

NUEVOS INHIBIDORES DE EGFR

DESCRIPCIÓN

La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores alostéricos selectivos de mutantes EGFR que contienen T790M/L858R, T790M/L858R/C797S, L858R, L858R/C797S, su fabricación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como sustancias terapéuticamente activas.

La presente invención proporciona nuevos compuestos seleccionados de:

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-4-(trifluorometil) isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[2-[4-[[4-(hidroximetil)-1-piperidil]metil]fenil]etinil]-1-oxo-4-(trifluorometil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-[4-(difluorometil)-6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-[4-(difluorometil)-6-[2-[4-[[4-(hidroximetil)-1-piperidil]metil]fenil]etinil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-[6-[2-[4-[[4-(hidroximetil)-1-piperidil]metil]fenil]etinil]-1-oxo-4-(trifluorometil)isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-[4-(difluorometil)-6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-[4-(difluorometil)-1-oxo-6-[4-[rac-(3R,4R)-1-etil-3-fluoro-4-piperidil]fenil]isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-[6-[2-[4-[(6-hidroxi-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)metil]fenil]etinil]-1-oxo-4-(trifluorometil)isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-[4-(difluorometil)-6-[2-[4-[[4-(hidroximetil)-1-piperidil]metil]fenil]etinil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-[6-[2-[4-[(4-hidroxiazepan-1-il)metil]fenil]etinil]-1-oxo-4-(trifluorometil)isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

o sales farmacéuticamente aceptables.

Los receptores de tirosina quinasas de la familia HER son mediadores del crecimiento celular, la diferenciación y la supervivencia. La familia de receptores incluye cuatro miembros distintos, es decir, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, ErbB1 o HER1) HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) y HER4 (ErbB4). Tras la unión del ligando, los receptores forman homo y heterodímeros y la activación posterior de la actividad intrínseca de tirosina quinasa conduce a la autofosforilación del receptor y la activación de moléculas de señalización aguas abajo (Yarden, Y., Sliwkowski, MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nature Review Mol Cell Biol.* 2001 Feb; 2 (2): 127-37). La desregulación de EGFR por sobreexpresión o mutación se ha implicado en muchos tipos de cáncer humano, incluidos el colorrectal, pancreático, gliomas, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de pulmón, en particular el cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP) y se han desarrollado varios agentes dirigidos al EGFR a lo largo de los años (Ciardiello, F. y Tortora, G. (2008). EGFR antagonists in cancer treatment. *The New England Journal of Medicine* 358, 1160-1174). Erlotinib (Tarceva®), un inhibidor reversible de la tirosina quinasa de EGFR, fue aprobado en numerosos países para el tratamiento del CPCNP recurrente.

Se observa una impresionante actividad de agente único de los inhibidores de la tirosina quinasa de EGFR en un subconjunto de pacientes con CPCNP cuyos tumores albergan mutaciones en el dominio de la quinasa somática, mientras que el beneficio clínico en pacientes con EGFR de tipo salvaje está muy disminuido (Paez, J. et al. (2004). EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* (Nueva York, NY 304, 1497-1500). Las mutaciones somáticas más comunes de EGFR son delecciones del exón 19 con delta 746-750, la mutación más prevalente y las sustituciones de aminoácidos en el exón 21 siendo L858R la mutación más frecuente (Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer.* 2007 Mar; 7 (3): 169-81).

La resistencia al tratamiento surge con frecuencia, a menudo debido a la mutación secundaria T790M dentro del sitio ATP del receptor. Algunos inhibidores irreversibles mutantes selectivos desarrollados son altamente activos contra el mutante T790M, pero su eficacia puede verse comprometida por la mutación adquirida de C797S, que es el residuo de cisteína con el que forman un enlace covalente clave (Thress, KS et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nat. Med.* 21, 560–562 (2015)). Wang también informó

que la mutación C797S es un mecanismo principal para la resistencia a los inhibidores de EGFR dirigidos a T790M (Wang et al. EGFR C797S mutation mediates resistance to third-generation inhibitors in T790M-positive non-small cell lung cancer, *J Hematol Oncol.* 2016; 9:59). Yang describe mutaciones adicionales que causan resistencia a Osimertinib, por ejemplo, L718Q (Yang et al, Investigating Novel Resistance Mechanisms to Third-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Osimertinib in Non-Small Cell Lung Cancer Patients, *Clinical Cancer Research*, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2310) Lu et al. (Targeting EGFR^{L858R/T790M} and EGFR^{L858R/T790M/C797S} resistance mutations in NSCLC: Current developments in medicinal chemistry, *Med Res Rev* 2018; 1-32) informan en una revisión de artículos sobre localización de mutaciones EGFR^{L858R/T790M} y EGFR^{L858R/T790M/C797S} de resistencia en el tratamiento de CPCNP.

Como los inhibidores de la tirosina quinasa EGFR se dirigen al sitio ATP de la quinasa por estar más disponibles, existe la necesidad de nuevos agentes terapéuticos que funcionen de manera diferente, por ejemplo, al atacar mutantes EGFR resistentes a los medicamentos.

Estudios recientes sugieren que atacar intencionalmente los sitios alostéricos podría conducir a inhibidores selectivos de mutantes (Jia et al. Overcoming EGFR(T790M) and EGFR(C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors, junio de 2016, *Nature* 534, 129-132)

Solo existe una necesidad en la generación de moléculas selectivas que inhiban específicamente T790M/L858R, T790M/L858R/C797S, L858R, L858R/C797S que contienen mutantes EGFR útiles para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del cáncer, en particular T790M y C797S que contienen mutantes de EGFR.

WO2009158369 describe ciertos agentes antibacterianos heterocíclicos. WO2016183534 describe ciertos compuestos heterocíclicos adecuados como inhibidores de EBNA1. WO2011128279 describe ciertos compuestos heterocíclicos adecuados como moduladores de mGluR5.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases o ácidos libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Las sales se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, en particular ácido clorhídrico y ácidos orgánicos como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico,

ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales pueden prepararse mediante la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, entre otras, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliamina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables particulares de los compuestos de la presente invención son las sales de clorhidrato, las sales de ácido metanosulfónico y las sales de ácido cítrico.

La abreviatura uM significa microMolar y es equivalente al símbolo μM .

La abreviatura uL significa microlitro y es equivalente al símbolo μL .

La abreviatura ug significa microgramo y es equivalente al símbolo μg .

Los compuestos de la presente invención pueden contener varios centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

De acuerdo con la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede tener la configuración "R" o "S".

También una realización de la presente invención es un compuesto como se describe aquí y sus sales farmacéuticamente aceptables, más particularmente un compuesto como se describe en la presente.

En otra realización un compuesto como se describe en la presente se selecciona de

2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-4-(trifluorometil) isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[2-[4-[[4-(hidroximetil)-1-

piperidil]metil]fenil]etinil]-1-oxo-4-(trifluorometil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-[4-(difluorometil)-6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-[4-(difluorometil)-6-[2-[4-[[4-(hidroximetil)-1-piperidil]metil]fenil]etinil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-[6-[2-[4-[[4-(hidroximetil)-1-piperidil]metil]fenil] etinil]-1-oxo-4-(trifluorometil)isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-[4-(difluorometil)-6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-[4-(difluorometil)-1-oxo-6-[4-[rac-(3R,4R)-1-etil-3-fluoro-4-piperidil]fenil]isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-[6-[2-[4-[(6-hidroxi-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il) metil]fenil]etinil]-1-oxo-4-(trifluorometil)isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-[4-(difluorometil)-6-[2-[4-[[4-(hidroximetil)-1-piperidil]metil]fenil]etinil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-[6-[2-[4-[(4-hidroxiazepan-1-il)metil]fenil]etinil]-1-oxo-4-(trifluorometil)isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida.

Los procesos para la fabricación de un compuesto de la presente invención como se describe en la presente también son un objeto de la invención.

Las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables con sus ácidos se pueden obtener por métodos estándar conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, disolviendo el compuesto de la presente invención en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano o tetrahidrofurano y agregando una cantidad apropiada del ácido correspondiente. Los productos generalmente se pueden aislar por filtración o por cromatografía. La conversión de un compuesto de la presente invención en una sal farmacéuticamente aceptable con una base se puede llevar a cabo mediante el tratamiento de dicho compuesto con dicha base. Un posible método para formar dicha sal es mediante, por ejemplo, la adición de 1/n equivalentes de una sal básica como, por ejemplo, $M(OH)_n$, en donde M = catión metálico o de amonio y n = número de aniones

hidróxido, a una solución del compuesto en un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y eliminar el disolvente por evaporación o liofilización. Sales particulares son clorhidrato, formiato y trifluoroacetato.

En la medida en que su preparación no se describa en los ejemplos, los compuestos de la presente invención, así como todos los productos intermedios, se pueden preparar de acuerdo con métodos análogos o de acuerdo con los métodos establecidos en este documento. Los materiales de partida están disponibles comercialmente, son conocidos en la técnica o pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica o por analogía a los mismos.

Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden derivarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que sean capaces de sufrir una reconversión al compuesto original in vivo.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la presente invención como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como sustancia terapéuticamente activa.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la presente invención como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del cáncer, en particular cáncer de pulmón no microcítico.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la presente invención como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del cáncer de pulmón no microcítico.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la presente invención como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del cáncer, en particular cáncer de pulmón no microcítico.

Una determinada realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable.

Una determinada realización de la invención se refiere a un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del cáncer, en particular el cáncer de pulmón no microcítico mediante la administración del compuesto de la presente invención como se describe en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la presente invención como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso como medicamento en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un paciente con mutaciones activadoras de EGFR que padecen cáncer, en particular cáncer de pulmón no microcítico, que comprende determinar el estado de las mutaciones activadoras de EGFR en dicho paciente y luego administrar el compuesto de la presente invención como se describe aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a dicho paciente.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la presente invención como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso como medicamento en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un paciente con mutaciones EGFR T790M/L858R, T790M/L858R/C797S, L858R y/o L858R/C797S que padecen cáncer, en particular cáncer de pulmón no microcítico, que comprende determinar el estado de las mutaciones activadoras de EGFR en dicho paciente y luego administrar el compuesto de la presente invención como se describe en este documento, o un producto farmacéuticamente aceptable sal del mismo, a dicho paciente.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la presente invención como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso como medicamento en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un paciente con mutaciones activadoras de EGFR, como las que se determinan con una prueba cobas® EGFR Mutation Test v2, que padece cáncer, en particular cáncer de pulmón no microcítico, que comprende determinar el estado de las mutaciones activadoras de EGFR en dicho paciente y luego administrar el compuesto de la presente invención como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a dicho paciente.

Además, la invención incluye todos los sustituyentes en su forma deuterada correspondiente, cuando corresponda, del compuesto de la presente invención.

Además, la invención incluye todos los isómeros ópticos, es decir, diastereoisómeros,

mezclas diastereoméricas, mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o tautómeros correspondientes, así como sus solvatos, cuando corresponda, del compuesto de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden aparecer como racematos, mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Pueden estar presentes centros asimétricos adicionales dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada uno de estos centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos y se pretende que todos los posibles isómeros ópticos y diastereómeros en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados se incluyan dentro de esta invención. La presente invención pretende abarcar todas esas formas isoméricas de estos compuestos. Las síntesis independientes de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas se pueden lograr como se conoce en la técnica mediante la modificación apropiada de la metodología descrita en este documento. Su estereoquímica absoluta puede determinarse mediante la cristalografía de rayos X de productos o intermedios cristalinos que pueden derivarse, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos pueden separarse de modo que los enantiómeros individuales estén aislados. La separación se puede llevar a cabo mediante métodos bien conocidos en la técnica, como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de la separación de los diastereómeros individuales por métodos estándar, como la cristalización fraccionada o cromatografía.

En las realizaciones, donde se proporcionan enantiómeros ópticamente puros, el enantiómero ópticamente puro significa que el compuesto contiene > 90 % en peso del isómero deseado, particularmente > 95 % en peso del isómero deseado, o más particularmente > 99 % del isómero deseado en peso, dicho porcentaje en peso se basa en el peso total de los isómeros del compuesto. Los compuestos quiralmente puros o enriquecidos quiralmente se pueden preparar por síntesis quiralmente selectiva o por separación de enantiómeros. La separación de enantiómeros puede llevarse a cabo en el producto final o, alternativamente, en un producto intermedio adecuado.

También, una realización de la presente invención son los compuestos de la presente invención como se describe en la presente, cuando se fabrican de acuerdo con uno cualquiera de los procesos descritos.

Procedimientos de ensayo

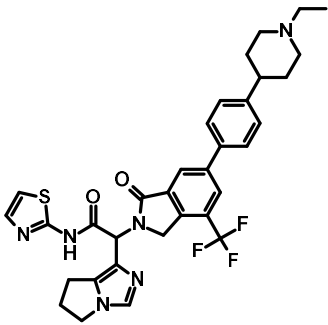
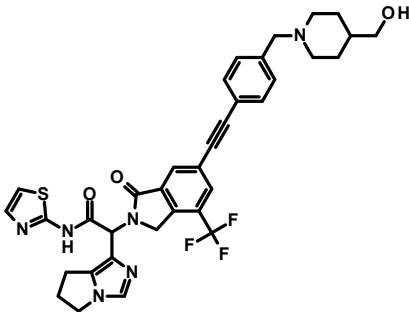
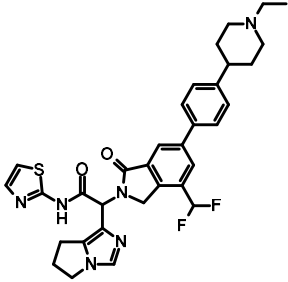
Ensayo HTRF fosfo EGFR TMLRCS (celular)**Línea celular y medios**

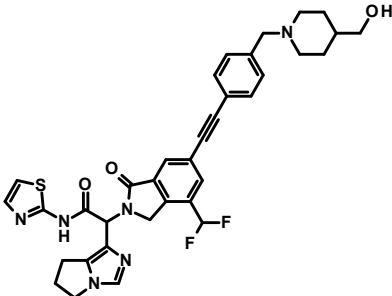
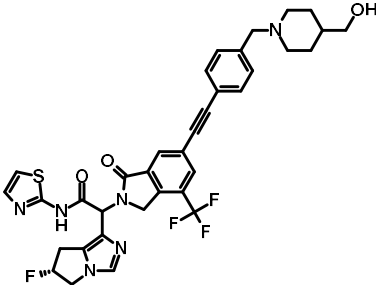
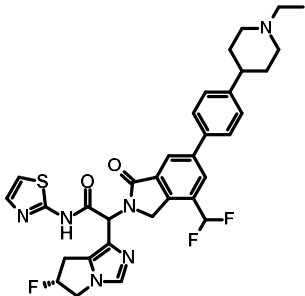
La línea celular BaF3-TMLRCS se obtuvo de Crownbio (San Diego, CA, EE. UU.). Las células se mantuvieron a 37 °C, 5 % de CO₂ en RPMI ATCC (Gibco 31870) + Glutamina 2 mM + Puromicina 0,5 µg/ml suplementado con suero fetal bovino (FBS) al 10 % (Gibco).

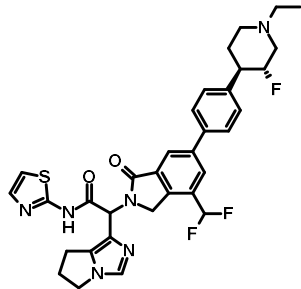
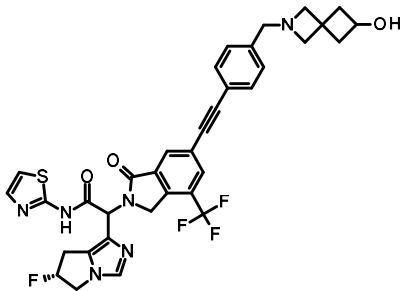
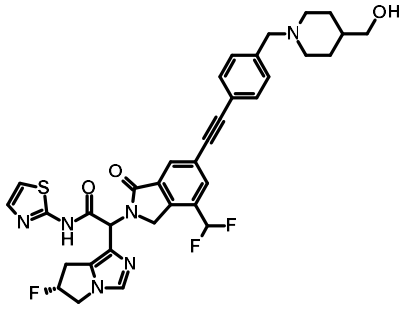
Protocolo

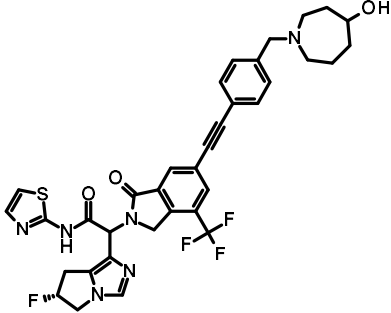
Las células se transfieren como con anterioridad a una placa microtitulada nº 784-08 Greiner Bio-One, a 20000 células/pocillo en 12,5 µl de medio de crecimiento/pocillo después de que las placas se hayan llenado previamente con 12,5 nl de soluciones de DMSO de los compuestos a analizar (en respuesta a la dosis) o solo DMSO. Después de centrifugar las placas a 300 x g durante 30 segundos, las células se incubaron durante 4 horas a 37 °C, 5 % de CO₂, 95 % de humedad. Las células se lisaron añadiendo a la mezcla de compuesto 4 µl/pocillo del tampón de lisis suplementado (Cis-bio, kit fosfo-EGFR HTRF, 64EG1PEH), seguido de incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente con agitación (400 rpm). Las placas fueron congeladas y almacenadas durante la noche a -80 °C. Al día siguiente y después de descongelar las placas, se añadieron a cada pocillo 4 µl de una mezcla de Criptato anti-fosfo-EGFR y de soluciones de anticuerpos anti-Fosfo-EGFR-d2 preparadas en el tampón de detección suministrado. Las placas tapadas se incubaron durante 4 h. a temperatura ambiente antes de leer la emisión de fluorescencia a 616 y 665 nm utilizando un lector Envision (Perkin Elmer). Los datos se analizaron de manera similar a la anterior utilizando la relación normalizada de las señales 665 a 616 multiplicada por 10000.

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo	Estructura	Cl ₅₀ (BaF3 TMLRCS)
2		20nM
3		1nM
4		11nM

Ejemplo	Estructura	Cl ₅₀ (BaF3 TMLRCS)
5		3nM
6		1nM
7		16nM

Ejemplo	Estructura	Cl ₅₀ (BaF3 TMLRCS)
8	 Chemical structure of compound 8: A complex molecule featuring a thiazole ring connected via an amide bond to a central carbon atom. This central carbon is also bonded to a pyrazole ring and a benzimidazole system. The benzimidazole system is further substituted with a 2,2-difluoro-4-(4-(2-(2-ethyl-4-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)phenyl)phenyl group.	18nM
9	 Chemical structure of compound 9: A complex molecule featuring a thiazole ring connected via an amide bond to a central carbon atom. This central carbon is also bonded to a pyrazole ring and a benzimidazole system. The benzimidazole system is further substituted with a 2,2-difluoro-4-(4-(4-hydroxy-4,5-dihydro-1H-benzodioxol-1-yl)phenyl)phenyl group.	3nM
10	 Chemical structure of compound 10: A complex molecule featuring a thiazole ring connected via an amide bond to a central carbon atom. This central carbon is also bonded to a pyrazole ring and a benzimidazole system. The benzimidazole system is further substituted with a 2,2-difluoro-4-(4-(4-hydroxy-4,5-dihydro-1H-benzodioxol-1-yl)phenyl)phenyl group.	2nM

Ejemplo	Estructura	Cl ₅₀ (BaF3 TMLRCS)
11		2nM

Los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos (por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar internamente, como por vía oral (por ejemplo, en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), por vía nasal (por ejemplo, en forma de aerosoles nasales), por vía rectal (por ejemplo, en forma de supositorios) u ocularmente tópica (por ejemplo, en forma de soluciones, pomadas, geles o insertos poliméricos solubles en agua). Sin embargo, la administración también puede realizarse por vía parenteral, como intramuscular, intravenosa o intraocular (por ejemplo, en forma de soluciones de inyección estériles).

Los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura, soluciones inyectables o formulaciones tópicas.

Lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. pueden usarse, por ejemplo, como tales adyuvantes para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Adyuvantes adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites

vegetales, ceras, grasas, sustancias semisólidas y polioles líquidos, etc.

Los adyuvantes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

Adyuvantes adecuados para soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Los adyuvantes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semisólidos o líquidos, etc.

Los adyuvantes adecuados para formulaciones oculares tópicas son, por ejemplo, ciclodextrinas, manitol o muchos otros vehículos y excipientes conocidos en la técnica.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias que aumentan la viscosidad, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación puede variar en amplios límites y, por supuesto, se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral, será apropiada una dosis diaria de aproximadamente 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (por ejemplo, aproximadamente 300 mg por persona), dividida preferiblemente en 1-3 dosis individuales, que pueden consistir, por ejemplo, en las mismas cantidades. En el caso de la administración tópica, la formulación puede contener de 0,001 % a 15 % en peso de medicamento y la dosis requerida, que puede estar entre 0,1 y 25 mg, puede administrarse por dosis única por día o por semana, o por dosis múltiples (2 a 4) por día, o por dosis múltiples por semana. Sin embargo, quedará claro que el límite superior o inferior dado aquí puede excederse cuando se demuestra que esto está indicado.

Preparaciones de composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención

Las tabletas de la siguiente composición se fabrican de la manera habitual:

ingrediente	mg/tableta			
	5	25	100	500
Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Celulosa microcristalina	30	30	30	450
Estearato de magnesio	1	1	1	1
Total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
2. Secar los gránulos a 50 °C.
3. Pasar los gránulos a través de un equipo de molienda adecuado.
4. Agregar el ingrediente 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

Se fabrican cápsulas de la siguiente composición:

<i>ingrediente</i>	mg/cápsula			
	5	25	100	500
Compuesto de fórmula I	5	25	100	500

Lactosa hidratada	159	123	148	-
Almidón de maíz	25	35	40	70
Talco	10	15	10	25
Estearato de magnesio	1	2	2	5
Total	200	200	300	600

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los ingredientes 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.
2. Agregar los ingredientes 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
3. Rellenar en una cápsula adecuada.

Un compuesto de la presente invención, lactosa y almidón de maíz se mezclan primero en un mezclador y luego en una máquina trituradora. La mezcla se devuelve al mezclador; el talco se agrega al mismo y se mezcla aproximativamente. La mezcla se llena con la máquina en cápsulas adecuadas, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura.

Se fabrican soluciones de inyección de la siguiente composición:

Ingrediente	mg/ solución de inyección.
Compuesto de fórmula I	3
Polietilenglicol 400	150
ácido acético	c.s. hasta pH 5,0
agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

La invención se ha ilustrado hasta aquí a modo de ejemplo, sin carácter limitativo.

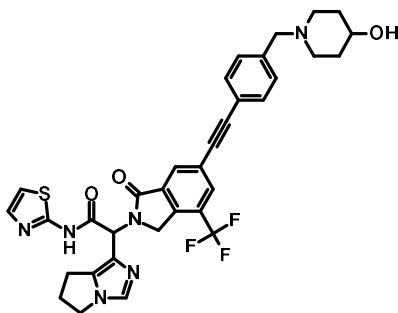
En el caso que los ejemplos preparativos se obtengan como una mezcla de enantiómeros, los enantiómeros puros pueden obtenerse mediante los métodos descritos

aquí o mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, como, por ejemplo, cromatografía quiral o cristalización.

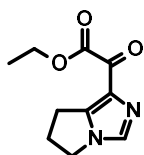
Parte experimental

Síntesis general utilizando el compuesto de referencia 1

(2RS)-2-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[2-[4-[(4-hidroxi-1-piperidilo)metil]fenil]etnil]-1-oxo-4-(trifluorometil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

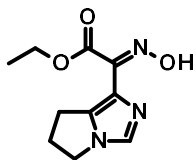


Paso 1: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-acetato de etilo



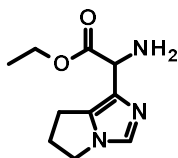
A una solución de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (20,0 g, 102,97 mmol) disuelto en 200 ml de 1,4-dioxano se le añadió dióxido de selenio (22,85 g, 205,94 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente éter de petróleo:acetato de etilo 2:1 a acetato de etilo:etanol 10:1 para obtener el 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxoacetato de etilo deseado (rendimiento cuantitativo) como un aceite marrón claro, EM: m/e = 209,1 (M+H⁺).

Paso 2: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-hidroxiimino-acetato de etilo



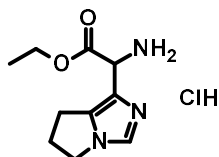
A una solución de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-acetato de etilo (Compuesto de referencia 1, paso 1) (17,5 g, 84,05 mmol) disuelto en 145 ml de etanol se añadió clorhidrato de hidroxilamina (6,42 g, 92,45 mmol, 1,1 equiv.) y acetato de sodio (13,79 g, 168,1 mmol, 2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con agua y cinco veces con una mezcla de etanol/THF/acetato de etilo 1:1:8. Las capas orgánicas se concentraron hasta la sequedad. El 2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-hidroxiimino-acetato de etilo deseado (15 g, 80 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo, EM : m/e = 224,1 (M+H⁺) y se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 3: (2RS)-2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo



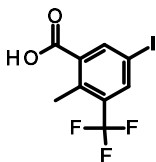
A una solución de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-hidroxiimino-acetato de etilo (Compuesto de referencia 1, paso 2) (15,0 g, 67,2 mmol) disuelto en 225 ml de etanol y 120 ml de THF se añadió Pd/C (30,0 g, 67,2 mmol, 1 eq., 10 %) a temperatura ambiente. La mezcla se hidrogenó con H₂ durante 24 horas a 45 °C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El (2RS)-2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (rendimiento cuantitativo) deseado se obtuvo como un aceite marrón, EM : m/e = 210,1 (M+H⁺) y se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 4: clorhidrato de (2RS)-2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo



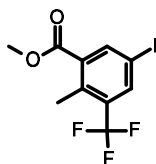
Una solución de (2RS)-2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (Compuesto de referencia 1, paso 3) (15,0 g, 82,79 mmol) en HCl/EtOH (300 ml, 1200 mmol, 14,5 equiv., 2,5 mol/l) se agitó a 25 °C durante 36 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío por debajo de 25°C para proporcionar un residuo como un aceite marrón. Se añadieron 150 ml de acetonitrilo al residuo y el sólido amarillo precipitado se recogió y se secó al vacío por debajo de 25 °C para proporcionar el clorhidrato de (2RS)-2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo deseado [1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo, EM: m/e = 210,1 (M+H⁺).

Paso 5: ácido 5-yodo-2-metil-3-(trifluorometil) benzoico



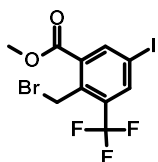
El ácido 2-metil-3-(trifluorometil)benzoico (3,4 g, 16,9 mmol) se disolvió en 20 ml de ácido sulfúrico. Se añadió 1,3-diiodo-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (3,35 g, 8,82 mmol, 0,52 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y el precipitado resultante se separó por filtración. El sólido se secó para obtener el producto deseado (5,6 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo claro, EM: m/e = 329,1 (M-H⁺).

Paso 6: 5-yodo-2-metil-3-(trifluorometil)benzoato de metilo



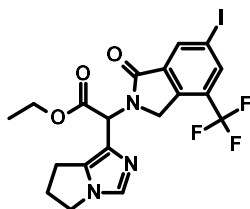
Se disolvió ácido 5-yodo-2-metil-3-(trifluorometil) benzoico (5,6 g, 16,6 mmol) en 40 ml de DMF. Se añadieron carbonato de potasio (4,6 g, 33,3 mmol, 2 equiv.) y yodometano (1,09 ml, 2,48 g, 17,5 mmol, 1,05 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y solución saturada de NaHCO_3 . La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo: heptano 0:100 a 50:50. El producto deseado (4,5 g, 71 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

Paso 7: 2-(bromometil)-5-yodo-3-(trifluorometil) benzoato de metilo



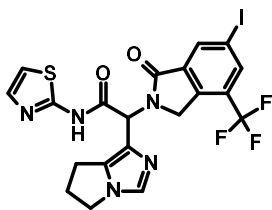
El 5-yodo-2-metil-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (Compuesto de referencia 1, paso 6) (4,8 g, 11,8 mmol) se disolvió en 60 ml de trifluorotolueno y se añadieron N-bromosuccinimida (2,34 g, 13,1 mmol, 1 equiv.) y AIBN (200 mg, 1,2 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se extrajo con agua y dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta la sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano 0:100 a 30:70 para obtener el producto deseado (4,94 g, 75 % de pureza, 75 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

Paso 8: (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-yodo-1-oxo-4-(trifluorometil) isoindolin-2-il]acetato de etilo



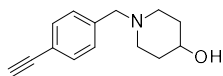
Se disolvió clorhidrato de (2RS)-2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (Compuesto de referencia 1, paso 4) (930 mg, 3,78 mmol, 1 equiv.) en 1,5 ml de DMF. Se añadieron 2-(bromometil)-5-yodo-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (Compuesto de referencia 1, paso 7) (1,6 g, 3,78 mmol) y trietilamina (1,6 ml, 11,3 mmol, 3 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con agua y dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se extrajeron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta la sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano:metanol 100:0 a 90:10 para obtener el producto deseado (1,13 g, 56 % de rendimiento) como un aceite marrón oscuro, EM: m/e = 520,0 (M+H⁺).

Paso 9: (2RS)-2-(6,7-Dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-yodo-1-oxo-4-(trifluorometil)isoindolina-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



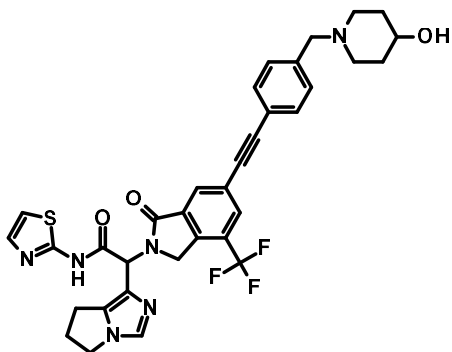
Se disolvió (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-yodo-1-oxo-4-(trifluorometil)isoindolin-2-il]acetato de etilo (Compuesto de referencia 1, paso 8) (550 mg, 1,06 mmol) en 20 ml de metanol y 20 ml de THF. Se añadió LiOH (1 M en agua) (1,27 ml, 1,27 mmol, 1,2 equiv.) A temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en 20 ml de DMF. Se añadieron tiazol-2-amina (138 mg, 1,38 mmol, 1,3 equiv.), base de Hunig (0,92 ml, 5,3 mmol, 5 equiv.) y HATU (480 mg, 1,27 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con agua y dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se extrajeron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta la sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano:metanol 100:0 a 90:10 para obtener el producto deseado (420 mg, 68 % de rendimiento) como un semisólido naranja, EM: m/e = 574,0 (M+H⁺).

Paso 10: 1-[(4-Etinilfenil)metil]piperidin-4-ol



Se disolvió 4-etinilbenzaldehído (2,8 g, 21,5 mmol) en 85 ml de diclorometano. Se agregaron piperidin-4-ol (2,1 g, 21,5 mmol, 1,0 equiv.) y triacetoxiborohidruro de sodio (7,75 g, 36,6 mmol, 1,7 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se extrajo con agua y dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas se extrajeron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta la sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano:metanol 100:0 a 80:20 para obtener el producto deseado (3,06 g, 66 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 216,3$ ($M+H^+$).

Paso 11: (2RS)-2-(6,7-Dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[2-[4-[(4-hidroxi-1-piperidil)metil] fenil]etinil]-1-oxo-4-(trifluorometil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

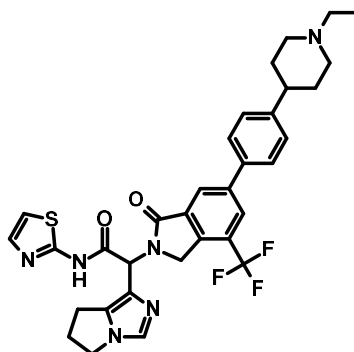


(2RS)-2-(6,7-Dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-yodo-1-oxo-4-(trifluorometil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (Compuesto de referencia 1, paso 9) (210 mg, 0,37 mmol) y 1-[(4-etinilfenil)metil]piperidin-4-ol (Compuesto de referencia 1, paso 10) (118 mg, 0,55 mmol, 1,5 equiv.) se disolvieron en 4 ml de DMF. Se añadieron trietilamina (111 mg, 0,15 ml, 1,1 mmol, 3 equiv.), dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) (13 mg, 0,018 mmol, 0,05 equiv.), trifenilfosfina (10 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y yoduro de cobre (I) (3 mg, 0,018 mmol, 0,05 equiv.) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se extrajo con agua y dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se extrajeron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta la sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de

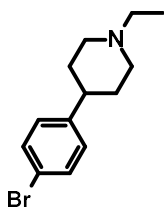
diclorometano:metanol 100:0 a 90:10 para obtener el producto deseado (144 mg, 59 % de rendimiento) como un sólido blanco, EM: m/e = 661,4 (M+H⁺).

Ejemplo 2

(2RS)-2-(6,7-Dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-4-(trifluorometil) isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

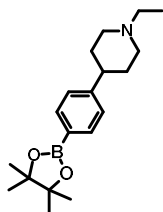


Paso 1: 4-(4-bromofenil)-1-etil-piperidina



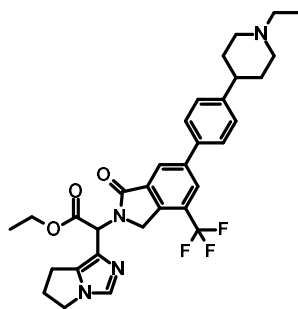
Se disolvió 4-(4-bromofenil)piperidina (5 g, 20,8 mmol) en 25 ml de DMF. Se añadieron yoduro de etilo (3,57 g, 1,85 ml, 22,9 mmol, 1,1 equiv.) y base de Hunig (5,38 g, 7,3 ml, 41,6 mmol, 2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:metanol 100:0 a 80:20 para obtener el producto deseado (4,6 g, 78 % de rendimiento) como un líquido amarillo, EM: m/e = 268,1/270,1 (M+H⁺).

Paso 2: 1-etil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina



Se disolvieron 4-(4-bromofenil)piperidina (Ejemplo 2, paso 1) (4,6 g, 15,4 mmol, 1,0 equiv.) y bis(pinacolato) diboro (4,31 g, 17 mmol, 1,1 equiv.) en 10 ml de dioxano. Se añadieron acetato de potasio (4,54 g, 46,3 mmol, 3,0 equiv.) y dicloro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno aducto de diclorometano paladio (II) (630 mg, 0,77 mmol, 0,05 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta la sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano:metanol 100:0 a 80:20 para obtener el producto deseado (5,6 g, 92 % de rendimiento) como un aceite marrón oscuro, EM: m/e = 316,2 (M+H⁺).

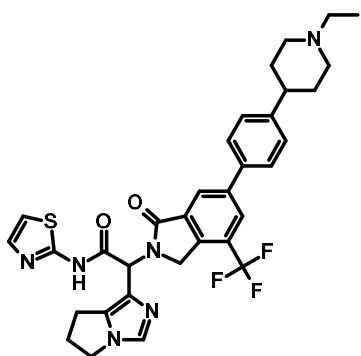
Paso 3: (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-(1-etil-4-piperidilo)fenil]-1-oxo-4-(trifluorometil)isoindolin-2-il]acetato de etilo



Se disolvieron (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-yodo-1-oxo-4-(trifluorometil)isoindolin-2-il]acetato de etilo (Compuesto de referencia 1, paso 8) (150 mg, 0,29 mmol) y 1-etil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina (Ejemplo 2, paso 2) (118 mg, 0,37 mmol, 1,3 equiv.) en 1,5 ml de THF y 0,25 ml de agua. Se añadieron carbonato de cesio (280 mg, 0,87 mmol, 3,0 equiv.) y aducto de PdCl₂(DPPF)-CH₂Cl₂ (24 mg, 0,029 mmol, 0,1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se extrajo con acetato de etilo y solución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las

capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano: metanol 100:0 a 90:10. El producto deseado (75 mg, 45 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo, EM: $m/e = 581,5$ ($M+H^+$).

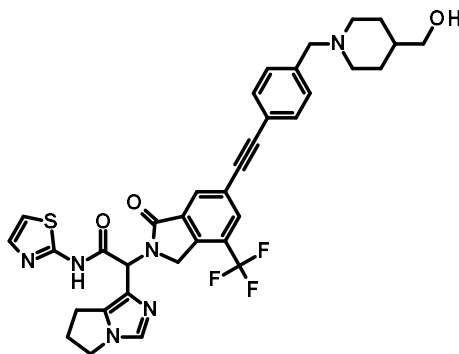
Paso 4: (2RS)-2-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-(1-etil-4-piperidilo)fenil]-1-oxo-4-(trifluorometil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



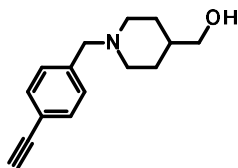
El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro, EM: $m/e = 635,6$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Compuesto de referencia 1, paso 9 a partir de (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-4-(trifluorometil)isoindolin-2-il]acetato de etilo (Ejemplo 2, paso 3) y tiazol-2-amina.

Ejemplo 3

(2RS)-2-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[2-[4-[[4-(hidroximetil)-1-piperidil]metil]fenil] etinil]-1-oxo-4-(trifluorometil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

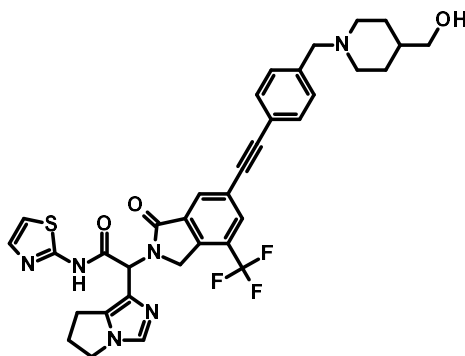


Paso 1: [1-[(4-Etiniifenil)metil]-4-piperidil]metanol



El compuesto del título se obtuvo como un aceite naranja, EM: $m/e = 230,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Compuesto de referencia 1, paso 10 a partir de 4-etinilbenzaldehído y piperidin-4-ilmetanol.

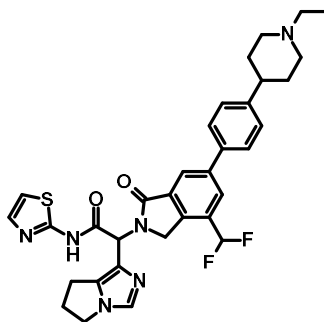
Paso 2: (2RS)-2-(6,7-Dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[2-[4-[4-(hidroximetil)-1-piperidil] metil]fenil]etiniil]-1-oxo-4-(trifluorometil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



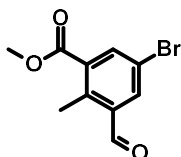
El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 675,4$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Compuesto de referencia 1, paso 11 a partir de (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-yodo-1-oxo-4-(trifluorometil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (Compuesto de referencia 1, paso 9) y [1-[(4-etinilfenil)metil]-4-piperidil]metanol (Ejemplo 3, paso 1).

Ejemplo 4

(2RS)-2-[4-(Difluorometil)-6-[4-(1-etil-4-piperidil) fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida

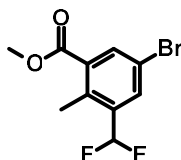


Paso 1: 5-bromo-3-formil-2-metil-benzoato de metilo



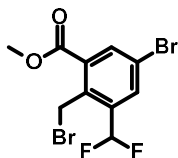
El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco usando una química similar a la descrita en el Compuesto de referencia 1, paso 6 a partir de 3-formil-2-metil-benzoato de metilo (CAS 1460037-59-5) y NBS.

Paso 2: 5-bromo-3-(difluorometil)-2-metil-benzoato de metilo



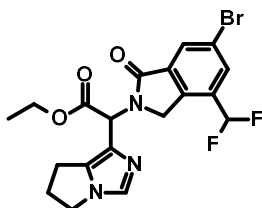
El 5-bromo-3-formil-2-metil-benzoato de metilo (Ejemplo 4, paso 1) (4,5 g, 17,5 mmol) se disolvió en 180 ml de diclorometano. Se añadió DAST (14,1 g, 87,52 mmol, 5,0 equiv.) a una temperatura de 0-5 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo:acetato de etilo 20:1 a 3:1. El producto deseado (3,7 g, 76 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

Paso 3: 5-bromo-2-(bromometil)-3-(difluorometil) benzoato de metilo



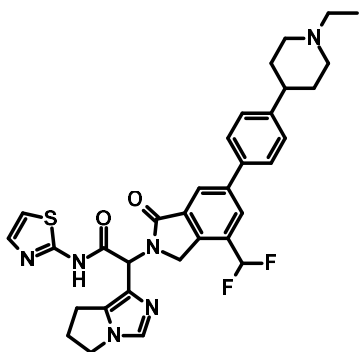
El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro usando una química similar a la descrita en el Compuesto de referencia 1, paso 7 a partir de 5-bromo-3-(difluorometil)-2-metil-benzoato de metilo (Ejemplo 4, paso 2).

Paso 4: (2RS)-2-[6-bromo-4-(difluorometil)-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo



El compuesto del título se obtuvo como un sólido púrpura, EM: $m/e = 456,0$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Compuesto de referencia 1, paso 8 a partir de clorhidrato de (2RS)-2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (Compuesto de referencia 1, paso 4) y 5-bromo-2-(bromometil)-3-(difluorometil)benzoato de metilo (Ejemplo 4, paso 3).

Paso 5: (2RS)-2-[4-(Difluorometil)-6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida

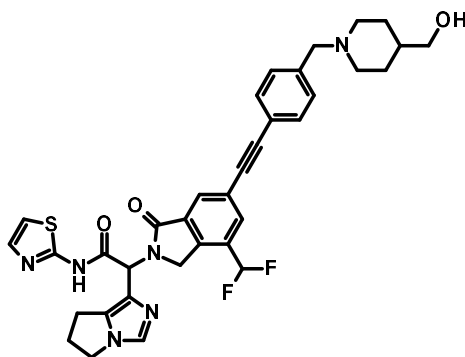


El compuesto del título se obtuvo como un sólido púrpura, EM: $m/e = 456,0$ ($M+H^+$),

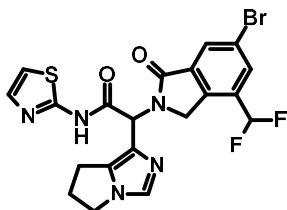
usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 2, paso 3 y Compuesto de referencia 1, paso 9 a partir de (2RS)-2-[6-bromo-4-(difluorometil)-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (Ejemplo 4, paso 4) y 1-etil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina (Ejemplo 2, paso 2).

Ejemplo 5

(2RS)-2-[4-(Difluorometil)-6-[2-[4-[[4-(hidroximetil)-1-piperidil]metil]fenil]etnil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida

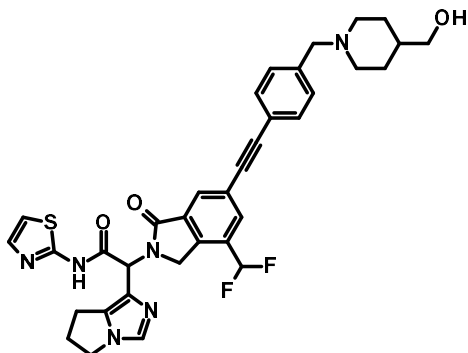


Paso 1: (2RS)-2-[6-Bromo-4-(difluorometil)-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo, EM: $m/e = 510,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Compuesto de referencia 1, paso 9 a partir de (2RS)-2-[6-bromo-4-(difluorometil)-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (Ejemplo 4, paso 4) y tiazol-2-amina.

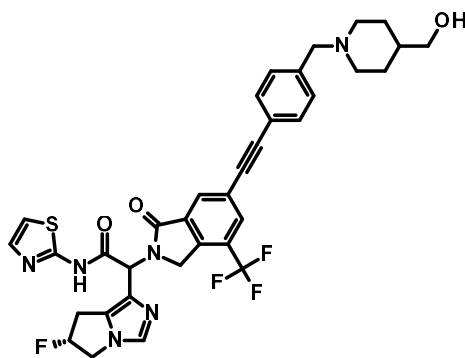
Paso 2: (2RS)-2-[4-(Difluorometil)-6-[2-[4-[[4-(hidroximetil)-1-piperidil]metil]fenil]etinil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



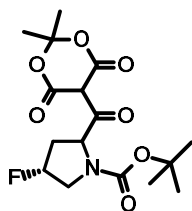
El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: m/e = 657,4 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Compuesto de referencia 1, paso 11 a partir de (2RS)-2-[6-bromo-4-(difluorometil)-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (Ejemplo 5, paso 1) y [1-[(4-etinilfenil)metil]-4-piperidil]metanol (Ejemplo 3, paso 1).

Ejemplo 6

(2RS)-2-[(6R)-6-Fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-[6-[2-[4-[[4-(hidroximetil)-1-piperidil]metil]fenil]etinil]-1-oxo-4-(trifluorometil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

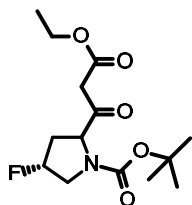


Paso 1: (2RS,4R)-2-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano-5-carbonil)-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



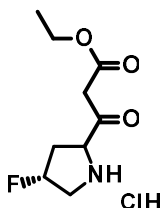
A una solución de ácido (2S,4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxílico (450,0 g, 1,93 mol, 1,00 eq.) y 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (278,0 g, 1,93 mol, 1,00 eq.) en diclorometano (3,00 l) se añadió DMAP (471,4 g, 3,86 mol, 2,00 eq.) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió DCC (398,0 g, 1,93 mol, 390,3 ml, 1,00 eq.) en varias porciones y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y luego el filtrado se lavó con HCl 1 M (2,00 l) y luego la capa orgánica se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (1,20 kg, 3,34 mol, rendimiento del 86,5 %) como un sólido amarillo usado directamente en el siguiente paso.

Paso 2: (2RS,4R)-2-(3-etoxi-3-oxo-propanoil)-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



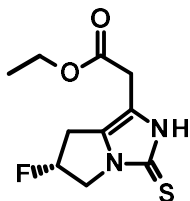
Una mezcla de (2RS,4R)-2-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano-5-carbonil)-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 6, paso 1) (650,0 g, 1,81 mol, 1,00 eq.) en EtOH (2,00 l) se agitó a 95 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el producto deseado como un aceite amarillo claro (1,00 kg, 3,30 mol, 91,1 % de rendimiento) que se usó en el siguiente paso directamente.

Paso 3: Clorhidrato de 3-[(2RS,4R)-4-fluoropirrolidin-2-il]-3-oxo-propanoato de etilo



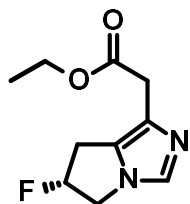
Una mezcla de (2RS, 4R)-2-(3-etoxi-3-oxo-propanoil)-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (320,0 g, 1,05 mol, 1,00 eq.) y HCl/EtOAc (4,00 M, 800,0 ml, 3,03 eq.) se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (603,0 g, 2,97 mol, 93,8 % de rendimiento) como un aceite rojo que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Paso 4: 2-[(6R)-6-fluoro-3-tioxo-2,5,6,7-tetrahidropirrol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo



A una solución de clorhidrato de 3-[(2RS,4R)-4-fluoropirrolidin-2-il]-3-oxo-propanoato de etilo (200,0 g, 834,5 mmol, 1,00 eq., HCl) en EtOH (1,20 l), se le añadió KSCN (89,20 g, 917,9 mmol, 89,2 ml, 1,10 eq.) y la mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar un sólido bruto. El sólido bruto se lavó con EtOAc (5,00 l) y H₂O (3,00 l) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto 5 (555,0 g, 2,27 mol, rendimiento del 90,7 %) como un sólido blanco.

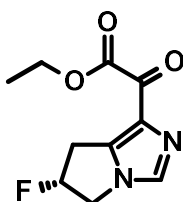
Paso 5: 2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo



Una mezcla de 2-[(6R)-6-fluoro-3-tioxo-2,5,6,7-tetrahidropirrol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (285,0 g, 1,17 mol, 1,00 eq) en AcOH (1,14 l) se añadió H₂O₂ (529,1 g, 4,67 mol,

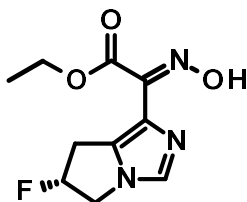
448,4 ml, 30 % de pureza, 4,00 eq.) se añadió por goteo a 0-25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (4,00 l) y luego se ajustó a pH = 9 mediante la adición de NaHCO₃ sólido a 0 °C. La mezcla se extrajo seis veces con DCM (1,00 l cada una). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaCl (3,00 l) y las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con solución saturada de Na₂S₂O₃ (2,00 L cada una). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (156,0 g, bruto) como un aceite marrón.

Paso 6: 2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-acetato de etilo



A una solución de 2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (42,3 g, 199,3 mmol, 1,00 eq.) en dioxano (450,0 ml), se añadió SeO₂ (44,2 g, 398,6 mmol, 43,3 ml, 2,00 eq.) y la mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante 2 horas. A la mezcla se le añadió gel de sílice y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó con cromatografía en gel de sílice EtOAc puro para proporcionar el producto deseado (54,0 g, 238,7 mmol, 59,8 % de rendimiento) como un aceite marrón negro.

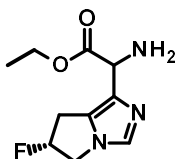
Paso 7: 2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-hidroxiimino-acetato de etilo



A una solución de 2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-acetato de etilo (18,6 g, 82,2 mmol, 1,00 eq.) En EtOH (90,0 ml) se añadió NaOAc (13,5 g, 164,5 mmol, 2,00 eq.) y NH₂OHHCl (6,30 g, 90,5 mmol, 1,10 eq.) La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 25°C y se filtró, luego se concentró para proporcionar un residuo que se diluyó con EtOAc:EtOH (20:1) (300,0 ml) y se lavó

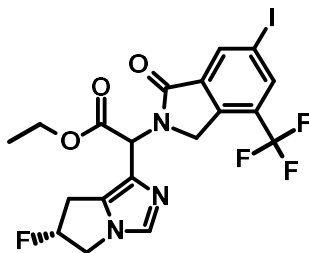
con agua (200,0 ml) y solución saturada de NaCl (200,0 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro para proporcionar el producto deseado (18,0 g, 74,6 mmol, 90,8 % de rendimiento) como un aceite marrón negro que se usó directamente sin purificación adicional.

Paso 8: (2RS)-2-amino-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo



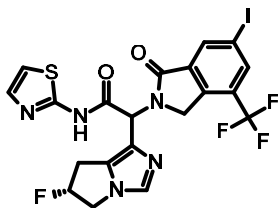
Una solución de 2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-hidroxiiminoacetato de etilo (18,0 g, 70,9 mmol, 1,00 eq.) y Pd/C (36,0 g, 10 % de pureza) en THF (90,0 ml) y EtOH (180,0 ml) se agitó a 50 °C durante 16 h bajo H₂ (15,0 Psi). La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado (11,0 g, 43,3 mmol, 61,1 % de rendimiento, 89,5 % de pureza) como un aceite verde.

Paso 9: (2RS)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol [1,2-c]imidazol-1-il]-2-[6-yodo-1-oxo-4-(trifluorometil) isoindolin-2-il]acetato de etilo



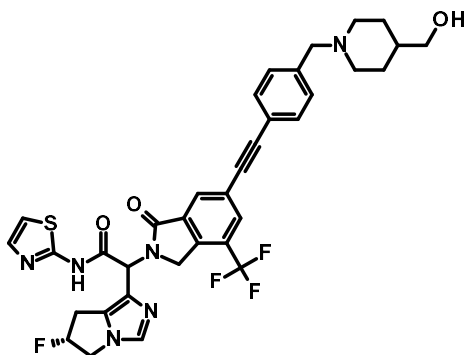
El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro, EM: m/e = 538,1 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el Compuesto de referencia 1, paso 8 a partir de (2RS)-2-amino-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (Ejemplo 6, paso 8) y 2-(bromometil)-5-yodo-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (Compuesto de referencia 1, paso 7).

Paso 10: (2RS)-2-[6-yodo-1-oxo-4-(trifluorometil) isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro, EM: $m/e = 592,1$ ($M+H^+$), utilizando una química similar a la descrita en el Compuesto de referencia 1, paso 9 a partir de (2RS)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-[6-yodo-1-oxo-4-(trifluorometil) isoindolin-2-il]acetato de etilo (Ejemplo 6, paso 9) y tiazol-2-amina.

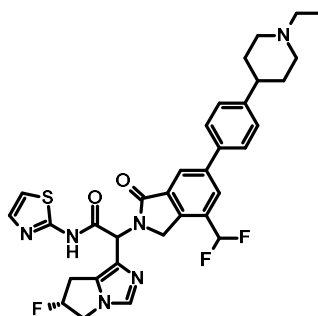
Paso 11: (2RS)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-[6-[2-[4-[(4-hidroxi)metil]-1-piperidil]metil]fenil]etinil]-1-oxo-4-(trifluorometil) isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



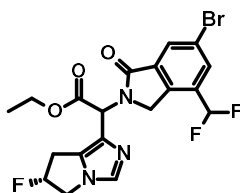
El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 693,4$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Compuesto de referencia 1, paso 11 a partir de (2RS)-2-[6-yodo-1-oxo-4-(trifluorometil) isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (Ejemplo 6, paso 10) y [1-[(4-etinilfenil)metil]-4-piperidil]metanol (Ejemplo 3, paso 1).

Ejemplo 7

(2RS)-2-[4-(Difluorometil)-6-[4-(1-etil-4-piperidil) fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

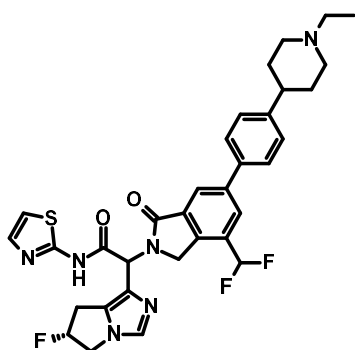


Paso 1: (2RS)-2-[6-bromo-4-(difluorometil)-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il] acetato de etilo



El compuesto del título se obtuvo como un sólido naranja, EM: $m/e = 473,9$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Compuesto de referencia 1, paso 8 a partir de (2RS)-2-amino-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il] acetato de etilo (Ejemplo 6, paso 8) y 5-bromo-2-(bromometil)-3-(difluorometil)benzoato de metilo (Ejemplo 4, paso 3).

Paso 2: (2RS)-2-[4-(Difluorometil)-6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

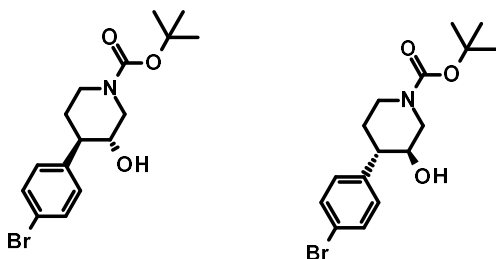


El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro, EM: m/e = 635,4 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 2, paso 3 y Compuesto de referencia 1, paso 9 a partir de (2RS)-2-[6-bromo-4-(difluorometil)-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (Ejemplo 7, paso 1) y 1-etil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina (Ejemplo 2, paso 2).

Ejemplo 8

(2RS)-2-[4-(Difluorometil)-6-[4-[(3R,4R)-1-etil-3-fluoro-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida y (2RS)-2-[4-(difluorometil)-6-[4-[(3S,4S)-1-etil-3-fluoro-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida

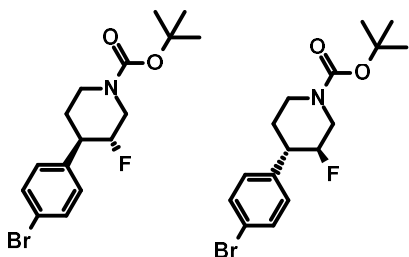
Paso 1: (3R, 4R)-4-(4-bromofenil)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y (3S,4S)-4-(4-bromofenil)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se disolvió 4-(4-bromofenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (CAS 273727-44-9) (1,060 g, 3,13 mmol) en 24 ml de THF y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota complejo de borano tetrahidrofurano, solución 1,0 M en THF (CAS 14044-65-6) (6,6 ml, 6,6 mmol, 2,11 equiv.) a 0 °C. Una vez completada la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió hidróxido de sodio (6 M en agua) (1,7 ml, 10,2 mmol, 3,25 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió peróxido de hidrógeno, solución al 35 % en peso en agua (977 mg, 0,88 ml, 10,1 mmol, 3,21 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el exceso de peróxido se inactivó mediante la adición de solución de Na₂S₂O₃ (10 % en agua). La mezcla se extrajo con acetato de etilo y solución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en isolate® hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un

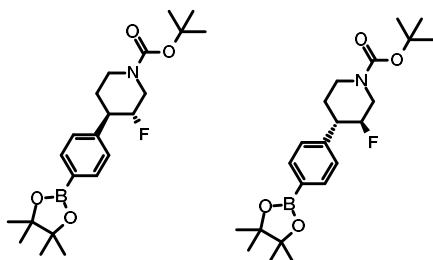
gradiente de acetato de etilo:heptano 0:100 a 30:70. Los productos deseados (894 mg, 76 % de rendimiento, pureza = 95 %) se obtuvieron como un sólido blanquecino, EM: m/e = 300,0/302,0 (M-tBu+H⁺).

Paso 2: (3R, 4R)-4-(4-bromofenil)-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y (3S,4S)-4-(4-bromofenil)-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



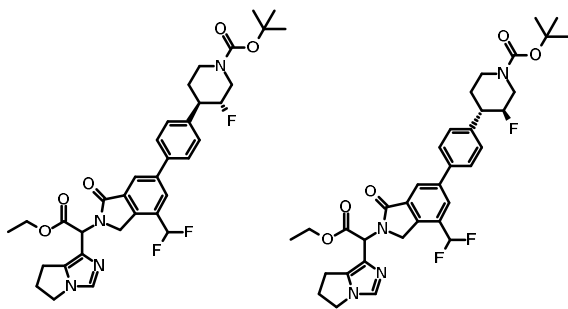
Una mezcla de (3R,4R)-4-(4-bromofenil)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y (3S, 4S)-4-(4-bromofenil)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 8, paso 1) (0,492 g, 1,31 mmol, Eq: 1; pureza = 95 %) se disolvió en 13 ml de diclorometano y se enfrió a -76 °C. Se añadió gota a gota trifluoruro de bis (2-metoxietil)aminosulfuro (CAS 202289-38-1) (312 mg, 0,26 ml, 1,41 mmol, 1,07 equiv.) A -76 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en isolate® hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano 0:100 a 20:80. Los productos deseados (300 mg, 61 % de rendimiento, pureza = 95 %) se obtuvieron como un aceite incoloro, EM: m/e = 302,0/304,0 (M-tBu+H⁺).

Paso 3: (3R,4R)-3-fluoro-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y (3S,4S)-3-fluoro-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



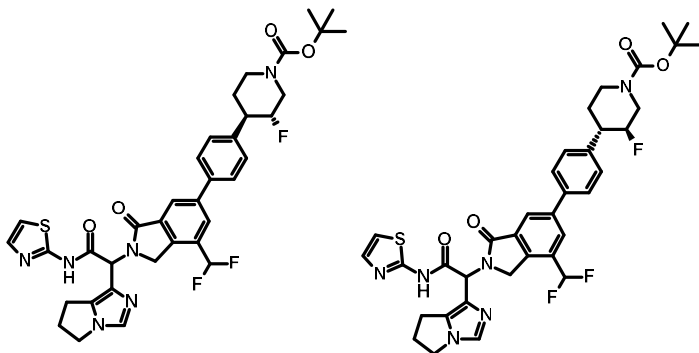
Los compuestos del título se obtuvieron como mezcla trans y como una espuma blanquecina, EM: m/e = 350,0 (M-tBu+H⁺), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 2, paso 2 a partir de (3R,4R)-4-(4-bromofenil)-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y (3S,4S)-4-(4-bromofenil)-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 8, paso 2).

Paso 4: (3R, 4R)-4-[4-[7-(difluorometil)-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y (3S,4S)-4-[4-[7-(difluorometil)-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-3-oxo-isoindolin-5-il] fenil]-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



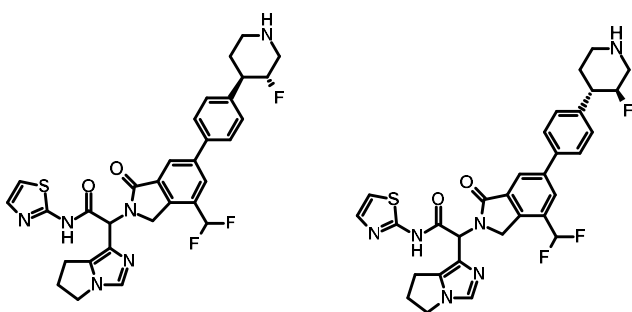
Los compuestos del título se obtuvieron como una mezcla y como una espuma marrón, EM: m/e = 653,4 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 2, paso 3 a partir de (2RS)-2-[6-bromo-4-(difluorometil)-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (Ejemplo 4, paso 4) y (3R, 4R)-3-fluoro-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y (3S,4S)-3-fluoro-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 8, paso 3).

Paso 5: (3R, 4R)-4-[4-[7-(difluorometil)-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y (3S,4S)-4-[4-[7-(difluorometil)-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino) etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



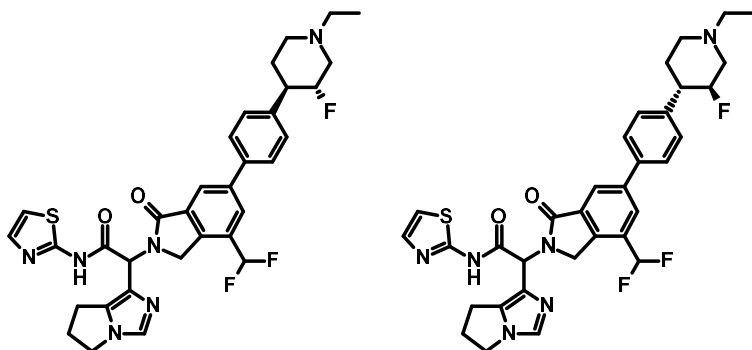
Los compuestos del título se obtuvieron como mezcla y como espuma marrón, EM: $m/e = 707,4$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Compuesto de referencia 1, paso 9 a partir de una mezcla de (3R, 4R)-4-[4-[7-(difluorometil)-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y (3S,4S)-4-[4-[7-(difluorometil)-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 8, paso 4) y tiazol-2-amina.

Paso 6: (2RS)-2-[4-(Difluorometil)-6-[4-[(3R, 4R)-3-fluoro-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida y (2RS)-2-[4-(difluorometil)-6-[4-[(3S,4S)-3-fluoro-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



Los compuestos del título se obtuvieron como mezcla y como un aceite marrón, EM: $m/e = 607,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 6, paso 3 a partir de una mezcla de (3R,4R)-4-[4-[7-(difluorometil)-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y (3S,4S)-4-[4-[7-(difluorometil)-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino) etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 8, paso 5).

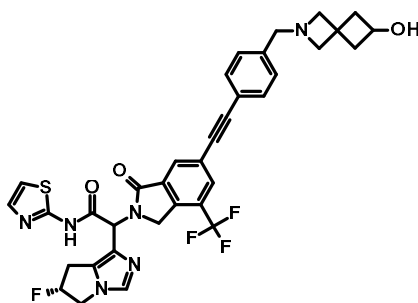
Paso 7: (2RS)-2-[4-(Difluorometil)-6-[4-[(3R, 4R)-1-etil-3-fluoro-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida y (2RS)-2-[4-(difluorometil)-6-[4-[(3S,4S)-1-etil-3-fluoro-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



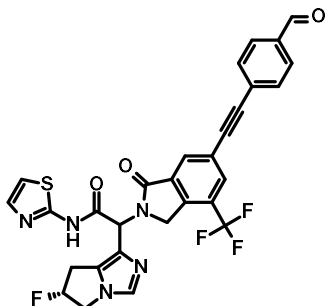
Los compuestos del título se obtuvieron como una mezcla y como una espuma blanquecina, EM: m/e = 635,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 2, paso 1 a partir de una mezcla de (2RS)-2-[4-(difluorometil)-6-[4-[(3R,4R)-3-fluoro-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida y (2RS)-2-[4-(difluorometil)-6-[4-[(3S,4S)-3-fluoro-4-piperidil] fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (Ejemplo 8, paso 6) y yoduro de etilo.

Ejemplo 9

(2RS)-2-[(6R)-6-Fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-[6-[2-[4-[(6-hidroxi-2-azaspiro[3.3] heptan-2-il)metil]fenil]etinil]-1-oxo-4-(trifluorometil) isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

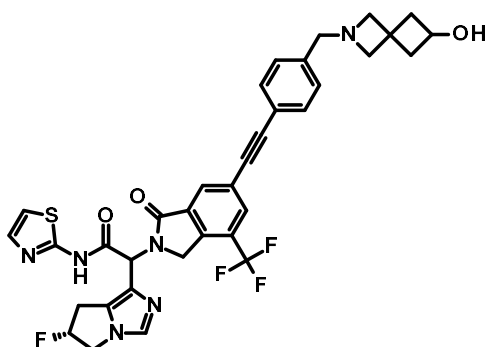


Paso 1: (2RS)-2-[(6R)-6-Fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-[6-[2-(4-formilfenil) etinil]-1-oxo-4-(trifluorometil) isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro, EM: $m/e = 594,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Compuesto de referencia 1, paso 11 a partir de (2RS)-2-[6-yodo-1-oxo-4-(trifluorometil) isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (Ejemplo 6, paso 10) y 4-etinilbenzaldehído.

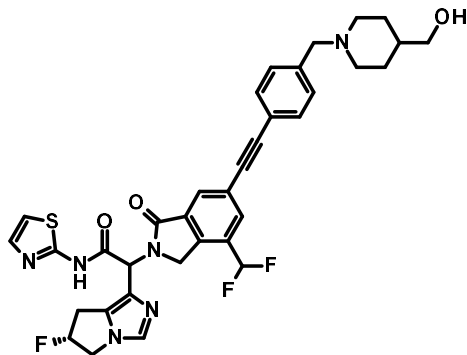
Paso 2: (2RS)-2-[(6R)-6-Fluoro-6,7-dihidro-5H-pirroló[1,2-c]imidazol-1-il]-2-[6-[2-[4-[(6-hidroxi-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)metil]fenil]etinil]-1-oxo-4-(trifluorometil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-ilo-acetamida



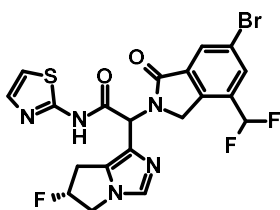
El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo, EM: $m/e = 691,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Compuesto de referencia 1, paso 10 a partir de (2RS)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-1-il]-2-[6-[2-(4-formilfenil)etinil]-1-oxo-4-(trifluorometil) isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (Ejemplo 9, paso 1) y clorhidrato de 2-azaspiro [3.3]heptan-6-ol.

Ejemplo 10

(2RS)-2-[4-(Difluorometil)-6-[2-[4-[[4-(hidroximetil)-1-piperidil]metil]fenil]etinil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirroló[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

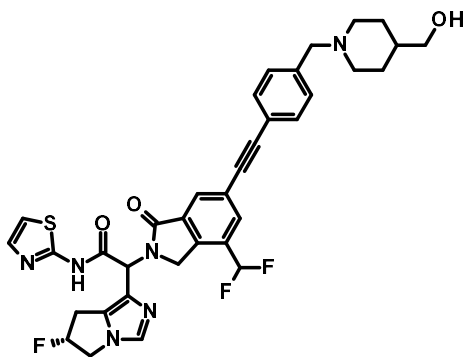


Paso 1: (2RS)-2-[6-Bromo-4-(difluorometil)-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro, EM: $m/e = 528,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Compuesto de referencia 1, paso 9 a partir de (2RS)-2-[6-bromo-4-(difluorometil)-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (Ejemplo 7, paso 1) y tiazol-2-amina.

Paso 2: (2RS)-2-[4-(Difluorometil)-6-[2-[4-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]metil]fenil]etnil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

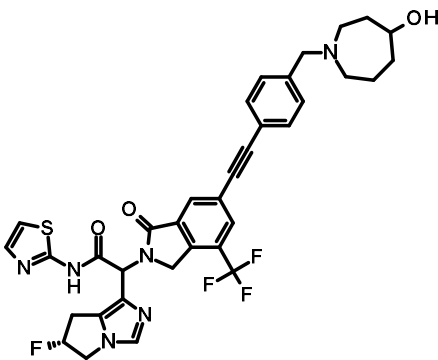


El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro, EM: $m/e = 675,4$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Compuesto de referencia 1, paso 11 a

partir de (2RS)-2-[6-bromo-4-(difluorometil)-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (Ejemplo 10, paso 1) y [1-[(4-etinilfenil)metil]-4-piperidil]metanol (Ejemplo 3, paso 1).

Ejemplo 11

(2RS)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirroló[1,2-c]imidazol-1-il]-2-[6-[2-[4-[(4RS)-4-hidroxi-azepan-1-il]metil]fenil]etinil]-1-oxo-4-(trifluorometil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: m/e = 693,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el Compuesto de referencia 1, paso 10 a partir de (2RS)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-1-il]-2-[6-[2-(4-formilfenil)etinil]-1-oxo-4-(trifluorometil) isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (Ejemplo 9, paso 1) y azepan-4-ol.