, 4H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 2H), 3,10-2,98 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H).

Paso 7: 6-(trifluorometil)tetrahidro-2*H*-piran-3-carbaldehído

[00183] A una solución de *N*-metoxi-*N*-metil-6-(trifluorometil)tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxamida (90 mg, 0,373 mmol) (relación de isómeros cis:trans ~1:3) en THF anhidro (5 mL) se agregó hidruro de litio y aluminio (0,75 mL, 0,746 mmol, 1 M en THF) por goteo a 0 °C bajo N₂. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. El análisis por TLC (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo : 5/1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se detuvo con solución acuosa saturada de sulfato de sodio (1 mL) y se filtró. El material filtrado se diluyó con CH₂Cl₂ (60 mL) y se lavó con agua (60 mL), solución acuosa de HCl 10% (0,5 M, 60 mL), solución acuosa saturada de NaHCO₃ (60 mL) y agua (60 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 6-(trifluorometil)tetrahidro-2*H*-piran-3-carbaldehído crudo (60 mg, 88%) como un aceite amarillo pálido, que se usó para el siguiente

paso directamente sin purificación adicional. La relación de *cis:trans* fue ~1:3 en base los análisis ^1H RMN y ^{19}F RMN.

Preparación C3: *trans*-5-(trifluorometil)tetrahidro-2*H*-piran-2-carbaldehído



Paso 1: 2-((benciloxi)metil)-3,4-dihidro-2*H*-pirano

[00184] A una mezcla de hidruro de sodio (15,8 g, 394,5 mmol, 60% en aceite mineral) en DMF anhidro (460 mL) se agregó por goteo (3,4-dihidro-2*H*-piran-2-il)metanol (30,0 g, 263 mmol) disuelto en DMF anhidro (20 mL) a 0 °C lentamente. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se agregó (bromometil)benceno (49,4 g, 34,3 mL, 289 mmol) disuelto en DMF anhidro (20 mL) por goteo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El análisis por TLC (éter de petróleo) mostró que la mayor parte del (bromometil)benceno se había consumido y se observó una nueva mancha. La mezcla se detuvo con H₂O (200 mL) a 0 °C lentamente, luego se extrajo con acetato de etilo (3 × 300 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 × 300 mL) y salmuera (200 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo) para dar 2-((benciloxi)metil)-3,4-dihidro-2*H*-pirano (39,4 g, 73%) como un aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,27-7,35 (m, 5H), 6,39 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,68-4,69 (m, 1H), 4,53-4,63 (m, 2H), 4,00-4,03 (m, 1H), 3,51-3,61 (m, 2H), 2,06-2,09 (m, 1H), 1,98-2,04 (m, 1H), 1,82-1,83 (m, 1H), 1,67-1,70 (m, 1H).

Paso 2: 6-((benciloxi)metil)tetrahydro-2H-piran-3-ol

[00185] A una mezcla de 2-((benciloxi)metil)-3,4-dihidro-2H-pirano (31 g, 152 mmol) en THF anhidro (400 mL) se agregó por goteo 9-BBN (730 mL, 365 mmol, 0,5 M en THF) a 0 °C durante 1 h. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró que el material de partida se había consumido. Se agregó solución acuosa de NaOH 10% (200 mL) a la mezcla a 0 °C, seguida por H₂O₂ 30% (100 mL). La mezcla se agitó a 21-25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se detuvo con solución acuosa saturada de Na₂SO₃ (200 mL) a 0 °C y se concentró bajo presión reducida para eliminar el THF. El residuo se extrajo con acetato de etilo (2 × 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (200 mL) y salmuera (200 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1 a 1:1) para dar 6-((benciloxi)metil)tetrahydro-2H-piran-3-ol (30,7 g, 91%) como un aceite incoloro. **LC-MS** t_R = 0,869 min en cromatografía 10-80AB_2 min (Xtimate ODS 2,1*30mm, 3µm), MS (ESI) m/z 240,1 [M+18]⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,20-7,27 (m, 5H), 4,45-4,55 (m, 2H), 3,97-4,00 (m, 1H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 3H), 3,05-3,11 (m, 1H), 2,13-2,14 (m, 1H), 1,69-1,71 (m, 1H), 1,41-1,43 (m, 2H).

Paso 3: 6-((benciloxi)metil)dihidro-2H-piran-3(4H)-ona

[00186] A una mezcla de 6-((benciloxi)metil)tetrahydro-2H-piran-3-ol (45,5 g, 205 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (500 mL) se agregó clorocromato de piridinio (88,4 g, 410 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró a través de Kieselguhr y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1 a 2:1) para dar 6-((benciloxi)metil)dihidro-2H-piran-3(4H)-ona (31 g, 69%) como un aceite. **LC-MS** t_R = 0,735 min en cromatografía 10-80AB_2 min (Xtimate 2,1*30mm, 3µm), MS (ESI) m/z 256,1 [M+36]⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,19-7,29 (m, 5H), 4,49-4,57 (m, 2H), 4,11-4,15 (m, 1H), 3,92-2,95 (m,

1H), 3,85-3,91 (m, 1H), 3,47-3,54 (m, 2H), 2,53-2,54 (m, 1H), 2,40-2,44 (m, 1H), 1,97-1,99 (m, 1H), 1,83-1,90 (m, 1H).

Paso 4: 6-((benciloxi)metil)-3-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-ol

[00187] A una mezcla de 6-((benciloxi)metil)dihidro-2H-piran-3(4H)-ona (31,0 g, 141 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (50,1 g, 353 mmol) en THF anhidro (300 mL) se agregó por goteo fluoruro de tetrabutilamonio (3,1 mL, 1 M en THF) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró que el material de partida se había consumido. Se agregó solución de HCl (340 mL, v: v = 1:1) a la mezcla a 0 °C, luego se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 18 h. El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró bajo presión reducida para eliminar el THF. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 × 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) para dar 6-((benciloxi)metil)-3-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-ol (10,0 g, 25%) como un aceite incoloro. **LC-MS** t_R = 1,041 min en cromatografía 10-80AB_2 min (Xtimate ODS 2,1*30mm, 3µm), MS (ESI) m/z 308,1 [M+18]⁺. **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,22-7,30 (m, 5H), 4,45-4,55 (m, 2H), 4,09-4,13 (m, 1H), 3,60-3,62 (m, 1H), 3,47-3,49 (m, 1H), 3,32-3,41 (m, 2H), 2,19-2,22 (m, 1H), 2,10 (brs, 1H), 1,62-1,69 (m, 4H). **SFC** t_R = 4,512 y 4,857 min en cromatografía de 15 min (Columna: AD-H_3_5_40_2,35 ML), ee = 10,12%.

Paso 5: oxalato de 6-((benciloxi)metil)-3-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-iletilo

[00188] A una mezcla de 6-((benciloxi)metil)-3-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-ol (10,0 g, 34,4 mmol) y piridina (8,16 g, 8,3 mL, 103,2 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (150 mL) se agregó por goteo clorooxoacetato de etilo (9,41 g, 68,8 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró que se había consumido la mayor parte del material de partida. La mezcla se lavó con HCl 1 N (50 mL) y

salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 8:1) para dar oxalato de 6-((benciloxi)metil)-3-(trifluorometil)tetrahidro-2*H*-piran-3-iletilo (11 g, 82%) como un aceite incoloro. **LC-MS** t_R = 1,225 min en cromatografía 10-80AB_2 min (Xtimate ODS 2,1*30mm, 3 μ m), MS (ESI) m/z 408,2 [M+18]⁺. **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,29-7,36 (m, 5H), 4,51-4,61 (m, 2H), 4,47-4,48 (m, 1H), 4,35 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,00-4,01 (m, 1H), 3,60-3,62 (m, 1H), 3,53-3,54 (m, 1H), 3,45-3,48 (m, 1H), 2,63- 2,68 (m, 1H), 2,34-2,35 (m, 1H), 1,74-1,78 (m, 2H), 139 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Paso 6: *trans*-2-((benciloxi)metil)-5-(trifluorometil)tetrahidro-2*H*-pirano

[00189] A una mezcla de oxalato de 6-((benciloxi)metil)-3-(trifluorometil)tetrahidro-2*H*-piran-3-iletilo (10,0 g, 25,6 mmol) en tolueno anhidro (600 mL) se agregó por goteo AIBN (1,26 g, 7,68 mmol) y hidruro de tributilestaño (15,05 g, 51,2 mmol) disuelto en tolueno anhidro (200 mL) a 130 °C durante 40 min. La mezcla se agitó a 130 °C durante 7 h. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 mL) y solución acuosa de KF (100 mL) y se filtró. El material filtrado se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1 a 8:1) para dar *trans*-2-((benciloxi)metil)-5-(trifluorometil)tetrahidro-2*H*-pirano (pico menos polar, 3,3 g, 47%) y *cis*-2-((benciloxi)metil)-5-(trifluorometil)tetrahidro-2*H*-pirano (pico más polar, 1,55 g, 22%) como un aceite. *trans*-2-((benciloxi)metil)-5-(trifluorometil)tetrahidro-2*H*-pirano: **LC-MS** t_R = 3,978 min en cromatografía 10-80AB_7 min (Xtimate ODS 2,1*30mm, 3 μ m), MS (ESI) m/z 292,0 [M+18]⁺. **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,29-7,35 (m, 5H), 4,57 (q, J = 12,0 Hz, 2H), 4,17-4,20 (m, 1H), 3,41-3,54 (m, 4H), 2,37-2,38 (m, 1H), 2,06-2,10 (m, 1H), 1,70-1,74 (m, 1H), 1,30-1,42 (m, 2H). **SFC** t_R = 3,237 y 3,528 min en cromatografía de 12 min (Columna: OJ-H_3_5_40_2,5 ML), ee = 5,62%. **SFC** t_R = 3,158 y 3,375 min en

cromatografía de 12 min (Columna: OJ-H_5_5_40_2,5 ML), ee = 0,85%. *cis*-2-((benciloxi)metil)-5-(trifluorometil)tetrahydro-2*H*-pirano: **LC-MS** t_R = 3,739 min en cromatografía 10-80AB_7 min (Xtimate ODS 2,1*30mm, 3 μ m), MS (ESI) m/z 292,0 [M+18]⁺. **¹H RMN** (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,21-7,30 (m, 5H), 4,50 (q, J = 12,0 Hz, 2H), 4,14-4,18 (m, 1H), 3,57-3,58 (m, 2H), 3,45-3,49 (m, 1H), 3,33-3,36 (m, 1H), 2,03-2,11 (m, 2H), 1,19-1,77 (m, 3H). **SFC** t_R = 3,304 y 4,188 min en cromatografía de 12 min (Columna: OJ-H_3_5_40_2,5 ML), ee = 9,85%. **SFC** t_R = 3,312 y 4,273 min en cromatografía de 12 min (Columna: OD-H_5_5_40_2,5 ML), ee = 18,6%.

Paso 7: *trans*-(5-(trifluorometil)tetrahydro-2*H*-piran-2-il)metanol

[00190] Una mezcla de *trans*-2-((benciloxi)metil)-5-(trifluorometil)tetrahydro-2*H*-pirano (1,0 g, 3,6 mmol), Pd/C seco (250 mg, Pd al 10%) y HCl (3 mL, 4 N en MeOH) en MeOH (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h bajo H₂ (15 psi). El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 5:2 a 1:1) para dar *trans*-(5-(trifluorometil)tetrahydro-2*H*-piran-2-il)metanol (550 mg, 82%) como un aceite levemente amarillo. **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,10-4,12 (m, 1H), 3,35-3,59 (m, 4H), 2,29-2,30 (m, 1H), 2,01-2,05 (m, 2H), 1,58-1,61 (m, 2H), 1,33-1,36 (m, 1H).

Paso 8: *trans*-5-(trifluorometil)tetrahydro-2*H*-piran-2-carbaldehído

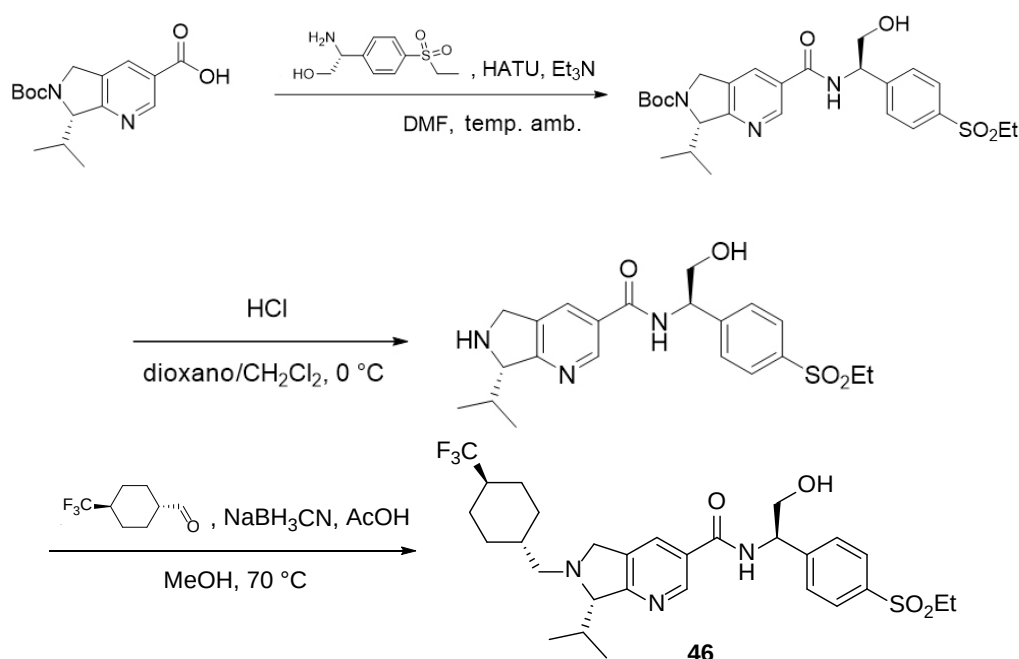
[00191] A una mezcla de cloruro de oxalilo (1,14 g, 0,77 mL, 8,97 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (15 mL) se agregó por goteo DMSO (1,4 g, 1,27 mL, 17,94 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Se agregó *trans*-(5-(trifluorometil)tetrahydro-2*H*-piran-2-il)metanol (550 mg, 2,99 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (5 mL) por goteo a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante otras 2 h. Se agregó trietilamina (3,03 g, 4,2 mL, 29,9 mmol) por goteo a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min, luego a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla se agregó H₂O (20 mL), se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para dar

trans-5-(trifluorometil)tetrahidro-2*H*-piran-2-carbaldehído (450 mg, 70% de pureza, 83%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,55 (s, 1H), 4,06-4,19 (m, 2H), 3,35-3,46 (m, 1H), 2,33-2,35 (m, 4H), 2,10-2,14 (m, 1H).

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE FÓRMULA I

[00192] Los compuestos de fórmula (I) se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales descritos a continuación.

Ejemplo 1: (S)-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietil)-7-isopropil-6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxamida (46)



Paso 1: (S)- 3-(((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietil)carbamoilo) -7-isopropil-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

[00193] Una mezcla de ácido (S)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo [3,4-*b*]piridin-3-carboxílico (11 g, 36 mmol), (R)-2-amino-2-(4-(etilsulfonil)fenil)etanol (11,5 g, 43,2 mmol), HATU (16,4 g, 43,2 mmol) y trietilamina (21,9 g, 30 mL, 216 mmol) en DMF (350 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (140 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 140 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (3 × 150 mL) y salmuera (150 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 1:3) para dar (S)- 3-(((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietil)carbamoilo)-7-isopropil-5*H*-pirrolo[3,4-

b]piridin-6(7*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (6,1 g, 33%) como un sólido verde claro. **LC-MS** t_R = 0,845 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (MK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z 518,3 [M+H]⁺. **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,87 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81-7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53-7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,26-5,28 (m, 1H), 4,88-4,96 (m, 1H), 4,71-4,80 (m, 1H), 4,45-4,47 (m, 1H), 4,03-4,06 (m, 1H), 3,94-3,98 (m, 1H), 3,01-3,06 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,49 (brs, 1H), 2,35 (brs, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,19-1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,92-1,02 (m, 3H), 0,67-0,72 (m, 3H). **SFC isómero** t_R = 8,073 y 9,821 min en cromatografía de 15 min (AD-H_5_5_40_2,35 ML), ee = 96,91%.

Paso 2: (S)-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxamida

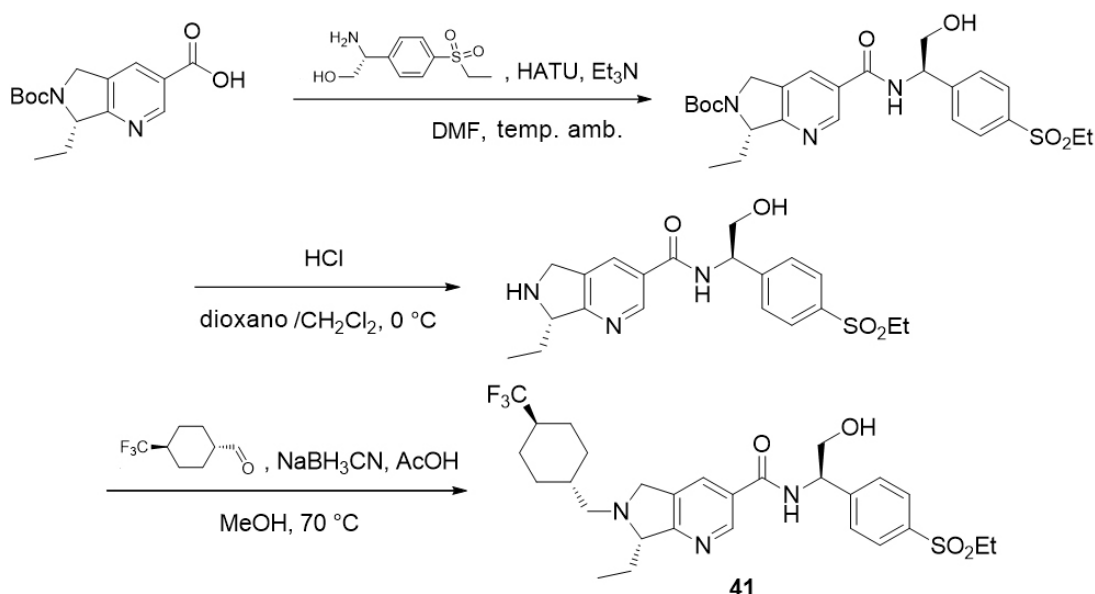
[00194] A una solución de (S)- 3-(((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietil)carbamoil)-7-isopropil-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (6,6 g, 12,8 mmol) en CH₂Cl₂ (200 mL) se agregó HCl (60 mL, 4 N en dioxano) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El análisis por LCMS mostró la ausencia de material de partida. La mezcla se concentró bajo vacío. El residuo se ajustó a pH = 9-10 con solución de NaOH 10%, luego se extrajo con acetato de etilo (4 × 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar (S)-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxamida (5,3 g, 99,6%) como un sólido amarillo claro, que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional. **LC-MS** t_R = 0,341 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (MK RP18e 25-2mm), MS (ESI) m/z 418,1 [M+H]⁺. **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,88 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84-7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,57-7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 5,29-5,33 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,08-4,14 (m, 2H), 4,00-4,07 (m, 1H), 3,06-3,11 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,28-2,31 (m, 1H), 1,24-1,29 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,06-1,08 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,75-0,77 (d, J = 6,4 Hz, 3H). **SFC isómero** t_R = 6,964, 7,904 y 9,124 min en cromatografía de 12 min (AD-3_B2_5_40_25 ML), ee = 96,88%.

Paso 3: (S)-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietil)-7-isopropil-6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-carboxamida
[00195]

A una mezcla de (S)-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-carboxamida (5,3 g, 12,7 mmol) y *trans*-4-(trifluorometil)ciclohexancarbaldehído (4,58 g, 25,4 mmol) en MeOH anhidro (100 mL) se agregó ácido acético por goteo hasta un pH de entre 6 y 7. Se agregó cianoborohidruro de sodio (3,19 g, 50,8 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo con bicarbonato de sodio acuoso saturado (150 mL), luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo) para dar el producto (6,63 g, 90%) como un sólido verde claro, que se purificó mediante separación SFC y HPLC preparativa ácida (HCl) dos veces para dar (S)-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietil)-7-isopropil-6-((*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-carboxamida (**46**) (3551,7 mg, 53%) como un sólido amarillo claro. **LC-MS** *t_R* = 0,634 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (MK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) *m/z* 582,1 [M+H]⁺. **¹H RMN** (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,12-9,13 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 9,31-9,32 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,91-7,93 (dd, *J* = 6,8, 1,6 Hz, 2H), 7,71-7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,30-5,33 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,16-5,19 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 4,87-4,89 (m, 1H), 4,70-4,74 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 3,93-3,95 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,30-3,35 (m, 2H), 3,19-3,25 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,54-2,56 (m, 1H), 2,25-2,27 (m, 1H), 2,03-2,08 (m, 5H), 1,45-1,48 (m, 2H), 1,33-1,35 (m, 4H), 1,23-1,27 (m, 4H), 1,11-1,13 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **¹⁹F RMN** (CD₃OD, 400 MHz): δ -75,39. **SFC isómero** *t_R* = 7,559 min en cromatografía de 12 min (Columna: AD-3_B2_5_40_25 ML) ee = 100%.

Método de HPLC preparativa en HCl; Fase móvil A: agua con 0,05% de HCl; Fase móvil B: CH₃CN. Velocidad de flujo: 90 mL/min. Detección: UV 220 nm / 254 nm. Columna: Fenomenex Synergi C18 250*50mm*10µm. Temperatura de columna: 30 °C. Tiempo en min:%A:%B; 0,00:87:13, 30,0:57:43; 30,20:0:100; 35,00:0:100.

Ejemplo 2: (S)-7-etil-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietil)-6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida
(41)



Paso 1: (S)- 7-etil-3-(((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2- hidroxietil)carbamoil)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de tert-butilo

[00196] Una mezcla de ácido (S)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-etil-6,7-dihidro-5H-pirrolo [3,4-*b*]piridin-3-carboxílico (8 g, 27,4 mmol), HATU (12,5 g, 32,9 mmol) y trietilamina (8,32 g, 11,5 mL, 82,2 mmol) en DMF (120 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se agregó (*R*)-2-amino-2-(4-(etilsulfonil)fenil)etanol (6,9 g, 30,1 mmol) disuelto en DMF (30 mL) por goteo a la mezcla a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por LCMS mostró la ausencia de material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 × 100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 1:6 a 1:8) para dar (S)- 7-etil-3-(((*R*)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2- hidroxietil)carbamoil)-5H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7H)-carboxilato de *tert*-butilo (9,0 g, 65%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,96 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,88-7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,60-7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,29-7,30 (m, 1H), 5,32-5,35 (m, 1H), 5,04-5,13 (m, 1H), 4,76-4,82 (m, 1H), 4,55-4,59 (m, 1H), 4,00-4,13 (m, 2H), 3,08-3,13 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,19-2,22 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,28-1,30 (q, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,65-0,68 (q, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-

MS t_R = 0,702 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (MERCK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z 504,0 $[M+H]^+$.

Paso 2: (S)-7-etil-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxi-etil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida

[00197] A una solución de (S)-7-etil-3-(((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxi-etil)carbamoil)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de tert-butilo (9,0 g, 17,9 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) se agregó por goteo HCl (30 mL, 4 N en dioxano) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:3) mostró la ausencia de material de partida. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se basificó hasta pH = 9-10 con solución acuosa de NaOH 10%, luego se extrajo con acetato de etilo (5 × 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar (S)-7-etil-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxi-etil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (7,2 g, 100%) como un sólido color rojo amarillento, que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

Paso 3: (S)-7-etil-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxi-etil)-6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida

[00198] A una mezcla de (S)-7-etil-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxi-etil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (7,2 g, 17,8 mmol) y trans-4-(trifluorometil)ciclohexancarbaldehído (4,81 g, 26,7 mmol) en MeOH anhidro (100 mL) se agregó ácido acético por goteo hasta un pH de entre 6 y 7. Se agregó cianoborohidruro de sodio (4,47 g, 71,2 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo con bicarbonato de sodio acuoso saturado (150 mL), luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo), luego se purificó adicionalmente por separación SFC (AD-H) y HPLC preparativa ácida (HCl) para dar (S)-7-etil-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxi-etil)-6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (**41**) (total 4,5 g, sal de HCl, 46%) como un

sólido amarillo claro. **LC-MS** t_R = 0,662 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (RP-18e 25-2mm), MS (ESI) m/z 568,0 $[M+H]^+$. **1H RMN** (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,07 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,88-7,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,67-7,69 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,26-5,29 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,06-5,10 (m, 2H), 4,70-4,80 (m, 1H), 3,90-3,91 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,30-3,43 (m, 2H), 3,16-3,21 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,97-2,22 (m, 8H), 1,18-1,46 (m, 10H). **^{19}F RMN** (CD₃OD, 400 MHz): δ -75,39. **Método de HPLC preparativa en HCl:** Fase móvil A: agua con 0,05% de HCl; Fase móvil B: CH₃CN. Velocidad de flujo: 80 mL/min. Detección: UV 220 nm / 254 nm. Columna: Fenomenex Gemini C18 250*50mm*5 μ m. Temperatura de columna: 30 °C. Tiempo en min:%A:%B; 0,00:70:30; 8,00:45:55; 8,20:0:100; 10,00:0:100.

Ejemplo 3: mesilato cristalino de (S)-7-etil-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietil)-6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida, compuesto (41) como mono-mesilato cristalino

[00199] Se disolvió sal de HCl de (S)-7-etil-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietil)-6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (993,2 mg, 1,64 mmol) en CH₂Cl₂ (60 mL), y se lavó con NaOH 1 N (40 mL). La fase acuosa luego se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 5 mL). Las fases en CH₂Cl₂ combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La amina libre (915,1 mg, 1,61 mmol) se disolvió nuevamente en EtOH (10 mL) y se enfrió a 0 °C. Se agregó ácido metansulfónico (Aldrich, 99,5%, 171,3 mg, 1,1 equiv) con agitación para obtener una solución color amarillo claro. Se agregaron varios cristales de siembra a la solución, que luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche (se separó un sólido blanco al cabo de 5 min). Los cristales recogieron mediante filtración, dando 985,3 mg (92%) de sólido blanco después de bombear bajo alto vacío durante 4 h para dar mono-mesilato de (S)-7-etil-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietil)-6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida.

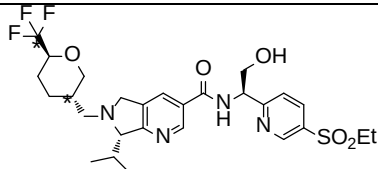
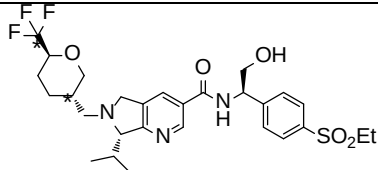
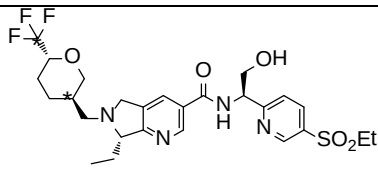
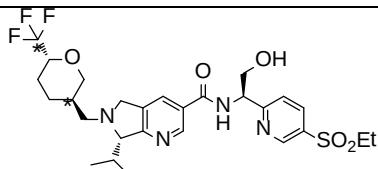
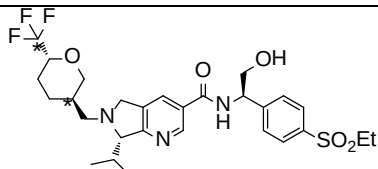
LC-MS (2 min método): t_R = 0,93 min. **1H RMN** (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,22 (dd, J = 7,2, 6,0 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,61 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,12 (q, J = 7,2 Hz, 2H),

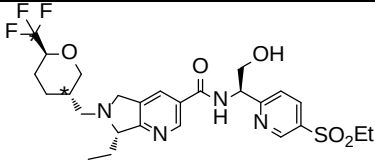
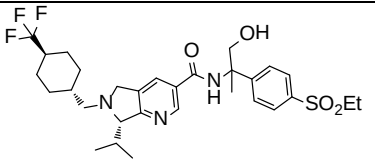
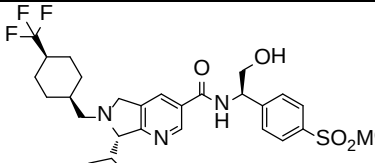
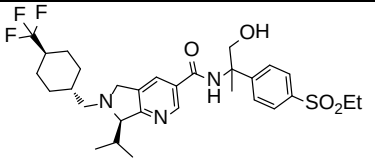
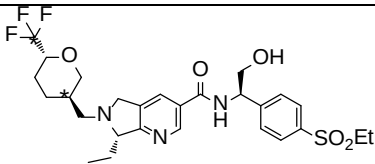
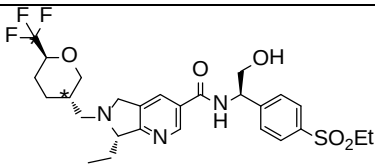
2,61(s, 3H), 2,20-1,80 (m, 8H), 1,44-1,32 (m, 2H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,20 (m, 2H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ -75,50 (d, $J = 94$ Hz).

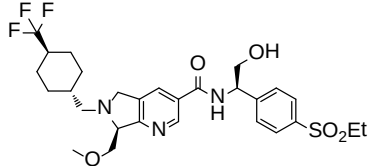
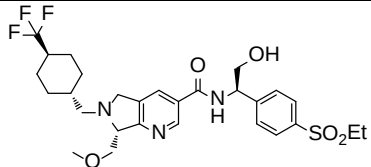
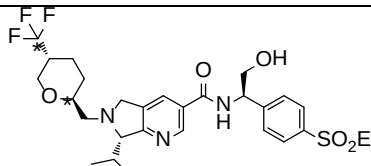
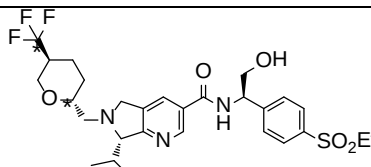
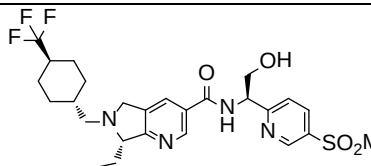
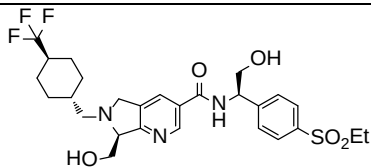
[00200] Los cristales de siembra se obtuvieron de la siguiente manera: a una solución de (S)-7-etil-*N*-((*R*)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietil)-6-((*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxamida (59,7 mg, 0,11 mmol) en acetato de etilo (0,5 mL) se agregó ácido metansulfónico (19,8 mg, 1,95 eq) por goteo. Se separó la sal. Después de decantar la fase superior de acetato de etilo, el residuo se secó al vacío para eliminar el acetato de etilo residual. El residuo luego se redisolvió en EtOH (~5 mL) calentando la solución para dar una solución transparente. Los cristales precipitaron después de dejarse en reposo a temperatura ambiente durante la noche (17,5 mg, 25%).

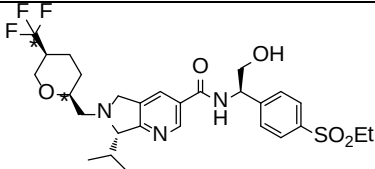
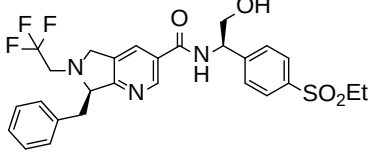
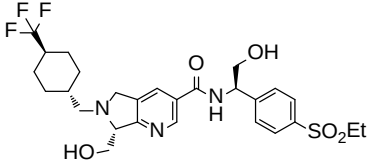
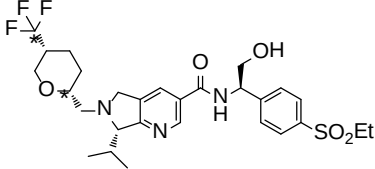
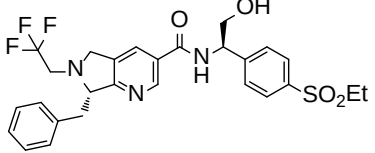
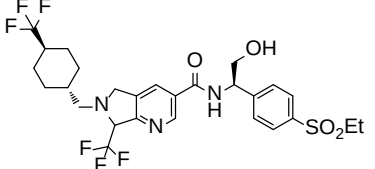
[00201] Los siguientes compuestos de la Tabla 1 se prepararon de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Cuando se designa con “*”, se indica que, aunque se aisló un único diasterómero, la configuración absoluta en torno a estas posiciones no se caracterizó completamente, sin embargo la estereoquímica relativa en una de las posiciones designadas a las otras posiciones designadas es la mostrada. De manera acorde, existen grupos (pares) de compuestos (por ejemplo, los compuestos 1 y 4; 2 y 5; 3 y 6; 10 y 11; 14 y 15; 18 y 21; 29 y 30; 34 y 42; y 39 y 42) donde se aisló y evaluó un único diasterómero, pero donde la estereoquímica absoluta en torno a “*” se define arbitrariamente. Por ejemplo en el compuesto 1, el grupo trifluorometilo es *trans* en relación a su conexión al núcleo dihidropirrolopiridina.

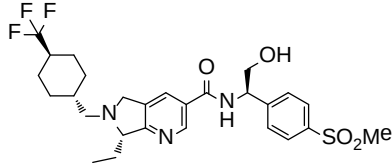
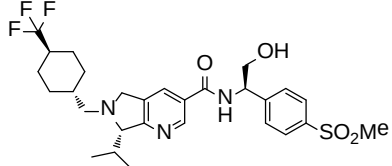
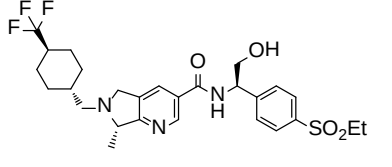
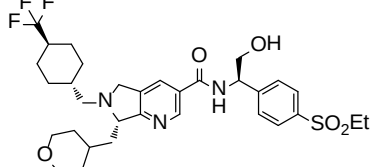
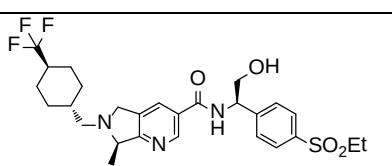
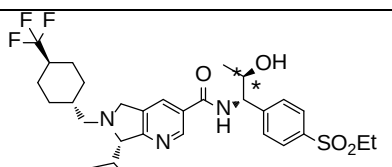
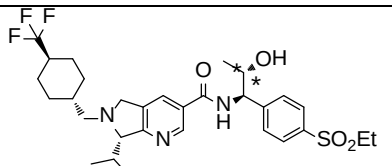
Tabla 1.

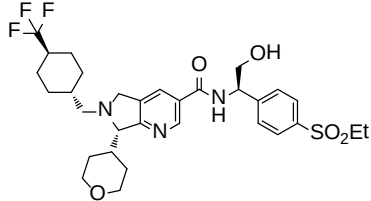
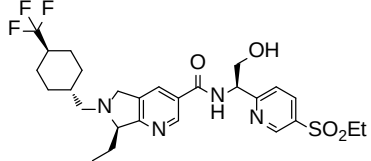
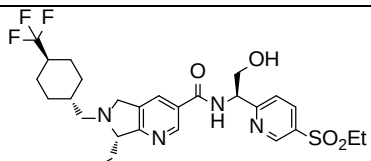
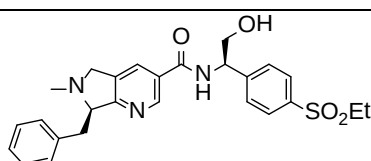
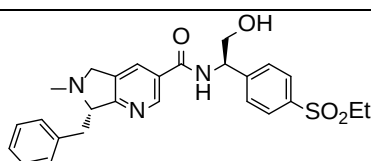
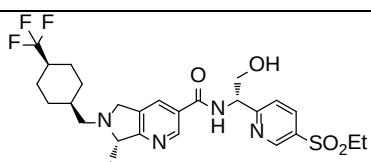
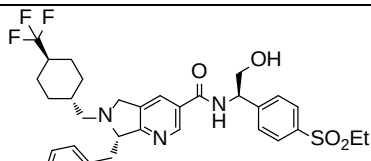
Comp. Nro.	Estructura	LC/MS (tR, método, m/z)	¹ H RMN (CD ₃ OD)	¹⁹ F RMN (CD ₃ OD)	Componentes intermediarios
1		0,731 (1,5 min) 585,1 [M+H] ⁺	9,13 (s, 1H), 9,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,40 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,18-5,12 (m, 1H), 4,76-4,65 (m, 2H), 4,29 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,09-4,04 (m, 2H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 3H), 3,30 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,32-2,18 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 1H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,52-1,41 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,09 (s ancho, 3H).		A1, B5, C2
2		0,629 (1,5 min) 584,1 [M+H] ⁺	9,12 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,30 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,15-5,06 (m, 1H), 4,80-4,68 (m, 2H), 4,26 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,41-3,32 (m, 3H), 3,20 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,66-2,52 (m, 1H), 2,38-2,17 (m, 2H), 1,92 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,08 (s ancho, 3H).		A1, B1, C2
3		0,627 (1,5 min) 571,2 [M+H] ⁺	9,12 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,41 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,16-5,06 (m, 1H), 4,86-4,74 (m, 2H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,09-4,04 (m, 2H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,53-3,40 (m, 2H), 3,32 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,38-2,18 (m, 4H), 1,96 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,58-1,49 (m, 1H), 1,33 (s ancho, 3H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	-80,56	A2, B5, C2
4		0,741 (1,5 min) 585,1 [M+H] ⁺	9,13 (s, 1H), 9,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,40 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,20-5,09 (m, 1H), 4,81-4,72 (m, 2H), 4,27 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,07-4,03 (m, 2H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 3H), 3,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,34-2,19 (m, 2H), 1,93 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,32 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,07 (s ancho, 3H).		A1, B5, C2
5		0,637 (1,5 min) 584,1 [M+H] ⁺	9,12 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,30 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,16-5,05 (m, 1H), 4,83-4,70 (m, 2H), 4,26 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 3H), 3,20 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,58-2,47 (m, 1H), 2,33-2,16 (m, 2H), 1,93 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,58-1,47 (m,		A1, B1, C2

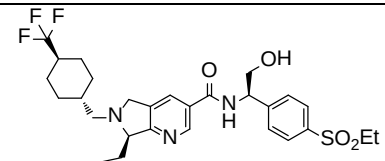
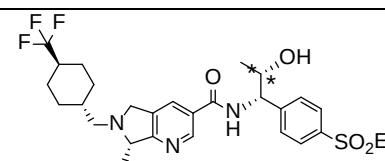
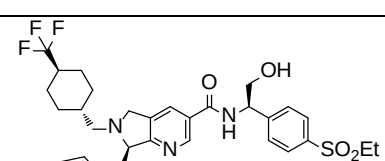
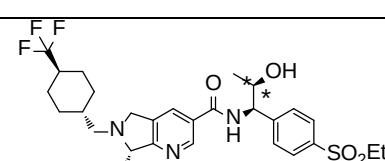
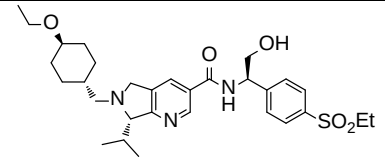
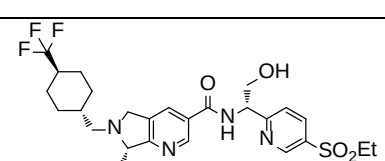
Comp. Nro.	Estructura	LC/MS (tR, método, m/z)	¹ H RMN (CD ₃ OD)	¹⁹ F RMN (CD ₃ OD)	Componentes intermediarios
			1H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,06 (s ancho, 3H).		
6		0,780 (2,0 min) 571,2 [M+H] ⁺	9,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 2,0 Hz, 8,4 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,41 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,15-5,04 (m, 1H), 4,83-4,72 (m, 2H), 4,24 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,09-4,05 (m, 2H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,32 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,36-2,24 (m, 4H), 1,95 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,54-1,46 (m, 1H), 1,35 (s ancho, 3H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	-80,57	A2, B5, C2
7		1,06 (2,0 min) 596,6 [M+H] ⁺	9,11 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,01 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,23 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,13-1,94 (m, 6H), 1,87 (s, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,47 (m, 2H), 1,35 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,09 (s, 3H).	-75,4	A1, B4, C1 El acoplamiento de amida de A1 y B4 se llevó a cabo antes del tratamiento con Oxone.
8		0,634 (1,5 min) 568,1 [M+H] ⁺	9,13 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,31 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,16-5,07 (m, 1H), 4,85-4,74 (m, 2H), 3,93 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,58-3,48 (m, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,58-2,44 (m, 1H), 2,36-2,24 (m, 2H), 1,87-1,66 (m, 9H), 1,31 (s ancho, 3H), 1,08 (s ancho, 3H).		A1, B6, C1
9		1,04 (2,0 min) 596,6 [M+H] ⁺	9,05 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,17 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,03 (m, 4H), 1,83 (s, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,28 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,04 (m, 3H).	-75,4	A1, B4, C1 El acoplamiento de amida de A1 y B4 se llevó a cabo antes del tratamiento con Oxone.
10		0,641 (1,5 min) 570,2 [M+H] ⁺	9,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,31 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,83-4,73 (m, 2H), 4,34 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,51 (s ancho, 1H), 3,40-3,33 (m, 2H), 3,21 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,34-2,17 (m, 4H), 1,96 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,77-1,66 (m, 1H), 1,63-1,47 (m, 1H), 1,34 (s ancho, 3H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	-80,56	A2, B1, C2
11		0,638 (1,5 min) 570,2 [M+H] ⁺	9,10 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,31 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,14-5,04 (m, 1H), 4,84-4,73 (m, 2H), 4,25-4,18 (m, 1H), 3,94 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,46-3,34 (m, 3H), 3,21 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,39-2,19 (m, 4H), 1,96 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,56-1,46 (m, 1H), 1,35 (s ancho, 3H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H).	-80,57	A2, B1, C2

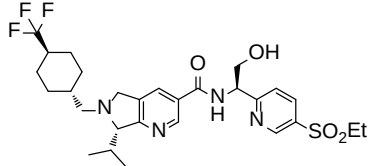
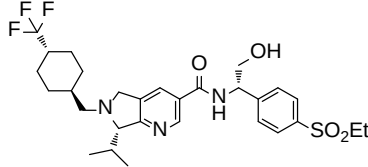
Comp. Nro.	Estructura	LC/MS (tR, método, m/z)	¹ H RMN (CD ₃ OD)	¹⁹ F RMN (CD ₃ OD)	Componentes intermediarios
12		0,883 (2,0 min) 584,3 [M+H] ⁺	9,11 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 2,0 Hz, 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,31 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,20-5,08 (m, 2H), 4,79-4,69 (m, 1H), 4,25-4,08 (m, 2H), 3,94 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,60-3,38 (m, 4H), 3,22 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,37-1,93 (m, 6H), 1,53-1,42 (m, 2H), 1,32-1,25 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H).	-75,40	A8, B1, C1
13		0,883 (2,0 min) 584,3 [M+H] ⁺	9,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 2,0 Hz, 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,31 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,21-5,11 (m, 2H), 4,81-4,71 (m, 1H), 4,24-4,06 (m, 2H), 3,94 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,60-3,38 (m, 4H), 3,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,29-1,93 (m, 6H), 1,55-1,41 (m, 2H), 1,32-1,24 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	-75,40	A8, B1, C1
14		0,664 (1,5 min) 584,1 [M+H] ⁺	9,08 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,31 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,11-5,04 (m, 1H), 4,86-4,76 (m, 2H), 4,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,53-3,46 (m, 3H), 3,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,62-2,44 (m, 3H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,88-1,72 (m, 2H), 1,53-1,44 (m, 2H), 1,34-1,25 (m, 1H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,13-1,04 (m, 3H).	-73,36	A1, B1, C3
15		0,655 (1,5 min) 584,0 [M+H] ⁺	9,13 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,32 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,15-5,08 (m, 1H), 4,84-4,74 (m, 2H), 4,30-4,21 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 3H), 3,59-3,41 (m, 3H), 3,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,63-2,44 (m, 2H), 2,18-2,11 (m, 1H), 1,87-1,59 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 3H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,18-1,05 (m, 3H).	-73,33	A1, B1, C3
16		0,641 (1,5 min) 555,0 [M+H] ⁺	9,10 (s, 1H), 9,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 2,0 Hz, 8,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,38 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,83-4,71 (m, 2H), 4,07-4,03 (m, 2H), 3,49-3,33 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,24-1,93 (m, 8H), 1,48-1,38 (m, 2H), 1,36-1,18 (m, 5H).	-75,39	A2, B7, C1
17		0,811 (2,0 min) 570,2 [M+H] ⁺	9,12 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,31 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,16-5,05 (m, 2H), 4,81-4,71 (m, 1H), 4,38-4,28 (m, 2H), 3,94 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,70-3,38 (m, 2H), 3,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,29-1,96 (m, 6H), 1,53-1,38 (m, 2H), 1,31-1,25 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	-75,40	A7, B1, C1 La eliminación del grupo TBS se realizó en el mismo paso que la desprotección Boc

Comp. Nro.	Estructura	LC/MS (tR, método, m/z)	¹ H RMN (CD ₃ OD)	¹⁹ F RMN (CD ₃ OD)	Componentes intermediarios
18		0,655 (1,5 min) 584,0 [M+H] ⁺	9,10 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,29 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,14-4,95 (m, 2H), 4,85-4,74 (m, 1H), 4,26 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 3,96 (s ancho, 1H), 3,92 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,74-3,53 (m, 3H), 3,20 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,55-2,36 (m, 2H), 2,20-1,95 (m, 2H), 1,62 (s ancho, 2H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,11 (s ancho, 3H).	-68,553	A1, B1, C3
19		0,787 (1,5 min) 548,0 [M+H] ⁺	9,01 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,29 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,74 (s ancho, 1H), 4,36 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,54-3,39 (m, 3H), 3,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,20 (m, 1H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz).	-71,60	A5, B1
20		0,809 (2,0 min) 570,2 [M+H] ⁺	9,12 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,32 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,18-5,05 (m, 2H), 4,85-4,81 (m, 1H), 4,38-4,28 (m, 2H), 3,94 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,64-3,35 (m, 2H), 3,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,27-1,94 (m, 6H), 1,52-1,42 (m, 2H), 1,31-1,25 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	-75,40	A7, B1, C1 La eliminación del grupo TBS se realizó en el mismo paso que la desprotección Boc
21		0,641 (1,5 min) 584,0 [M+H] ⁺	9,12 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,31 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,13-4,94 (m, 2H), 4,85-4,76 (m, 1H), 4,29 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 4,01 (s ancho, 1H), 3,94 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,73-3,44 (m, 3H), 3,22 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,55-2,40 (m, 2H), 2,23-1,94 (m, 2H), 1,98 (s ancho, 2H), 1,31-1,25 (m, 3H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,08 (s ancho, 3H).	-68,515	A1, B1, C3
22		0,787 (1,5 min) 548,0 [M+H] ⁺	9,01 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,29 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,74 (s ancho, 1H), 4,36 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,54-3,42 (m, 3H), 3,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,20 (m, 1H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz).	-71,593	A5, B1
23		1,116 (2,0 min) 608,2 [M+H] ⁺	8,97 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,31 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,75-4,70 (m, 1H), 4,55 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,93 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,22 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,84 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,26-1,94 (m, 5H), 1,68-1,57 (m, 1H), 1,42-1,34 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,11-0,94 (m, 2H).	-75,309, -75,491	A9, B1, C1

Comp. Nro.	Estructura	LC/MS (tR, método, m/z)	¹ H RMN (CD ₃ OD)	¹⁹ F RMN (CD ₃ OD)	Componentes intermediarios
24		0,608 (1,5 min) 554,1 [M+H] ⁺	9,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,32-5,27 (m, 1H), 5,09 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,83-4,65 (m, 2H), 3,92 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,47-3,39 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,23-1,98 (m, 10H), 1,48-1,32 (m, 5H).	-75,39	A2, B6, C1
25		0,643 (1,5 min) 568,0 [M+H] ⁺	9,10 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,29 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,15-5,10 (m, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 3,92 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,35-3,30 (m, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,19-1,95 (m, 6H), 1,48-1,08 (m, 11H).		A1, B6, C1
26		0,832 (2,0 min) 554,1 [M+H] ⁺	9,06-9,14 (m, 1H), 8,27-8,35 (m, 1H), 7,86-7,96 (m, 2H), 7,67-7,76 (m, 2H), 5,27-5,35 (m, 1H), 5,04-5,15 (m, 2H), 4,65-4,77 (m, 1H), 3,90-3,98 (m, 2H), 3,48-3,60 (m, 1H), 3,38-3,46 (m, 1H), 3,14-3,27 (m, 2H), 1,95-2,28 (m, 7H), 1,83-1,92 (m, 2H), 1,41-1,56 (m, 2H), 1,17-1,33 (m, 5H).	-75,36	A6, B1, C1
27		0,869 (2,0 min) 638,3 [M+H] ⁺	9,16-9,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,87-7,89 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,66-7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,27-5,29 (m, 1H), 4,97-5,07 (m, 4H), 3,90-3,98 (m, 2H), 3,88-3,89 (m, 2H), 3,43-3,49 (m, 4H), 3,17-3,21 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,71-2,13 (m, 13H), 0,96-1,45 (m, 9H).	-75,39	A4, B1, C1
28		0,834 (2,0 min) 554,1 [M+H] ⁺	9,09-9,12 (m, 1H), 8,29-8,33 (m, 1H), 7,89-7,95 (m, 2H), 7,68-7,75 (m, 2H), 5,28-5,35 (m, 1H), 5,06-5,14 (m, 2H), 4,66-4,75 (m, 1H), 3,92-3,96 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,51-3,60 (m, 1H), 3,38-3,45 (m, 1H), 3,18-3,25 (m, 2H), 1,94-2,30 (m, 7H), 1,85-1,91 (m, 2H), 1,41-1,56 (m, 2H), 1,16-1,30 (m, 5H).	-75,38	A6, B1, C1
29		0,644 (1,5 min) 596,1 [M+H] ⁺	8,86 (s, 1H), 8,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,20-5,00 (m, 3H), 4,75-4,60 (m, 1H), 4,36 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 3,50-3,35 (m, 2H), 3,17 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,55-2,40 (m, 1H), 2,25-1,85 (m, 7H), 1,50-1,35 (m, 3H), 1,35-1,00 (m, 12H).		A1, B3, C1
30		0,644 (1,5 min) 596,2 [M+H] ⁺	8,87 (s, 1H), 8,65-8,58 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,25-4,95 (m, 3H), 4,75-4,60 (m, 1H), 4,37 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 3,50-3,35 (m, 2H), 3,18 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,55-2,43 (m, 1H), 2,25-1,90 (m, 7H), 1,50-1,35 (m, 3H), 1,35-1,00 (m, 12H).		A1, B3, C1

Comp. Nro.	Estructura	LC/MS (tR, método, m/z)	¹ H RMN (CD ₃ OD)	¹⁹ F RMN (CD ₃ OD)	Componentes intermediarios
31		0,609 (1,5 min) 624,1 [M+H] ⁺	9,14-9,15 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,91-7,95 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,71-7,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,05-5,35 (m, 2H), 4,73-4,77 (m, 2H), 3,91-4,08 (m, 4H), 3,42-3,50 (m, 2H), 3,21-3,23 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,69-2,23 (m, 11H), 1,17-1,49 (m, 9H).	-75,407	A3, B1, C1
32		0,748 (1,5 min) 569,2 [M+H] ⁺	9,11-9,12 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,06-9,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,36-8,39 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,82-7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,40-5,43 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,11-5,15 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,75-4,90 (m, 2H), 4,07-4,11 (m, 2H), 3,35-3,44 (m, 4H), 2,01-2,28 (m, 8H), 1,19-1,50 (m, 10H).	-75,39	A2, B5, C1
33		0,647 (1,5 min) 569,1 [M+H] ⁺	9,12 (s, 1H), 9,08-9,09 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,40-8,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,86-7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,40-5,43 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,12-5,16 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,84-4,90 (m, 2H), 4,08-4,10 (m, 2H), 3,35-3,44 (m, 4H), 2,05-2,28 (m, 8H), 1,19-1,50 (m, 10H).	-75,38	A2, B5, C1
34		0,574 (1,5 min) 480,0 [M+H] ⁺	9,14 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,93-7,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,73-7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47-7,36 (m, 5H), 5,51-5,23 (m, 2H), 4,93-4,91 (m, 2H), 4,62-4,58 (m, 1H), 3,95-3,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,33-3,32 (m, 1H), 3,25-3,19 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,25-1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H).		A5, B1
35		0,578 (1,5 min) 480,0 [M+H] ⁺	9,14 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,93-7,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,73-7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47-7,36 (m, 5H), 5,33-5,23 (m, 2H), 4,97-4,92 (m, 2H), 4,62-4,59 (m, 1H), 3,95-3,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,33-3,32 (m, 1H), 3,25-3,19 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,25-1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H).		A5, B1
36		0,617 (1,5 min) 583,1 [M+H] ⁺	9,11 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,35-8,26 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,38 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,18-5,08 (m, 1H), 5,05-4,94 (m, 1H), 4,80-4,67 (m, 1H), 4,08-4,01 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,27 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,56-2,47 (m, 1H), 2,37-2,23 (m, 2H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,95-1,60 (m, 7H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A1, B5, C1
37		0,660 (1,5 min) 630,1 [M+H] ⁺	9,15 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,94-7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,73-7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54-7,41 (m, 5H), 5,34-5,28 (m, 2H), 5,22-5,18 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,71-4,67 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,98-3,93 (m, 3H), 3,25-3,19 (m, 4H), 2,66-2,64 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 4H), 1,71-1,68 (m, 2H), 1,36-1,29 (m, 2H).	-75,445	A5, B1, C1

Comp. Nro.	Estructura	LC/MS (tR, método, m/z)	¹ H RMN (CD ₃ OD)	¹⁹ F RMN (CD ₃ OD)	Componentes intermediarios
			1,25-121 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,88-0,82 (m, 2H).		
38		0,745 (1,5 min) 568,3 [M+H] ⁺	9,11 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,90-7,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,28-5,35 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 5,04-5,15 (m, 1H), 4,68-4,83 (m, 2H), 3,91-3,96 (m, 2H), 3,37-3,53 (m, 2H), 3,20-3,24 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,96-2,28 (m, 8H), 1,20-1,50 (m, 10H).	-75,407	A2, B1, C1
39		0,631 (1,5 min) 596,1 [M+H] ⁺	9,10 (s, 1H), 9,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,20-5,00 (m, 3H), 4,75-4,65 (m, 1H), 4,18 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,50-3,35 (m, 2H), 3,20 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,60-2,45 (m, 1H), 2,25-1,90 (m, 7H), 1,55-1,35 (m, 3H), 1,35-1,00 (m, 12H).		A1, B2, C1
40		0,651 (1,5 min) 630,1 [M+H] ⁺	9,15 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,93-7,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,73-7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,55-7,41 (m, 5H), 5,34-5,28 (m, 2H), 5,22-5,18 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,89-4,86 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,98-3,93 (m, 3H), 3,25-3,19 (m, 4H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 4H), 1,71-1,68 (m, 2H), 1,36-1,29 (m, 2H), 1,25-121 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,88-0,82 (m, 2H).	-75,445	A5, B1, C1
42		0,775 (1,5 min) 596,3 [M+H] ⁺	9,07 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,25-5,07 (m, 3H), 4,75-4,65 (m, 1H), 4,19 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,19 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,25-1,90 (m, 7H), 1,55-1,35 (m, 3H), 1,35-1,00 (m, 12H).		A1, B2, C1
43		0,718 (1,5 min) 558,4 [M+H] ⁺	9,20-9,14 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,35-5,25 (m, 1H), 5,11-5,04 (m, 1H), 4,75-4,64 (m, 2H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,54 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,42-3,30 (m, 3H), 3,19 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,55-2,43 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 2H), 2,01-1,86 (m, 3H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,28-1,20 (m, 3H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A1, B1
44		0,620 (1,5 min) 583,1 [M+H] ⁺	9,11 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,31-8,24 (m, 2H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,38 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,13-5,06 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,75-4,67 (m, 1H), 4,10-4,03 (m, 2H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,30 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,56-2,47 (m, 1H), 2,25-1,92 (m, 7H), 1,52-1,37 (m, 2H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,22-1,15 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A1, B5, C1

Comp. Nro.	Estructura	LC/MS (tR, método, m/z)	¹ H RMN (CD ₃ OD)	¹⁹ F RMN (CD ₃ OD)	Componentes intermediarios
45		0,625 (1,5 min) 583,1 [M+H] ⁺	9,11 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,35-8,25 (m, 2H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,39 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,18-5,09 (m, 1H), 4,88-4,81 (m, 2H), 4,75-4,65 (m, 1H), 4,10-4,03 (m, 2H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,32 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,56-2,47 (m, 1H), 2,25-1,92 (m, 7H), 1,52-1,37 (m, 2H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,22-1,15 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A1, B5, C1
47		0,761 (1,5 min) 582,3 [M+H] ⁺	9,19-9,21 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 9,12-9,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,30-8,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90-7,95 (m, 2H), 7,71-7,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,27-5,35 (m, 1H), 5,14-5,18 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,71-7,75 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,91-3,96 (m, 2H), 3,34-3,47 (m, 2H), 3,20-3,25 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 2,54-2,56 (m, 1H), 2,07 (m, 6H), 1,08-1,52 (m, 14H).		A1, B1, C1

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Ensayo de unión de RORγ a radioligandos (Ensayo 1)

[00202] Se evaluó la capacidad de los compuestos de la presente invención para unirse a RORγ en un ensayo libre de células disponible comercialmente basado en la competición con el radioligando (RL), 25-hidroxi[26,27-³H]-colesterol (PerkinElmer, cat. N° NET674250UC) por el sitio de unión al ligando de un dominio de unión al ligando (LBD) recombinante de RORγ, expresado como una fusión con 6xHis-glutatión-S-transferasa (GST). El ensayo se realizó en placas con 96 pocillos SPA (PerkinElmer, cat. N° 1450-401), en solución amortiguadora HEPES 50 mM, pH 7,4, que contenía NaCl 150 mM, MgCl 5 mM 2, 10% (volumen en volumen) de glicerol, CHAPS 2 mM, β-octilglucopiranósido 0,5 mM y DTT 5 mM. Los compuestos ensayados se disolvieron en DMSO y se sometieron a una serie de diluciones semilogarítmicas (3,162x) en el mismo solvente. Se mezclaron dos µl de las soluciones en DMSO con 28 µl de 25-hidroxi[26,27-³H]-colesterol 8,6 nM y 50 µl del LBD de RORγ 24 nM. La placa se agitó a 700 rpm durante 20 minutos y se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después de lo cual se agregaron 40 µl de esferas de poli-Lys YSi SPA (PerkinElmer, cat. N° RPNQ0010) para obtener 50 µg de esferas por pocillo. La placa se incubó en un agitador orbital durante 20 minutos, y posteriormente durante 10 minutos sin agitación a

temperatura ambiente. La señal de la radiación beta de tritio de las esferas SPA se registró un lector de placas Perkin Elmer Microbeta. El porcentaje de inhibición se calculó en función de la señal alta, obtenida en un control con DMSO, y la señal baja, obtenida con un agonista inverso de ROR γ de referencia, T0901317 10 mM (Sigma-Aldrich, cat. N° T2320). El porcentaje de inhibición en función de la concentración se ajustó con un modelo con cuatro parámetros, y la IC₅₀ se calculó como la concentración correspondiente al punto de inflexión en cada representación de la respuesta a la dosis. La constante de inhibición (K_i) se calculó con la siguiente ecuación, donde [RL] es la concentración en el estudio y K_D es la constante de disociación del 25-hidroxi[26,27-³H]-colesterol:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{\left(1 + \frac{[RL]}{K_D}\right)}$$

Ensayo en células de Jurkat con ROR γ 5xRORE (Ensayo 2)

[00203] Se evaluó la actividad de agonismo inverso sobre ROR γ de los compuestos de la presente invención en un estudio de la actividad de transcripción basado en células. Se usó una luciferasa secretada Nanoluc[®] como indicador de la actividad de transcripción de ROR γ completo en células de Jurkat (ATCC, cat. N° TIB-152). Se construyó un plásmido indicador insertando 5 repeticiones del elemento de respuesta ante ROR (RORE) AAAGTAGGTCA (SEQ ID N° 1) (Promega, cat. N° N1021) en los sitios de restricción para KpnI y HindIII de un plásmido sin promotor disponible comercialmente pNL1.3[secNluc]. El plásmido para expresar ROR γ fue adquirido comercialmente (GeneCopoeia, cat. N° EX-T6988-M02). Las células de Jurkat (30 millones) se transfectaron con 11 μ g de EX-T6988-M02 y 26 μ g del plásmido indicador en un medio OptiMEM[®] con Lipofectamine[®] LTX y los reactivos Plus[™] (Life Technologies, cat. N° 15 338-100). Después de incubar entre 5 y 6 horas a 37°C/5% de CO₂, se recolectaron las células, se las resuspendió en un medio RPMI libre de rojo fenol con 10% (volumen en volumen) de FBS sin lípidos (Hyclone, cat. N° SH30855.03) y se las colocó en placas de cultivo de tejidos con 96 pocillos con fondo transparente (CoStar, cat. N° 3603), a razón de 80000 por pocillo. Los compuestos evaluados se aplicaron sobre las células en el mismo medio (la concentración final del DMSO fue de 0,1% (volumen en volumen)), y las placas se incubaron a 37°C/5% de CO₂

entre 16 y 18 horas. La actividad de la luciferasa en los sobrenadantes acondicionados se determinó con los reactivos del ensayo NanoGlo® (Promega, cat. N° N1130). El porcentaje de inhibición se calculó en función de un control totalmente inhibido y un control no inhibido (DMSO), y se realizó una regresión en función de la concentración de los compuestos evaluados para obtener la IC₅₀ con un ajuste no lineal con cuatro parámetros.

Ensayo en sangre entera humana (Ensayo 3)

[00204] Los compuestos de la invención se ensayaron en el ensayo en sangre entera humana para medir sus efectos sobre la producción de IL-17A según lo determinado por la secreción de citoquinas en el sobrenadante de 50% sangre/medio. Las mezclas de sangre entera con heparina de sodio (aislada de donantes humanos sanos) y el activador de células T CytoStim, en presencia o ausencia del compuesto, se plaquearon en placas de 24 pocillos tratadas con cultivo tisular, esterilizado. Específicamente, las mezclas en cada pocillo fueron como a continuación: (1) 500 µl de sangre entera, (2) 250 µl de compuesto diluido en medio RPMI-1640 conteniendo FCS HyClone™ 10% (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA), Pen/Strep Gibco® y NEAA Gibco® (Life Technologies, Grand Island, NY), y (3) 250 µl de CytoStim (Miltenyi Biotech, Alemania) diluido a una concentración final de 10 µl/ml en medio de cultivo celular completo.

[00205] Las mezclas se incubaron a 37°C/5% CO₂ durante 48 horas, después de las cuales, se transfirieron 200 µl de sobrenadante limpio (es decir, sin glóbulos rojos) de cada pocillo a un pocillo de una placa de 96 pocillos. Se determinó la expresión de la citoquina IL-17A usando 25 µl del sobrenadante transferido con 25 µl del Diluyente 43 del conjunto de componentes Human IL-17A V-PLEX™ (cat. # K151RFD-4, Meso Scale Discovery, Rockville, MD). El ensayo se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante usando los reactivos incluidos. Las placas de IL-17A V-PLEX™ se leyeron usando el Meso Scale Discovery Imager (Model 1200). Los niveles de IL-17A se extrapolaron desde una curva estándar usando un modelo de ajuste no lineal de cuatro parámetros y se expresaron como pg/mL. Estos valores se siguieron por regresión contra las concentraciones de los compuestos ensayados para derivar los valores de IC₅₀ usando un modelo de ajuste no lineal de cuatro parámetros.

Ensayo de hERG (Ensayo 4)

[00206] Los compuestos de la invención se ensayaron *in vitro* contra el canal de ion potasio hERG (gen humano relacionado con el gen ether-à-go-go) (un surrogado de IKr, el canal de ion potasio cardiaco rectificador tardío de activación rápida).

[00207] La solución amortiguadora fue solución salina fisiológica amortiguada con HEPES (HB-PS) compuesta por: NaCl 137 mM, KCl 4,0 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 10 mM, glucosa 10 mM, pH ajustado a 7,4 con NaOH, y DMSO 0,3%. Los químicos usados en la preparación de la solución se adquirieron de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), a menos que se indique de otra manera, y fueron de pureza de grado reactivo ACS o superior.

[00208] Las células HEK (riñón embrionario humano) 293 se transfectaron establemente con ADNc de hERG.

[00209] Para el experimento de patch clamp, se midió la inhibición al inicio y en estado estacionario de la corriente de potasio por hERG usando un patrón de pulso con amplitudes fijas (despolarización: +20 mV durante 2 segundos; repolarización: -50 mV durante 2 segundos) repetido a intervalos de 10 segundos desde un potencial sostenido de -80 mV. La corriente de cola pico se midió durante el paso de 2 segundos a -50 mV. Se mantuvo un estado estacionario durante por lo menos 30 segundos antes de aplicar el compuesto o el control positivo (cisaprida). Las corrientes de cola pico se midieron hasta que se alcanzó un nuevo estado estacionario.

[00210] La adquisición de datos y análisis se realizó usando el paquete de programas pCLAMP® (ver. 8.2) (MDS Analytical Technologies, Sunnyvale, CA). El estado estacionario se definió por la velocidad constante limitante de cambio en el tiempo (dependencia de tiempo lineal). El estado estacionario antes y después de cada aplicación de compuesto se usó para calcular el porcentaje de corriente inhibida para cada concentración.

[00211] Los datos de concentración-respuesta se ajustaron a una ecuación de la siguiente forma:

$$\% \text{ de inhibición} = \{1 - 1/[1 + ([\text{ensayo}]/IC_{50})^N]\} * 100$$

en donde [ensayo] era la concentración del compuesto, IC₅₀ era la concetracion del compuesto a la inhibición a la mitad del máximo, N era el coeficiente de Hill, y % de inhibición era el porcentaje de corriente inhibida para cada concentración de compuesto. Se resolvieron las regresiones por cuadrados mínimos no lineales con el complemento Solver de Excel 2003 (Microsoft, WA) y se calculó el IC₅₀.

[00212] Los resultados de los ensayos 1 y 2 se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2:

Compuesto #	Rango de Ki de unión de RORγ* (nM) (Ensayo 1)	Rango de IC ₅₀ de RORγt5X* (nM) (Ensayo 2)	Compuesto #	Rango de Ki de unión de RORγ* (nM) (Ensayo 1)	Rango de IC ₅₀ de RORγt5X* (nM) (Ensayo 2)
1	+++	+++	25	+++	+++
2	+++	+++	26	+++	++
3	+++		27	+++	+++
4	+++	+++	28	+	
5	+++	+++	29	++	
6	++		30	++	
7	+++	++	31	+++	+++
8	+++	+	32	++	
9	++		33	+++	+++
10	+++	+++	34	++	
11	+++	+++	35	++	
12	++		36	+++	+
13	+++	+++	37	+++	+++
14	+++	+++	38	++	
15	+++	+++	39	+++	+++
16	++		40	++	
17	+		41	+++	+++
18	+++	+	42	+++	+++
19	+++	++	43	+++	+++
20	++		44	+++	+++
21	+++	+	45	+++	+++
22	+++	+++	46	+++	+++
23	+++	+++	47	+++	+++
24	+++	+++			

*+ significa > 1000 nM; ++ significa entre 100 nM y 1000 nM; +++ significa < 100 nM.

[00213] Los resultados de los ensayos 3 y 4 se muestran en la Tabla 3.

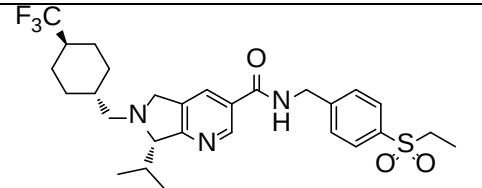
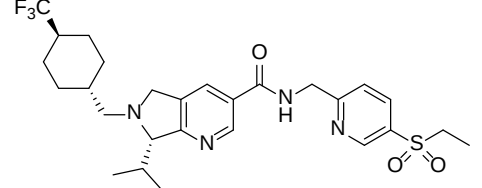
Tabla 3:

Número de compuesto	Ensayo en sangre entera humana al 50% IC ₅₀ , nM* (Ensayo 3)	Ensayo de hERG (Compuesto a 3 μM) % de inhibición (Ensayo 4)
1	+++	
2	+++	
4	+++	
5	+++	
10	+++	
14	+++	
25	++	3,2
33	+++	29,1
39	++	32,7
41	+++	7,7
42	+	63,9
44	+	28,6
45	+	
46	+++	44,3
47	+	

*+ significa > 200 nM; ++ significa entre 100 nM y 200 nM; +++ significa < 100 nM.

[00214] Los resultados de los ensayos 1 a 4 con los compuestos de comparación se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4:

Compuesto de comparación	Rango de Ki de unión de RORγ ^A (nM) (Ensayo 1)	Rango de IC ₅₀ de RORγt5 ^A (nM) (Ensayo 2)	Ensayo en sangre entera humana al 50% IC ₅₀ , nM ^B (Ensayo 3)	Ensayo de hERG (Compuesto a 3μM) % de inhibición (Ensayo 4)
	+++	+++		57,0
	+++	+++	+	45,4

^A+ significa > 1000 nM; ++ significa entre 100 nM y 1000 nM; +++ significa < 100 nM.

^B+ significa > 200 nM; ++ significa entre 100 nM y 200 nM; +++ significa < 100 nM.

[00215] A pesar de que se han descrito diversas formas de realización, resultará evidente que los ejemplos básicos pueden alterarse para dar otras formas de realización que utilizan los compuestos y métodos de esta invención. Por lo tanto, se comprenderá que el alcance de esta invención debe definirse de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas y no de acuerdo con las formas de realización específicas que se han representado a modo de ejemplo.

[00216] El contenido de todas las referencias (incluyendo referencias de bibliografía, patentes publicadas, solicitudes de patente publicadas, y solicitudes de patente pendientes junto con la presente) citadas a lo largo de esta solicitud se incorporan en forma expresa a la presente documentación en su totalidad a modo de referencia. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen los significados comúnmente conocidos por las personas con experiencia en el arte.