

COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE DELTA-5 DESATURASA Y MÉTODOS DE USO

REFERENCIA CRUZADA A LA SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 62/939,821, presentada el 25 de noviembre de 2019, que se incorpora por referencia en su totalidad.

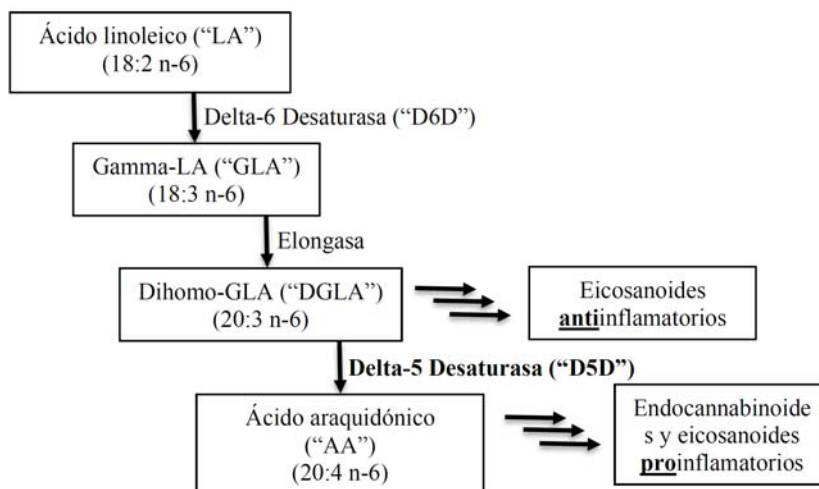
CAMPO

La presente divulgación proporciona compuestos útiles para la inhibición de Delta-5 Desaturasa ("D5D"). Esta divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, usos de los compuestos y composiciones para el tratamiento de, por ejemplo, un trastorno metabólico o cardiovascular. Además, la divulgación proporciona intermedios útiles en la síntesis de compuestos de Fórmula I.

ANTECEDENTES

Los ácidos grasos poliinsaturados ("PUFA", por sus siglas en inglés) ejercen funciones fisiológicas importantes en el cuerpo humano. Kroeger J y Schulze MB, 2012, página 4. Los PUFA sirven como fuentes de energía y componentes estructurales de membranas celulares. *Id.* Los PUFA también regulan genes y son precursores biosintéticos de otras biomoléculas relevantes desde un punto de vista fisiológico, tales como eicosanoides y endocannabinoides. *Id.* Di Marzo V y Matias I, 2005, página 585.

Los eicosanoides son moléculas de señalización que desempeñan múltiples funciones y regulan, entre otras cosas, la respuesta inflamatoria humana. Harizi H *et al.*, 2008. Los endocannabinoides N-araquidonoiletanolamina (anandamida) y 2-arachidonoilglicerol (2-AG) son ligandos endógenos para los receptores cannabinoides que se ha demostrado que desempeñan un papel en la ingesta de alimentos y el balance energético. Di Marzo V y Matias I, 2005, página 585.



Yashiro H et al., 2016, página 2/18. Obukowicz MG et al., 1998, página 158. Di Marzo V y Matias I, 2005, página 585.

En el esquema anterior se muestra la parte pertinente de la vía metabólica de un PUFA determinado, el ácido linoleico ("LA"), que conduce, entre otras cosas, a la formación de endocannabinoides y eicosanoides anti- y proinflamatorios.

Las enzimas desaturasas, que catalizan ciertas etapas en la conversión de LA en AA, son delta-6-desaturasa ("D6D;" codificada por el gen Fatty Acid Desaturase 2 ("FADS2")) y delta-5-desaturasa ("D5D;" codificada por el gen Fatty Acid Desaturase 1 ("FADS1")). Yashiro H et al., 2016, página 2/18. Inhibir de forma selectiva la actividad de D5D reduce la cantidad de AA generado, mientras que incrementa la cantidad de DGLA. Una intervención farmacológica de este tipo reduce la generación posterior de, por ejemplo, endocannabinoides y eicosanoides proinflamatorios, y conduce a la acumulación de eicosanoides antiinflamatorios, ambas cosas pueden mejorar en conjunto afecciones inflamatorias y pueden mejorar el balance energético. Yashiro H et al., 2016, página 3/18. Di Marzo V y Matias I, 2005, página 585. Esto es especialmente relevante en sujetos con una ingesta alta de LA, por ejemplo, los seres humanos expuestos a dietas de estilo occidental. Yashiro H et al., 2016, página 3/18.

El locus FADS1-3 se ha asociado con muchos rasgos metabólicos en estudios de asociación hologenómica humana que incluyen la glucosa en ayunas, los lípidos plasmáticos y el peso corporal. Fumagalli M et al., 2015. Willer CJ et al., 2013. Dupuis J et al., 2010. Un aumento o elevación de cada rasgo metabólico se asocia con el locus FADS1-3 también se asocia con un aumento en la actividad de D5D según se determina por las relaciones AA:DGLA. Fumagalli M et al., 2015. Merino DM et al., 2011.

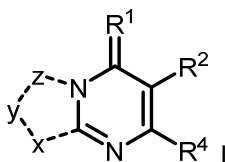
Además de la evidencia genética humana que corrobora un papel de FADS1/D5D en trastornos metabólicos, los ratones con inactivación génica ("KO") de FADS1 también presentan un fenotipo con protección frente a la obesidad inducida por la dieta que incluye un contenido bajo de grasa corporal, un control mejorado de la glucemia y unos niveles menores de lípidos circulantes. Powell DR et al., 2016, página 197. Además, los ratones KO para FADS1 son resistentes al desarrollo de placa de ateroma en las arterias. Id.

La actividad de las enzimas desaturasas se ha vinculado con diversidad de enfermedades, en particular enfermedades metabólicas y cardiovasculares, tales como obesidad, diabetes, esteatohepatitis no alcohólica ("NASH", por sus siglas en inglés), dislipidemia y arteriopatía coronaria. Tosi F et al., 2014; Kroeger J y Schulze MB, 2012; y Merino DM et al., 2010. Por consiguiente, la inhibición farmacológica de D5D es una diana de interés para el tratamiento de enfermedades metabólicas, cardiovasculares y de otros tipos. Powell DR et al., 2016, página 197.

A pesar de cierto avance en el área de los productos terapéuticos de molécula pequeña (por ejemplo, Miyahisa I et al., 2016; Yashiro H et al., 2016; y Baugh SD et al., 2015), sigue habiendo la necesidad de inhibidores de D5D, que pueden ser adecuados para su uso como agentes terapéuticos, en vista de la carga social continua significativa provocada por, por ejemplo, enfermedades metabólicas y cardiovasculares (por ejemplo, Haidar YM y Cosman BC, 2011; Mendis S et al., 2007; Chopra M et al., 2002; y Monteiro CA et al., 2004).

COMPENDIO

En primer lugar, en la presente se proporciona un compuesto de Fórmula I



o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto



o dicho tautómero, en el que el grupo  junto con el átomo de N y el átomo de C al que está unido forma un anillo de 5 miembros, en el que el anillo es aromático, insaturado, parcialmente saturado o saturado;

x, y, y z se seleccionan independientemente de CR, CRR', N, NR'', O, S(O)_n, C=O, C=S y C=NH;

cada R y R' se seleccionan independientemente de H, halógeno, -OH, -CN, -CO(alquilo C₁₋₄), -S(O)_n(alquilo C₁₋₄), -COOH, -COO(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CO(dialquilamino C₁₋₄), -NH₂, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄, -NH(CO-alquilo C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)C(=O)F, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_m(cicloalquilo C₃₋₅), -CH₂(heterocicloalquilo C₃₋₅), deutoalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, heterocicloalquilo C₃₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxilo C₁₋₄, deutoalcoxilo C₁₋₄, fenilo, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros;

en el que el grupo alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 F u opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de -OH, -CN, alcoxilo C₁₋₄, -NH₂, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄ y -S(O)_n(alquilo C₁₋₄);

en el que el grupo alcoxilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 halógenos independientemente seleccionados u opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de -OH, -CN, alcoxilo C₁₋₄, -NH₂, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄ y -S(O)_n(alquilo C₁₋₄);

en el que los grupos -CH₂(cicloalquilo C₃₋₅), heterocicloalquilo C₃₋₄, fenilo, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros están opcionalmente sustituidos

con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -OH, -CN, alcoxilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, -NH₂, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄ y -S(O)_n(alquilo C₁₋₄); y

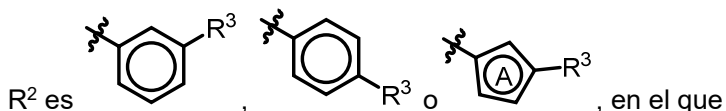
en el que R de un primer grupo CR o CRR' y R de un segundo grupo CR o CRR', si está presente, junto con los átomos a los que están unidos, forman un carbociclo C₃₋₅;

cada R" se selecciona independientemente de H, -OH, -CO(alquilo C₁₋₄), -S(O)_n(alquilo C₁₋₄), -COO(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CO(dialquilamino C₁₋₄), alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_m(cicloalquilo C₃₋₅), -CH₂(heterocicloalquilo C₃₋₅), deuteroalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, heterocicloalquilo C₃₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, fenilo, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros;

en el que el grupo alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 F u opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de -OH, -CN, alcoxilo C₁₋₄, -NH₂, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄ y -S(O)_n(alquilo C₁₋₄); y

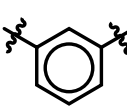
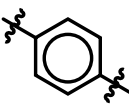
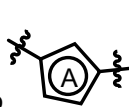
en el que los grupos -(CH₂)_m(cicloalquilo C₃₋₅), heterocicloalquilo C₃₋₄, fenilo, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros están opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -OH, -CN, alcoxilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, -NH₂, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄ y -S(O)_n(alquilo C₁₋₄);

R¹ es O, S o NH;



el anillo A es un heteroarilo de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de N, S y O y opcionalmente uno o dos átomos de N adicionales siendo los átomos de anillo restantes del heteroarilo de 5 miembros carbono, en el que

- i) el anillo A está unido por medio de un átomo de C al núcleo bicíclico y R³ está unido por medio de un átomo de N; o
- ii) el anillo A está unido por medio de un átomo de N al núcleo bicíclico y R³ está unido por medio de un átomo de C; o
- iii) el anillo A está unido por medio de un átomo de C al núcleo bicíclico y R³ está unido por medio de un átomo de C;

y en el que la porción ,  o  de R² está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados R³;

R³ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, alcoxilo C₂₋₆, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, -S(O)_n(alquilo C₁₋₆), -CH₂(cicloalquilo C₃₋₅), -OCH₂(cicloalquilo C₃₋₅), -NHCH₂(cicloalquilo

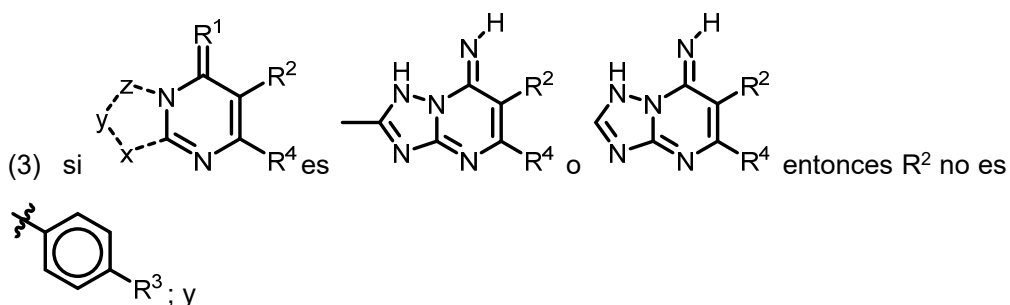
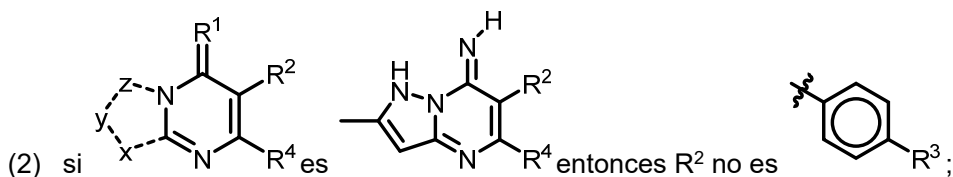
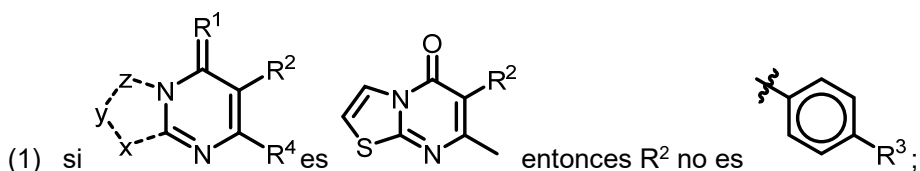
C₃₋₅), -S(O)_nCH₂(cicloalquilo C₃₋₅), -CH₂(heterocicloalquilo C₃₋₅) o fenilo; en el que los grupos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, alcoxilo C₂₋₆, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, -S(O)_n(alquilo C₁₋₆), -CH₂(cicloalquilo C₃₋₅), -OCH₂(cicloalquilo C₃₋₅), -NHCH₂(cicloalquilo C₃₋₅) y -S(O)_nCH₂(cicloalquilo C₃₋₅) están opcionalmente sustituidos con 1-9 átomos de halógeno y están opcionalmente sustituidos con -CN y en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ y haloalcoxilo C₁₋₄;

R³ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ o haloalcoxilo C₁₋₄;

R⁴ es alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, haloalcoxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅ o ciclohaloalquilo C₃₋₅;

n es 0, 1 o 2; y

m es 1 o 2; siempre que



(4) si cualquiera de R, R' o R'' es fenilo entonces R³ no es un alquilo C₁₋₆ no sustituido y R³ no es alcoxilo C₁₋₂.

En segundo lugar, en la presente se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En tercer lugar, en la presente se proporciona un compuesto de Fórmula I, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho

tautómero, o la composición farmacéutica tal como se ha descrito anteriormente en la presente para su uso en la reducción del peso corporal de un sujeto o

para su uso en la reducción del índice de masa corporal de un sujeto.

En cuarto lugar, en la presente se proporciona un compuesto de Fórmula I, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, o la composición farmacéutica tal como se ha descrito anteriormente en la presente para su uso en el tratamiento de un trastorno metabólico o para su uso en el tratamiento de un trastorno cardiovascular.

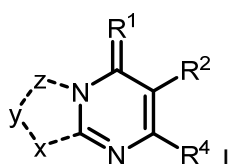
En quinto lugar, en la presente se proporciona un compuesto de Fórmula I, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, o la composición farmacéutica tal como se ha descrito anteriormente en la presente para su uso en el tratamiento de un trastorno metabólico o para su uso en el tratamiento de la diabetes, obesidad, dislipidemia o esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

A continuación se hará referencia en detalle a realizaciones de la presente divulgación. Aunque se describirán ciertas realizaciones de la presente divulgación, se sobreentenderá que no se pretende limitar las realizaciones de la presente divulgación a las realizaciones descritas. Por el contrario, se pretende que la referencia a realizaciones de la presente divulgación abarque alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan estar incluidos dentro de la naturaleza y alcance de las realizaciones de la presente divulgación como se define en las reivindicaciones adjuntas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En el presente documento se proporciona, como realización 1, un compuesto de fórmula

I



o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto

o dicho tautómero, en el que el grupo  junto con el átomo de N y el átomo de C al que está unido forma un anillo de 5 miembros, en el que el anillo es aromático, insaturado, parcialmente saturado o saturado;

x, y, y z se seleccionan independientemente de CR, CRR', N, NR'', O, S(O)_n, C=O, C=S y C=NH;

cada R y R' se seleccionan independientemente de H, halógeno, -OH, -CN, -CO(alquilo C₁₋₄), -S(O)_n(alquilo C₁₋₄), -COOH, -COO(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CO(dialquilamino C₁₋₄), -NH₂, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄, -NH(CO-alquilo C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)C(=O)F, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_m(cicloalquilo C₃₋₅), -CH₂(heterocicloalquilo C₃₋₅), deuteroalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, heterocicloalquilo C₃₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxilo C₁₋₄, deuteroalcoxilo C₁₋₄, fenilo, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros;

en el que el grupo alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 F u opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de -OH, -CN, alcoxilo C₁₋₄, -NH₂, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄ y -S(O)_n(alquilo C₁₋₄);

en el que el grupo alcoxilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 halógenos independientemente seleccionados u opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de -OH, -CN, alcoxilo C₁₋₄, -NH₂, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄ y -S(O)_n(alquilo C₁₋₄);

en el que los grupos -CH₂(cicloalquilo C₃₋₅), heterocicloalquilo C₃₋₄, fenilo, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros están opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -OH, -CN, alcoxilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, -NH₂, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄ y -S(O)_n(alquilo C₁₋₄); y

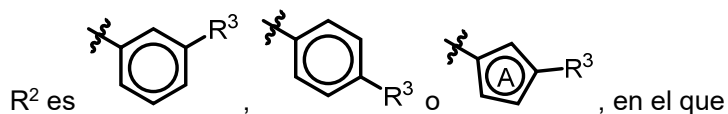
en el que R de un primer grupo CR o CRR' y R de un segundo grupo CR o CRR', si está presente, junto con los átomos a los que están unidos, forman un carbociclo C₃₋₅;

cada R" se selecciona independientemente de H, -OH, -CO(alquilo C₁₋₄), -S(O)_n(alquilo C₁₋₄), -COO(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CO(dialquilamino C₁₋₄), alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_m(cicloalquilo C₃₋₅), -CH₂(heterocicloalquilo C₃₋₅), deuteroalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, heterocicloalquilo C₃₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, fenilo, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros;

en el que el grupo alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 F u opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de -OH, -CN, alcoxilo C₁₋₄, -NH₂, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄ y -S(O)_n(alquilo C₁₋₄); y

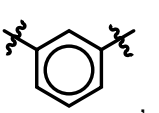
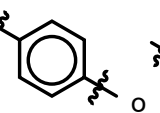
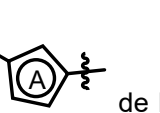
en el que los grupos -(CH₂)_m(cicloalquilo C₃₋₅), heterocicloalquilo C₃₋₄, fenilo, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros están opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -OH, -CN, alcoxilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, -NH₂, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄ y -S(O)_n(alquilo C₁₋₄);

R¹ es O, S o NH;



el anillo A es un heteroarilo de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de N, S y O y opcionalmente uno o dos átomos de N adicionales siendo los átomos de anillo restantes del heteroarilo de 5 miembros carbono, en el que

- i) el anillo A está unido por medio de un átomo de C al núcleo bicíclico y R^3 está unido por medio de un átomo de N; o
- ii) el anillo A está unido por medio de un átomo de N al núcleo bicíclico y R^3 está unido por medio de un átomo de C; o
- iii) el anillo A está unido por medio de un átomo de C al núcleo bicíclico y R^3 está unido por medio de un átomo de C;

y en el que la porción ,  o  de R^2 está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados R^3 ;

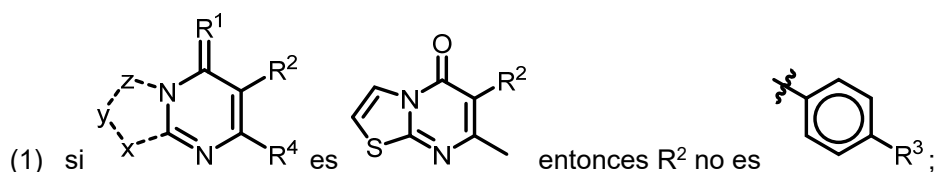
R^3 es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, alcoxilo C₂₋₆, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, -S(O)_n(alquilo C₁₋₆), -CH₂(cicloalquilo C₃₋₅), -OCH₂(cicloalquilo C₃₋₅), -NHCH₂(cicloalquilo C₃₋₅), -S(O)_nCH₂(cicloalquilo C₃₋₅), -CH₂(heterocicloalquilo C₃₋₅) o fenilo; en el que los grupos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, alcoxilo C₂₋₆, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, -S(O)_n(alquilo C₁₋₆), -CH₂(cicloalquilo C₃₋₅), -OCH₂(cicloalquilo C₃₋₅), -NHCH₂(cicloalquilo C₃₋₅) y -S(O)_nCH₂(cicloalquilo C₃₋₅) están opcionalmente sustituidos con 1-9 átomos de halógeno y están opcionalmente sustituidos con -CN y en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ y haloalcoxilo C₁₋₄;

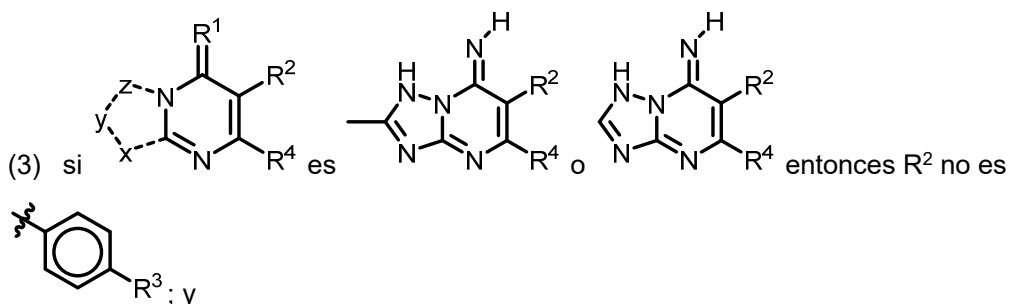
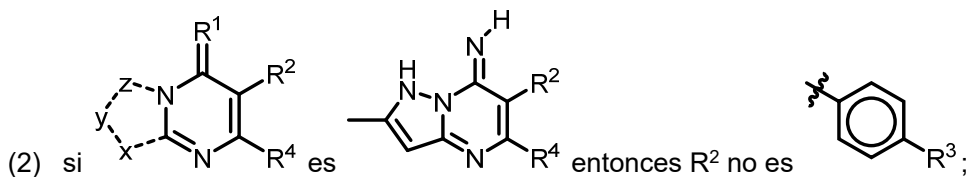
R^3 es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ o haloalcoxilo C₁₋₄;

R^4 es alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, haloalcoxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅ o ciclohaloalquilo C₃₋₅;

n es 0, 1 o 2; y

m es 1 o 2; siempre que





(4) si cualquiera de R, R' o R'' es fenilo entonces R³ no es un alquilo C₁₋₆no sustituido y R³ no es alcoxilo C₁₋₂.

En la presente se proporciona como Realización 2 el compuesto según la Realización 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que el compuesto no es

1,3,3-trimetil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,2H,3H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona;

2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1-(pirimidin-5-il)-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona; o

2-[(metilamino)metil]-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona.

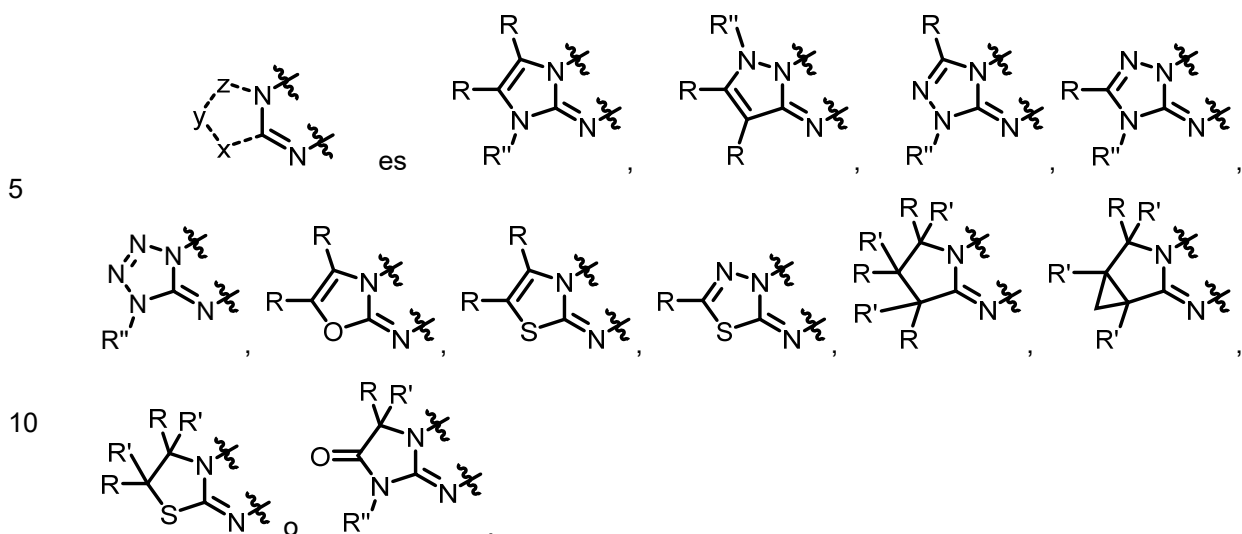
En la presente se proporciona como Realización 3 el compuesto según la Realización 1 o la Realización 2, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

x, y, y z se seleccionan independientemente de CR, N, y NR''.

En la presente se proporciona como Realización 4 el compuesto según la Realización 1 o la Realización 2, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

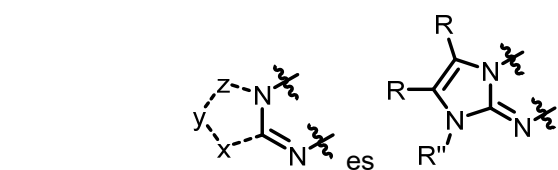
x, y y z se seleccionan independientemente de CR, N y S.

En la presente se proporciona como Realización 5 el compuesto según la Realización 1 o la Realización 2, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

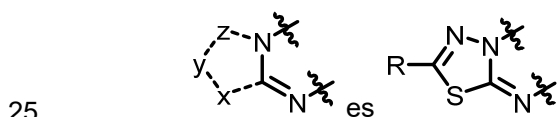


En la presente se proporciona como Realización 6 el compuesto según la Realización 1 o la Realización 2, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

15



En la presente se proporciona como Realización 7 el compuesto según la Realización 1 o la Realización 2, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que



En la presente se proporciona como Realización 8 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-7, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

30

cada R y R', si están presentes, se seleccionan independientemente de H, halógeno, -COO(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_m(cicloalquilo C₃₋₅), -CH₂(heterocicloalquilo C₃₋₅), deuteroalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, heterocicloalquilo C₃₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxilo C₁₋₄, fenilo, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros;

en el que el grupo alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 F u opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de -OH, -CN, alcoxilo C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄ y dialquilamino C₁₋₄; y

35

en el que los grupos $-(CH_2)_m$ (cicloalquilo C₃₋₅), heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros están opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -OH y alquilo C₁₋₄.

5 En la presente se proporciona como Realización 9 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-7, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

cada R y R', si están presentes, se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C₁₋₄, deuteroalquilo C₁₋₄ y alcoxilo C₁₋₄; en el que el grupo alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de -OH y -CN.

10 En la presente se proporciona como Realización 10 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-7, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

cada R y R', si están presentes, se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₄.

15 En la presente se proporciona como Realización 11 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-7, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

20 cada R y R', si están presentes, se seleccionan independientemente de H, F, Cl, -COOMe, metilo, etilo, isopropilo, fluorometilo, trifluorometilo, -CH₂OH, 2-hidroxietilo, 2-hidroximetilpropilo, -CH₂CN, 2-hidroxipropilo, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, metilaminometilo, dimetilaminometilo, 2-(dimetilamino)etilo, ciclopropilmetilo, (2,2-difluorociclopropil)metilo, (3,3-difluorociclobutil)metilo, (1-hidroxiciclopropil)etilo, -CD₃, ciclopropilo, (oxetan-3-il)metilo, oxetan-3-ilo, prop-2-in-1-ilo, metoxilo, fenilo, pirazolilo, 1-metil-pirazol-4-ilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, 6-metilpiridin-2-ilo y 6-cloropiridin-2-ilo.

25 En la presente se proporciona como Realización 12 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-7, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

30 cada R y R', si están presentes, se seleccionan independientemente de H, Cl, metilo, -CH₂OH, 2-hidroxietilo, -CH₂CN, -CD₃ y metoxilo.

En la presente se proporciona como Realización 13 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-7, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

35 cada R y R', si están presentes, se seleccionan independientemente de H y metilo.

En la presente se proporciona como Realización 14 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-13, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

5 cada R", si están presentes, se selecciona independientemente de H, -COO(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_m(cicloalquilo C₃₋₅), -CH₂(heterocicloalquilo C₃₋₅), deuteroalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, heterocicloalquilo C₃₋₄, alquinilo C₂₋₄, fenilo, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros;

10 en el que el grupo alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 F u opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de -OH, -CN, alcoxilo C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄ y dialquilamino C₁₋₄; y

en el que los grupos -(CH₂)_m(cicloalquilo C₃₋₅), heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros están opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -OH y alquilo C₁₋₄.

15 En la presente se proporciona como Realización 15 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-13, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

20 cada R", si están presentes, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄ y deuteroalquilo C₁₋₄; en el que el grupo alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de -OH y -CN.

En la presente se proporciona como Realización 16 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-13, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

cada R", si está presente, se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄.

25 En la presente se proporciona como Realización 17 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-13, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

30 cada R", si está presente, se selecciona independientemente de H, -COOMe, metilo, etilo, isopropilo, fluorometilo, trifluorometilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, -CH₂CN, 2-hidroxipropilo, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, dimetilaminometilo, 2-(dimetilamino)etilo, ciclopropilmetilo, (2,2-difluorociclopropil)metilo, (3,3-difluorociclobutil)metilo, (1-hidroxiciclopropil)etilo, -CD₃, ciclopropilo, (oxetan-3-il)metilo, oxetan-3-ilo, prop-2-in-1-ilo, fenilo, pirazolilo, 1-metil-pirazol-4-ilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, 6-metilpiridin-2-ilo y 6-cloropiridin-2-ilo.

35 En la presente se proporciona como Realización 18 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-13, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

cada R", si está presente, se selecciona independientemente de H, metilo, 2-hidroxietilo, -CH₂CN y -CD₃.

En la presente se proporciona como Realización 19 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-13, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

cada R", si está presente, se selecciona independientemente de H y metilo.

En la presente se proporciona como Realización 20 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-19, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

R de un primer grupo CR o CRR' y R de un segundo grupo CR o CRR', si está presente, junto con los átomos a los que están unidos, forman un ciclopropilo.

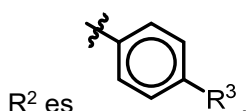
En la presente se proporciona como Realización 21 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-20, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

R¹ es O o S.

En la presente se proporciona como Realización 22 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-20, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

R¹ es O.

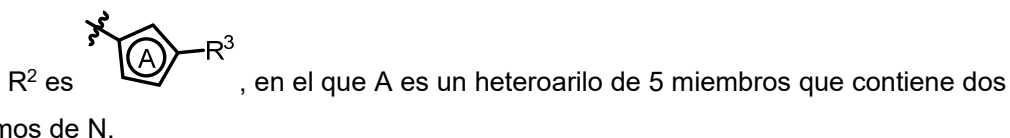
En la presente se proporciona como Realización 23 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-22, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que



En la presente se proporciona como Realización 24 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-22, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que



En la presente se proporciona como Realización 25 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-22, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

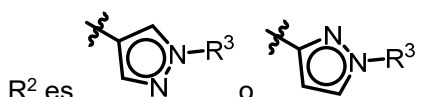


En la presente se proporciona como Realización 26 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-22, 24 y 25, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que A está unido por medio de un átomo de C al núcleo bicíclico y R³ está unido por medio de un átomo de N.

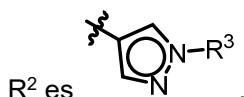
En la presente se proporciona como Realización 27 el compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-22, 24 y 25, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que A está unido por medio de un átomo de N al núcleo bicíclico y R³ está unido por medio de un átomo de C.

En la presente se proporciona como Realización 28 el compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-22, 24 y 25, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que A está unido por medio de un átomo de C al núcleo bicíclico y R³ está unido por medio de un átomo de C.

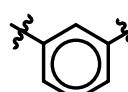
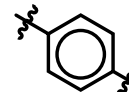
En la presente se proporciona como Realización 29 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-22, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

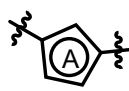


En la presente se proporciona como Realización 30 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-22, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

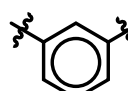
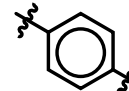


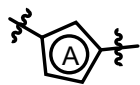
En la presente se proporciona como Realización 31 el compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-30, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable

de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que la porción ,  o

 de R² no está opcionalmente sustituida además con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados R³.

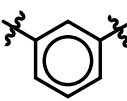
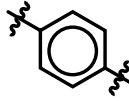
En la presente se proporciona como Realización 32 el compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-30, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable

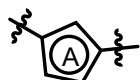
de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que la porción ,  o



de R^2 está sustituida con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados R^3 .

5 En la presente se proporciona como Realización 33 el compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-30, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable

de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que la porción ,  o

10  de R^2 está sustituida con un sustituyente R^3 .

En la presente se proporciona como Realización 34 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-33, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

15 R^3 es alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{2-6} , $-CH_2$ (cicloalquilo C_{3-5}), $-OCH_2$ (cicloalquilo C_{3-5}), $-CH_2$ (heterocicloalquilo C_{3-5}) o fenilo; en el que los grupos alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{2-6} , $-CH_2$ (cicloalquilo C_{3-5}) y $-OCH_2$ (cicloalquilo C_{3-5}) están opcionalmente sustituidos con 1-9 átomos de halógeno y están opcionalmente sustituidos con $-CN$ y en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente halógeno.

20 En la presente se proporciona como Realización 35 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-33, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

25 R^3 es alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{2-6} , $-CH_2$ (cicloalquilo C_{3-5}) o $-CH_2$ (heterocicloalquilo C_{3-5}); en el que los grupos alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{2-6} y $-CH_2$ (cicloalquilo C_{3-5}) están opcionalmente sustituidos con 1-9 átomos de halógeno.

En la presente se proporciona como Realización 36 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-33, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

30 R^3 es alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{2-6} , $-CH_2$ (cicloalquilo C_{3-5}) o $-CH_2$ (heterocicloalquilo C_{3-5}); en el que los grupos alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{2-6} y $-CH_2$ (cicloalquilo C_{3-5}) están sustituidos con 2-5 átomos de halógeno.

En la presente se proporciona como Realización 37 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-33, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

35 R^3 es 2,2,2-trifluoroetilo, propilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, $-OCH_2CN$, $-OC(CH_3)_2CN$, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, $-OCH(CN)CH_3$, 2-fluoroetoxilo, 2,2-difluoroetoxilo, 2,2,2-

trifluoroetoxilo, 2,2-difluoropropoxilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropoxilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxilo, ciclopropilmetilo, (2,2-difluorociclopropil)metilo, (3,3-difluorociclobutil)metilo, ciclopropilmetoxilo, (2,2-difluorociclopropil)metoxilo, (oxetan-3-il)metilo, fenilo, 3-fluorofenilo o 4-fluorofenilo.

5

En la presente se proporciona como Realización 38 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-33, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

R^3 es 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo o (2,2-difluorociclopropil)metilo.

10

En la presente se proporciona como Realización 39 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-30 y 32-38, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

$R^{3'}$ es independientemente halógeno o alquilo C_{1-4} .

15

En la presente se proporciona como Realización 40 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-30 y 32-38, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

$R^{3'}$ es independientemente F o metilo.

En la presente se proporciona como Realización 41 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-40, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

20

R^4 es alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-5} .

En la presente se proporciona como Realización 42 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-40, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

25

R^4 es haloalquilo C_{1-4} .

En la presente se proporciona como Realización 43 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-40, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

30

R^4 es metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo o ciclopropilo.

En la presente se proporciona como Realización 44 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-40, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

35

R^4 es trifluorometilo.

En la presente se proporciona como Realización 45 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-44, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

n es 0.

5

En la presente se proporciona como Realización 46 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-44, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

n es 1.

10

En la presente se proporciona como Realización 47 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-44, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

n es 2.

15

En la presente se proporciona como Realización 48 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-47, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

m es 1.

20

En la presente se proporciona como Realización 49 el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-47, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que

m es 2.

En la presente se proporciona como Realización 50 el compuesto según la Realización 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que el compuesto es

25

6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

30

1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,2H,3H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona;

2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

3-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

35

6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-3,7-bis(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

2-fluoro-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

5

2-cloro-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

2-(metoximetil)-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

10

2-ciclopropil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

2-ciclopropil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

2,3-dimetil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5-(trifluorometil)-3H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona;

15

2,3-dimetil-5-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-3H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona;

7-etil-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

20

1,2-dimetil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5-(trifluorometil)-1H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona;

1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5-(trifluorometil)-1H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona;

1,3-dimetil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5-(trifluorometil)-1H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona;

25

3-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(trifluorometil)-4H,6H,7H,8H-pirrololo[1,2-a]pirimidin-4-ona;

2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

30

2-(trifluorometil)-3-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-4H,6H,7H,8H-pirrololo[1,2-a]pirimidin-4-ona;

6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-2H,3H,5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-{1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il}-2-metil-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

35

2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-2H,3H,5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

8-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-9-(trifluorometil)-6,10-diazatriciclo[4.4.0.0^{2,4}]deca-1(10),8-dien-7-ona;

6-{1-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-1H-pirazol-4-il}-2-metil-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

5

1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-ona;

3-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5-(trifluorometil)-3H,7H-[1,2,3,4]tetrazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona;

10

2-metil-6-{1-[(oxetan-3-il)metil]-1H-pirazol-4-il}-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-3-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

15

2-(hidroximetil)-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

2-(hidroximetil)-6-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

2-cloro-6-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

20

6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1-(propan-2-il)-7-(trifluorometil)-1H,2H,3H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona;

1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

25

3-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5-(trifluorometil)-3H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona;

2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3]oxazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

2-metil-6-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

30

7-etoxi-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

2-(metoximetil)-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

35

2-metoxi-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

3-cloro-1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

2-(hidroximetil)-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

2-(hidroximetil)-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,2H,3H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona;

2-cloro-1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

2-cloro-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

2-ciclopropil-1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

2-cloro-1-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

1,2-dimetil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

1,2-dimetil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

1,2-dimetil-6-[4-(2,2,2-trifluoroetossi)fenil]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

2-(metoximetil)-1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

1-etil-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

1-(2-metoxietil)-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1-(propan-2-il)-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

6-{1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il}-1,2-dimetil-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

6-{1-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-1H-pirazol-4-il}-1,2-dimetil-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

6-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1,2-dimetil-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

1-(ciclopropilmetil)-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

2-(metoximetil)-1-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

5

1-(2-hidroxipropil)-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

1,2-dimetil-6-{1-[(oxetan-3-il)metil]-1H-pirazol-4-il}-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

10

1-(ciclopropilmetil)-2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

1-[2-(dimetilamino)etil]-2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

1-(ciclopropilmetil)-2-metil-6-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

15

1-[2-(dimetilamino)etil]-2-metil-6-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

1,2-dimetil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-3-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

20

2-metoxi-1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

2-metoxi-1-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

25

2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

2-metil-6-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

30

6-{1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il}-2-metil-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

1-(²H₃)metil-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

1-(²H₃)metil-2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

35

1-(2-hidroxietil)-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

2-metil-5-oxo-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-1-carboxilato de metilo;

1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

1-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

1-[2-(dimetilamino)etil]-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1-(prop-2-in-1-il)-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

2-{2-metil-5-oxo-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-1-il}acetonitrilo;

2-[2-metil-5-oxo-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-1-il]acetonitrilo;

1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

1-[2-(1-hidroxiciclopropil)etil]-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

2-metil-1-[(oxetan-3-il)metil]-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

2-metil-1-(oxetan-3-il)-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

1,2-dimetil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1-(piridin-2-il)-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

2-metil-1-(piridin-2-il)-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1-(pirazin-2-il)-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

2-metil-1-(6-metilpiridin-2-il)-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

2-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1-(piridin-3-il)-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1-fenil-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

5

1-(6-cloropiridin-2-il)-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1-(piridin-4-il)-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

10

2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1-(1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

2-(fluorometil)-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

2-[(dimetilamino)metil]-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

15

6-(1-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil)-1H-pirazol-4-il)-2-metil-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(1-[(1S)-2,2-difluorociclopropil]metil)-1H-pirazol-4-il)-2-metil-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

20

6-(1-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil)-1H-pirazol-4-il)-1,2-dimetil-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(1-[(1S)-2,2-difluorociclopropil]metil)-1H-pirazol-4-il)-1,2-dimetil-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;

25

6-(1-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil)-1H-pirazol-4-il)-2-metil-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(1-[(1S)-2,2-difluorociclopropil]metil)-1H-pirazol-4-il)-2-metil-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

(2R)-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-2H,3H,5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

30

(2S)-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-2H,3H,5H,6H,7H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

1-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil)-2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona; o

1-[(1S)-2,2-difluorociclopropil]metil)-2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona.

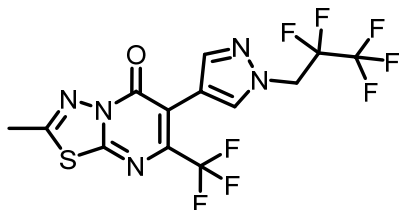
35

En la presente se proporciona como Realización 51 el compuesto según la Realización 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que el compuesto es

- 5 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 2-metoxi-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 2-(hidroximetil)-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
- 10 2-cloro-1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;
- 1,2-dimetil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;
- 15 1,2-dimetil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;
- 1,2-dimetil-6-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;
- 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;
- 20 2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;
- 2-metil-6-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;
- 25 1-(²H₃)metil-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;
- 1-(2-hidroxietil)-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona;
- 2-{2-metil-5-oxo-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-1-il}acetonitrilo;
- 30 2-[2-metil-5-oxo-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-1-il]acetonitrilo;
- 6-(1-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil)-1H-pirazol-4-il)-2-metil-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona; o
- 35 6-(1-[(1S)-2,2-difluorociclopropil]metil)-1H-pirazol-4-il)-2-metil-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona.

En la presente se proporciona como Realización 52 el compuesto según la Realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es

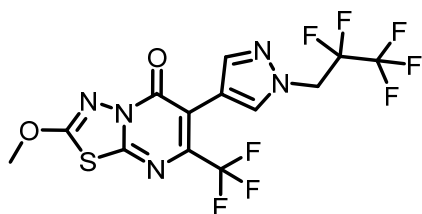
5



10

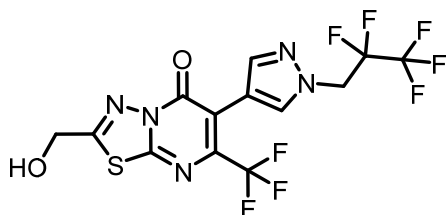
En la presente se proporciona como Realización 53 el compuesto según la Realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es

15



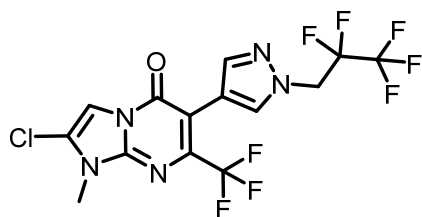
20

En la presente se proporciona como Realización 54 el compuesto según la Realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es



25

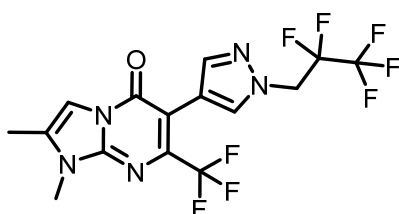
En la presente se proporciona como Realización 55 el compuesto según la Realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es



30

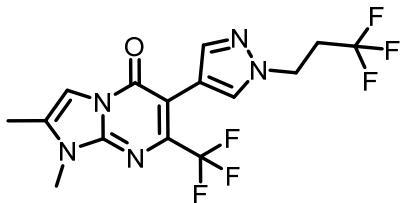
En la presente se proporciona como Realización 56 el compuesto según la Realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es

35



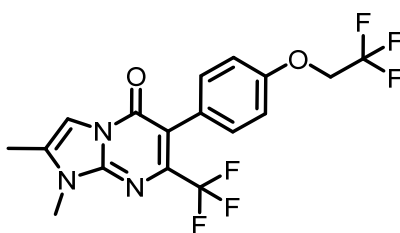
En la presente se proporciona como Realización 57 el compuesto según la Realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es

5



En la presente se proporciona como Realización 58 el compuesto según la Realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es

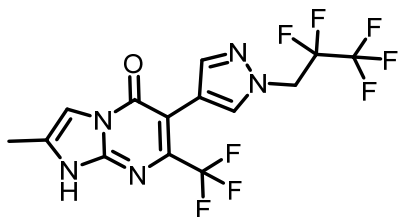
10



15

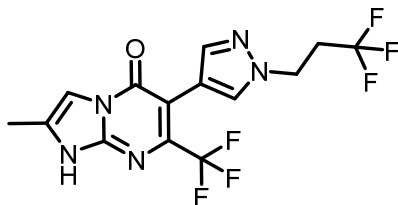
En la presente se proporciona como Realización 59 el compuesto según la Realización 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que el compuesto es

20



En la presente se proporciona como Realización 60 el compuesto según la Realización 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que el compuesto es

25

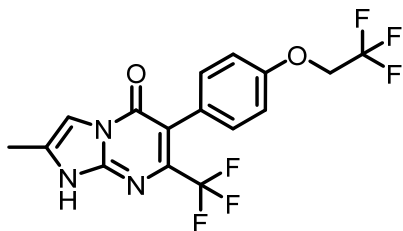


30

En la presente se proporciona como Realización 61 el compuesto según la Realización 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que el compuesto es

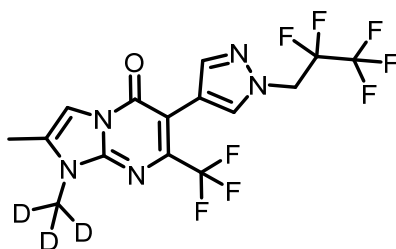
35

5



En la presente se proporciona como Realización 62 el compuesto según la Realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es

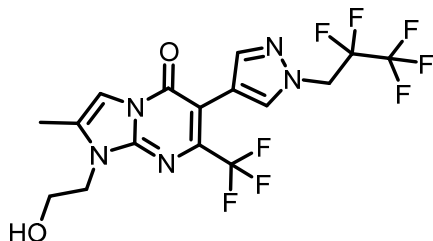
10



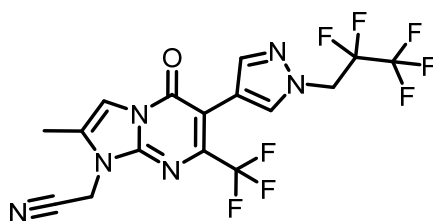
15

En la presente se proporciona como Realización 63 el compuesto según la Realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es

20



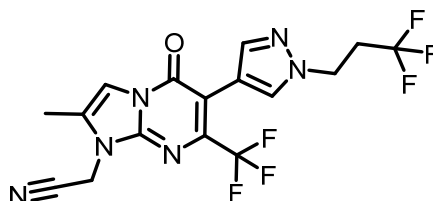
25



30

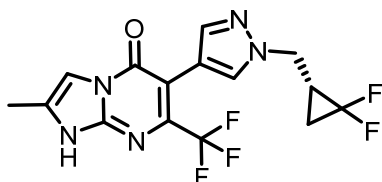
En la presente se proporciona como Realización 65 el compuesto según la Realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es

35



En la presente se proporciona como Realización 66 el compuesto según la Realización 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que el compuesto es

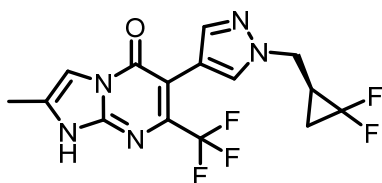
5



10

En la presente se proporciona como Realización 67 el compuesto según la Realización 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que el compuesto es

15



Lo anterior simplemente resume ciertos aspectos de la presente divulgación y de ningún modo pretende ser, ni debería considerarse como, limitante de la divulgación.

FORMULACIÓN Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

20

Aunque puede ser posible administrar un compuesto descrito en el presente documento solo en los usos descritos, el compuesto administrado normalmente estará presente como un principio activo en una composición farmacéutica. Por tanto, en una realización, se proporciona en la presente una composición farmacéutica que comprende un compuesto dado a conocer en la presente en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes, portadores, adyuvantes y similares, y, si se desea, otros principios activos. Véanse, p. ej., "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Tomo I y Tomo II, vigesimosegunda edición, editada por Loyd V. Allen Jr., Filadelfia, PA, *Pharmaceutical Press*, 2012; "Pharmaceutical Dosage Forms" (Tomos 1-3), Liberman *et al.*, Eds., Marcel Dekker, Nueva York, NY, 1992; "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (3.^a Ed.), editado por Arthur H. Kibbe, *American Pharmaceutical Association*, Washington, 2000; "Pharmaceutical Formulation: The Science and Technology of Dosage Forms (Drug Discovery)", primera edición, editado por GD Tovey, *Royal Society of Chemistry*, 2018. En una realización, una composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto dado a conocer en la presente.

35

El compuesto o los compuestos descritos en la presente pueden administrarse por cualquier vía adecuada en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Los compuestos y composiciones presentados en

la presente se pueden, por ejemplo, administrar por vía oral, mucosa, tópica, transdérmica, rectal, pulmonar, parental, intranasal, intravascular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, subcutánea, sublingual, intramuscular, intraesternal, vaginal o mediante técnicas de infusión, en formulaciones de unidad de dosificación que contienen excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales.

La composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, comprimido masticable, minicomprimido, comprimido oblongo, pastilla, perla, cápsula dura, cápsula blanda, cápsula de gelatina, gránulo, polvo, pastilla para chupar, parche, crema, gel, sobre, conjunto de microjeringa, jarabe, jarabe con sabor, jugo, caramelo, solución inyectable, emulsión, microemulsión, pomada, aerosol, suspensión acuosa o suspensión oleosa. La composición farmacéutica se fabrica normalmente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo.

En la presente se proporciona como Realización 68 una composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En la presente se proporciona como Realización 69 un compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, o la composición farmacéutica según la Realización 68 para su uso como medicamento.

Además, esta divulgación engloba composiciones farmacéuticas que comprenden mezclas de cualquiera de los compuestos dados a conocer en la presente y uno o más agentes activos diferentes dados a conocer en la presente.

MÉTODOS DE USO

Tal como se expone en la presente (véase, la sección titulada “Definiciones”), se ha de entender que los compuestos descritos en la presente incluyen todos los estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores o solvatos de cualquiera de los anteriores. Por consiguiente, debe entenderse que el alcance de los métodos y usos proporcionados en la presente descripción abarca también métodos y usos que emplean todas estas formas.

Además de ser útiles para el tratamiento humano, los compuestos proporcionados en la presente pueden ser útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares. Por ejemplo, los animales que incluyen caballos, perros y gatos pueden tratarse con los compuestos que se proporcionan en la presente.

En la presente se proporciona como realización 70 un compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o a sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, o la composición farmacéutica según la Realización 68 para su uso en la reducción del peso corporal de un sujeto.

5

En la presente se proporciona como Realización 71 un compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, o la composición farmacéutica según la Realización 68 para uso en la reducción del índice de masa corporal de un sujeto.

10

En la presente se proporciona como Realización 72 un compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, o la composición farmacéutica según la Realización 68 para su uso en el tratamiento de un trastorno metabólico.

15

En la presente se proporciona como Realización 73 un compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, o la composición farmacéutica según la Realización 68 para su uso en el tratamiento de un trastorno cardiovascular.

20

En la presente se proporciona como Realización 74 un compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, o la composición farmacéutica según la Realización 68 para su uso en el tratamiento de la diabetes.

25

En la presente se proporciona como Realización 75 un compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, o la composición farmacéutica según la Realización 68 para su uso en el tratamiento de la obesidad.

30

En la presente se proporciona como Realización 76 un compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, o la composición farmacéutica según la Realización 68 para su uso en el tratamiento de la dislipidemia.

En la presente se proporciona como Realización 77 un compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, o la composición farmacéutica según la Realización 68 para su uso en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

35

En la presente se proporciona como Realización 79 el uso del compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, o la composición farmacéutica según la

Realización 68 en la preparación de un medicamento para reducir el peso corporal o el índice de masa corporal de un sujeto.

5 En la presente se proporciona como Realización 80 el uso del compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, o la composición farmacéutica según la Realización 68 en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno metabólico o uno cardiovascular.

10 En la presente se proporciona como Realización 81 el uso del compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, o la composición farmacéutica según la Realización 68 en la preparación de un medicamento para tratar diabetes, obesidad, dislipidemia o esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

15 En la presente se proporciona como Realización 82 un método de reducción de la masa corporal o el índice de masa corporal de un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

20 En la presente se proporciona como Realización 83 un método de tratamiento de un trastorno metabólico o uno cardiovascular en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

25 En la presente se proporciona como Realización 84 un método de tratamiento de la diabetes, obesidad, dislipidemia o esteatohepatitis no alcohólica (NASH) en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

30 En la presente se proporciona como una realización adicional un método de reducción del índice cintura-cadera (WHR, por sus siglas en inglés) de un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero. En la presente se proporciona como una realización adicional el uso del compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, o la composición farmacéutica según la Realización 68 en la preparación de un medicamento para reducir el índice cintura-cadera (WHR) de un sujeto. En

35

la presente se proporciona como una realización adicional un compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, o la composición farmacéutica según la Realización 68 para su uso en la reducción del índice cintura-cadera (WHR) de un sujeto.

5

En la presente se proporciona como una realización adicional un método de reducción de la glucemia en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, o la composición farmacéutica según la realización 68. En algunas realizaciones, el método reduce la glucemia un 10% o más. En algunas realizaciones, el método reduce la glucemia un 15% o más. En algunas realizaciones, el método reduce la glucemia un 20% o más. En algunas realizaciones, el método reduce la glucemia un 25% o más. En algunas realizaciones, el método reduce la glucemia ejerciendo un efecto mínimo sobre la ingesta de alimentos/apetito. En algunas realizaciones, el método reduce la glucemia sin ejercer ningún efecto sobre la ingesta de alimentos/apetito.

10

15

En la presente se proporciona como una realización adicional un método de reducción de la insulina en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, o la composición farmacéutica según la realización 68. En algunas realizaciones, el método reduce la insulina un 50% o más. En algunas realizaciones, el método reduce la insulina un 60% o más. En algunas realizaciones, el método reduce la insulina un 70% o más. En algunas realizaciones, el método reduce la insulina un 80% o más. En algunas realizaciones, el método reduce la insulinemia un 85% o más. En algunas realizaciones, el método reduce la insulina un 86% o más. En algunas realizaciones, el método reduce la insulina un 87% o más. En algunas realizaciones, el método reduce la insulina un 88% o más. En algunas realizaciones, el método reduce la insulina un 89% o más. En algunas realizaciones, el método reduce la insulina un 90% o más. En algunas realizaciones, el método reduce la insulina un 91% o más. En algunas realizaciones, el método reduce la insulina ejerciendo un efecto mínimo sobre la ingesta de alimentos/apetito. En algunas realizaciones, el método reduce la insulina sin ejercer ningún efecto sobre la ingesta de alimentos/apetito.

20

25

30

En la presente se proporciona como una realización adicional un método de reducción del colesterol en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, o la composición farmacéutica según la realización 68. En algunas realizaciones, el

35

método reduce el colesterol un 10% o más. En algunas realizaciones, el método reduce el colesterol un 15% o más. En algunas realizaciones, el método reduce el colesterol un 20% o más. En algunas realizaciones, el método reduce el colesterol un 30% o más. En algunas realizaciones, el método reduce el colesterol un 31% o más. En algunas realizaciones, el método reduce el colesterol un 32% o más. En algunas realizaciones, el método reduce el colesterol un 33% o más. En algunas realizaciones, el método reduce el colesterol un 34% o más. En algunas realizaciones, el método reduce el colesterol un 35% o más. En algunas realizaciones, el método reduce la colesterolemia un 36% o más. En algunas realizaciones, el método reduce el colesterol un 37% o más. En algunas realizaciones, el método reduce el colesterol un 38% o más. En algunas realizaciones, el método reduce el colesterol un 39% o más. En algunas realizaciones, el método reduce el colesterol ejerciendo un efecto mínimo sobre la ingesta de alimentos/apetito. En algunas realizaciones, el método reduce el colesterol sin ejercer ningún efecto sobre la ingesta de alimentos/apetito.

En la presente se proporciona como una realización adicional un método de reducción de LDL en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, o la composición farmacéutica según la realización 68. En algunas realizaciones, el método reduce las lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) un 10% o más. En algunas realizaciones, el método reduce LDL un 20% o más. En algunas realizaciones, el método reduce LDL un 21% o más. En algunas realizaciones, el método reduce LDL un 22% o más. En algunas realizaciones, el método reduce LDL un 23% o más. En algunas realizaciones, el método reduce LDL un 24% o más. En algunas realizaciones, el método reduce LDL un 25% o más. En algunas realizaciones, el método reduce LDL un 26% o más. En algunas realizaciones, el método reduce LDL en sangre un 27% o más. En algunas realizaciones, el método reduce LDL ejerciendo un efecto mínimo sobre la ingesta de alimentos/apetito. En algunas realizaciones, el método reduce LDL sin ejercer ningún efecto sobre la ingesta de alimentos/apetito.

En la presente se proporciona como una realización adicional un método de reducción de los triglicéridos en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, o la composición farmacéutica según la realización 68. En algunas realizaciones, el método reduce los triglicéridos un 30% o más. En algunas realizaciones, el método reduce los triglicéridos un 40% o más. En algunas realizaciones, el método reduce los triglicéridos un 50% o más. En algunas realizaciones, el método reduce los triglicéridos un 51%

o más. En algunas realizaciones, el método reduce los triglicéridos un 52% o más. En algunas realizaciones, el método reduce los triglicéridos un 53% o más. En algunas realizaciones, el método reduce los triglicéridos un 54% o más. En algunas realizaciones, el método reduce los triglicéridos un 55% o más. En algunas realizaciones, el método reduce la trigliceridemia un 56% o más. En algunas realizaciones, el método reduce los triglicéridos un 57% o más. En algunas realizaciones, el método reduce los triglicéridos ejerciendo un efecto mínimo sobre la ingesta de alimentos/apetito. En algunas realizaciones, el método reduce los triglicéridos sin ejercer ningún efecto sobre la ingesta de alimentos/apetito.

En la presente se proporciona como una realización adicional un método de reducción de la masa grasa en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, o la composición farmacéutica según la realización 68. En algunas realizaciones, el método reduce la masa grasa de un sujeto un 30% o más. En algunas realizaciones, el método reduce la masa grasa de un sujeto un 40% o más. En algunas realizaciones, el método reduce la masa grasa de un sujeto un 45% o más. En algunas realizaciones, el método reduce la masa grasa de un sujeto un 50% o más. En algunas realizaciones, el método reduce la masa grasa de un sujeto un 55% o más. En algunas realizaciones, el método reduce la masa grasa en sangre de un sujeto un 60% o más. En algunas realizaciones, el método reduce la masa grasa de un sujeto un 65% o más. En algunas realizaciones, el método reduce la masa grasa de un sujeto un 70% o más. En algunas realizaciones, el método reduce la masa grasa de un sujeto un 75% o más. En algunas realizaciones, el método reduce la masa grasa de un sujeto ejerciendo un efecto mínimo sobre la ingesta de alimentos/apetito. En algunas realizaciones, el método reduce la masa grasa de un sujeto sin ejercer ningún efecto sobre la ingesta de alimentos/apetito.

En la presente se proporciona como una realización adicional un método de aumento de la adiponectina en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, o la composición farmacéutica según la realización 68.

En la presente se proporciona como una realización adicional un método de reducción de la leptina en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, o la composición farmacéutica según la realización 68.

En la presente se proporciona como una realización adicional un método de reducción de la resistina en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, o la composición farmacéutica según la realización 68.

COMBINACIONES

En la presente se proporciona una realización adicional que es una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67 y uno o más agentes activos diferentes. En algunas realizaciones, el uno o más agentes activos incluyen pero no se limitan a una fuente de ácidos grasos omega-3. En algunas realizaciones, el uno o más agentes activos incluyen pero no se limitan a complementos de ácidos grasos omega-3. En algunas realizaciones, el uno o más agentes activos incluyen pero no se limitan a ácidos omega-3-carboxílicos (p. ej., Epanova®), ésteres etílicos de ácidos omega-3 (p. ej., Lovaza® u Omtryg®) o icosapent etilo (p. ej., Vascepa®).

En la presente se proporciona como una realización adicional un método de tratamiento de la diabetes, obesidad, dislipidemia o esteatohepatitis no alcohólica (NASH) en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero en combinación con uno o más agentes activos diferentes. En algunas realizaciones, el uno o más agentes activos incluyen pero no se limitan a una fuente de ácidos grasos omega-3. En algunas realizaciones, el uno o más agentes activos incluyen pero no se limitan a complementos de ácidos grasos omega-3. En algunas realizaciones, el uno o más agentes activos incluyen pero no se limitan a ácidos omega-3-carboxílicos (p. ej., Epanova®), ésteres etílicos de ácidos omega-3 (p. ej., Lovaza® u Omtryg®) o icosapent etilo (p. ej., Vascepa®).

En la presente se proporciona como una realización adicional un método de reducción del peso corporal o el índice de masa corporal de un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero en combinación con uno o más agentes activos diferentes. En algunas realizaciones, el uno o más agentes activos incluyen pero no se limitan a una fuente de ácidos grasos omega-3. En algunas realizaciones, el uno o más agentes activos incluyen pero no se limitan a complementos de ácidos grasos omega-3. En algunas realizaciones, el uno o más agentes activos incluyen pero no se limitan a ácidos omega-3-carboxílicos (p. ej., Epanova®), ésteres etílicos de ácidos omega-3 (p. ej., Lovaza® u Omtryg®) o icosapent etilo (p. ej., Vascepa®).

En la presente se proporciona como una realización adicional un método de tratamiento de un trastorno metabólico o cardiovascular en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero en combinación con uno o más agentes activos diferentes. En algunas realizaciones, el uno o más agentes activos incluyen pero no se limitan a una fuente de ácidos grasos omega-3. En algunas realizaciones, el uno o más agentes activos incluyen pero no se limitan a complementos de ácidos grasos omega-3. En algunas realizaciones, el uno o más agentes activos incluyen pero no se limitan a ácidos omega-3-carboxílicos (p. ej., Epanova®), ésteres etílicos de ácidos omega-3 (p. ej., Lovaza® u Omtryg®) o icosapent etilo (p. ej., Vascepa®).

En la presente se proporciona como una realización adicional un método de reducción del índice cintura-cadera (WHR) de un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero en combinación con uno o más agentes activos diferentes.

En la presente se proporciona como una realización adicional un método de reducción de la glucemia en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero en combinación con uno o más agentes activos diferentes.

En la presente se proporciona como una realización adicional un método de reducción de la insulina en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero en combinación con uno o más agentes activos diferentes.

En la presente se proporciona como una realización adicional un método de reducción del colesterol en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero en combinación con uno o más agentes activos diferentes.

En la presente se proporciona como una realización adicional un método de reducción de LDL en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las Realizaciones

1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero en combinación con uno o más agentes activos diferentes.

5 En la presente se proporciona como una realización adicional un método de reducción de los triglicéridos en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero en combinación con uno o más agentes activos diferentes.

10 En la presente se proporciona como una realización adicional un método de reducción de la masa grasa en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero en combinación con uno o más agentes activos diferentes.

15 En la presente se proporciona como una realización adicional un método de aumento de la adiponectina en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero en combinación con uno o más agentes activos diferentes.

20 En la presente se proporciona como una realización adicional un método de reducción de la leptina en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero en combinación con uno o más agentes activos diferentes.

25 En la presente se proporciona como una realización adicional un método de reducción de la resistina en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1-67, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero en combinación con uno o más agentes activos diferentes.

30 En algunas realizaciones, el uno o más agentes activos de las combinaciones descritas en la presente o métodos que utilizan estas combinaciones descritas en la presente incluyen, pero no se limitan a ácidos omega-3-carboxílicos (p. ej., Epanova®), ésteres etílicos de ácidos omega-3 (p. ej., Lovaza® u Omtryg®) o icosapent etilo (p. ej., Vascepa®).

DEFINICIONES

35 Las siguientes definiciones se proporcionan para facilitar el entendimiento del alcance de la presente divulgación.

A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, etc., usados en la memoria descriptiva y las

reivindicaciones deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la siguiente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de la desviación estándar que se encuentre en sus respectivas mediciones de ensayo.

Como se usa en la presente, si cualquier variable aparece más de una vez en una fórmula química, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Si la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto.

Estereoisómeros

Los compuestos de la presente divulgación pueden contener, por ejemplo, dobles enlaces, uno o más átomos de carbono asimétricos y enlaces con una rotación impedida y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos (*E/Z*)), enantiómeros, diastereómeros y atropoisómeros. Por consiguiente, se ha de entender que el alcance de la presente divulgación engloba todos los estereoisómeros posibles de los compuestos ilustrados, que incluyen la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geométricamente pura, enantioméricamente pura, diastereoméricamente pura y atropoisoméricamente pura) y mezclas estereoisoméricas (por ejemplo, mezclas de isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros y atropoisómeros, o una mezcla de cualquiera de los anteriores) de cualesquiera estructuras químicas dadas a conocer en la presente (en su totalidad o en parte), a menos que la estereoquímica se identifique específicamente.

Si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no se indica con, por ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, la estructura o parte de la estructura debe interpretarse como que abarca todos los estereoisómeros de la misma. Si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura se indica con, por ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, la estructura o porción de la estructura debe interpretarse como que engloba solamente el estereoisómero indicado. Un enlace representado con una línea ondulada indica que se engloban ambos estereoisómeros. Esto no debe confundirse con una línea ondulada trazada perpendicular a un enlace, que indica el punto de unión de un grupo al resto de la molécula.

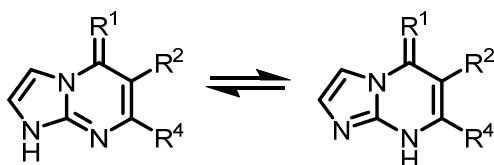
El término "estereoisómero" o compuesto "estereoisoméricamente puro" tal como se utiliza en la presente se refiere a un estereoisómero (por ejemplo, isómero geométrico, enantiómero, diastereómero y atropoisómero) de un compuesto que está sustancialmente exento de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoisoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del

enantiómero de imagen especular del compuesto y un compuesto estereoisoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros enantiómeros o diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoisoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente un 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y una cantidad menor o igual a aproximadamente un 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente un 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y una cantidad menor o igual a aproximadamente un 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente un 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y una cantidad menor o igual a aproximadamente un 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente un 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y una cantidad menor o igual a aproximadamente un 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Esta divulgación también incluye las composiciones farmacéuticas que comprenden formas estereoisoméricamente puras y el uso de formas estereoisoméricamente puras de cualesquiera compuestos descritos en la presente. Además, esta divulgación también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden mezclas de estereoisómeros de cualesquiera compuestos descritos en la presente y el uso de dichas composiciones farmacéuticas o mezclas de estereoisómeros. Estos estereoisómeros o sus mezclas pueden sintetizarse según métodos muy conocidos en la técnica y métodos descritos en la presente. Las mezclas de estereoisómeros se pueden resolver utilizando técnicas estándar, tales como columnas quirales o agentes de resolución quiral. Véase, por ejemplo, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725; Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, página 268 (Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

Tautómeros

Según saben los expertos en la técnica, ciertos compuestos descritos en el presente documento pueden existir en una o más formas tautoméricas. Debido a que solo se puede utilizar una estructura química para representar una forma tautomérica, se sobreentenderá que, por conveniencia, la referencia a un compuesto de una fórmula estructural determinada incluye otros tautómeros de dicha fórmula estructural. Por ejemplo, lo siguiente es ilustrativo de tautómeros de los compuestos de Fórmula I, en la que x, y, y z son N, C y C, respectivamente:



Por consiguiente, debe entenderse que el alcance de la presente descripción abarca todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en la presente.

Compuestos marcados isotópicamente

Además, el alcance de la presente divulgación incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de los compuestos dados a conocer en la presente, tales como los compuestos de Fórmula I, donde uno o más átomos se han reemplazado por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos dados a conocer en la presente incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre, tales como ^{35}S . Ciertos compuestos marcados isotópicamente de fórmula I, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C) son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios sencillos de detección. La sustitución con isótopos tales como deuterio (^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción de las necesidades de dosificación y, por ende, puede ser ventajosa en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de tomografía de emisión positrónica (TEP), por ejemplo, para examinar la ocupación de dianas. Los compuestos marcados isotópicamente de los compuestos dados a conocer en la presente pueden prepararse generalmente utilizando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Esquemas sintéticos generales y los Ejemplos adjuntos utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo sin marcar empleado previamente.

Solvatos

Tal como se ha expuesto anteriormente, los compuestos dados a conocer en la presente y los estereoisómeros, tautómeros y formas marcadas isotópicamente de estos o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores pueden existir en formas solvatadas o no solvatadas.

El término "solvato", como se usa en la presente, se refiere a un complejo molecular que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en la presente y una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de una o más

moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables. Si el disolvente es agua, el solvato se denomina "hidrato".

Por consiguiente, debe entenderse que el alcance de la presente descripción abarca todos los disolventes de los compuestos descritos en el presente documento y los estereoisómeros, tautómeros y formas marcadas isotópicamente de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

Definiciones diversas

Esta sección definirá los términos adicionales usados para describir el alcance de los compuestos, composiciones y usos descritos en la presente.

Los términos "alquilo C₁₋₃", "alquilo C₁₋₄", "alquilo C₂₋₆" y "alquilo C₁₋₆" tal como se utilizan en la presente se refieren a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 3, de 1 a 4, de 2 a 6 y de 1 a 6 átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos representativos de alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₄, alquilo C₂₋₆ o alquilo C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo y hexilo.

El término "alquenilo C₂₋₄" tal como se utiliza en la presente se refiere a un hidrocarburo saturado que contiene de 2 a 4 átomos de carbono que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alquenilo incluyen restos tanto lineales como ramificados. Los ejemplos representativos de alquenilo C₂₋₄ incluyen, pero no se limitan a, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo y butenilo.

El término "alquinilo C₂₋₄" tal como se usa en la presente se refiere a un hidrocarburo saturado que contiene de 2 a 4 átomos de carbono que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. El término incluye tanto restos lineales como ramificados. Los ejemplos representativos de alquinilo C₃₋₆ incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

Los términos "alquilamino C₁₋₄" o "alquilamino C₁₋₆", tal como se usan en la presente, se refieren a -NHR*, en el que R* representa un alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₆, respectivamente, tal como se definen en la presente. Los ejemplos representativos de alquilamino C₁₋₄ o alquilamino C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NHCH₂CH₂CH₃ y -NHCH(CH₃)₂.

El término "cicloalquilo C₃₋₅" tal como se usa en la presente se refiere a una molécula carbocíclica saturada en la que la estructura cíclica tiene de 3 a 5 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de cicloalquilo C₃₋₅ incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo y ciclobutilo.

El término "deutero" tal como se usa en la presente como un prefijo de otro término para un grupo químico se refiere a una modificación del grupo químico, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por deuterio ("D" o "²H"). Por ejemplo, el término "deuteroalquilo C₁₋₄" se refiere a un alquilo C₁₋₄ tal como se define en la presente, en el que se sustituyen uno o más

átomos de hidrógeno por D. Los ejemplos representativos de deuteroalquilo C₁₋₄ incluyen, pero no se limitan a, -CH₂D, -CHD₂, -CD₃, -CH₂CD₃, -CDHCD₃, -CD₂CD₃, -CH(CD₃)₂, -CD(CHD₂)₂ y -CH(CH₂D)(CD₃).

Los términos "dialquilamino C₁₋₄" o "dialquilamino C₁₋₆" tal como se usan en la presente se refieren a -NR^{*}R^{**}, en el que R^{*} y R^{**} representan independientemente un alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₆, respectivamente, tal como se definen en la presente. Los ejemplos representativos de dialquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₃)(CH₂CH₃), -N(CH₂CH₂CH₃)₂ y -N(CH(CH₃)₂)₂.

El término "alcoxilo C₁₋₄" o "alcoxilo C₂₋₆" tal como se usa en la presente se refiere a -OR[#], en el que R[#] representa un grupo alquilo C₁₋₄ o grupo alquilo C₂₋₆, respectivamente, tal como se definen en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxilo C₁₋₄ incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, iso-propoxilo y butoxilo. Los ejemplos representativos de alcoxilo C₂₋₆ incluyen, pero no se limitan a, etoxilo, propoxilo, iso-propoxilo y butoxilo.

El término "halógeno", tal como se usa en la presente, se refiere a -F, -Cl, -Br o -I.

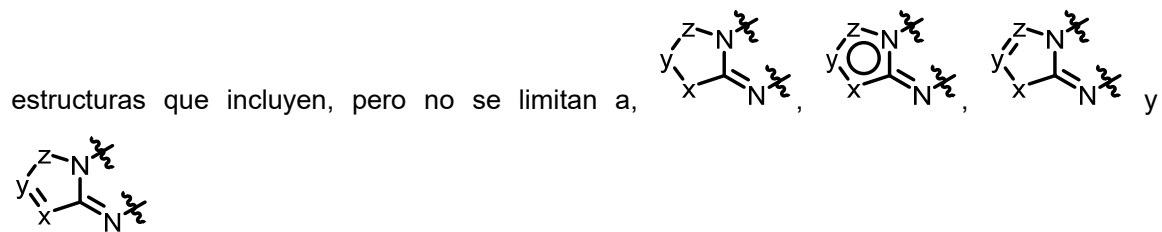
El término "halo" tal como se usa en la presente como un prefijo de otro término para un grupo químico se refiere a una modificación del grupo químico, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un halógeno tal como se define en la presente. El halógeno se selecciona independientemente en cada caso. Por ejemplo, el término "haloalquilo C₁₋₄" se refiere a un alquilo C₁₋₄ tal como se define en la presente, en el que uno o más átomo de hidrógeno se sustituyen por un halógeno. Los ejemplos representativos de haloalquilo C₁₋₄ incluyen, pero no se limitan a, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CHFCl, -CH₂CF₃, -CFHCF₃, -CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, -CF(CHF₂)₂ y -CH(CH₂F)(CF₃).

El término "heteroarilo de 5 miembros" o "heteroarilo de 6 miembros" tal como se usa en la presente se refiere a un anillo de carbono de 5 o 6 miembros con dos o tres dobles enlaces que contiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N, S y O y opcionalmente uno o dos átomos de N de anillo adicionales en lugar del uno o más átomos de carbono de anillo. Los ejemplos representativos de un heteroarilo de 5 miembros incluyen, pero no se limitan a, furilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo y oxazolilo. Los ejemplos representativos de un heteroarilo de 6 miembros incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirimidilo, pirazilo y piridazilo.

El término "heterocicloalquilo C₃₋₅" o "heterocicloalquilo C₃₋₄" tal como se usa en la presente se refiere a una molécula carbocíclica saturada en la que el estramado cíclico tiene de 3 a 5 carbono o de 3 a 4 carbonos y en el que un átomo de carbono se sustituye por un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Los ejemplos representativos de heterocicloalquilo C₃₋₅ incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, azetidinilo, oxetanilo y pirrolidinilo. Los ejemplos

representativos de heterocicloalquilo C₃₋₄ incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, azetidinilo y oxetanilo.

La frase "anillo de 5 miembros, en el que el anillo es aromático, insaturado, parcialmente saturado o saturado" tal como se usa en la presente se refiere en el contexto de la Fórmula I a



La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en la presente, se refiere a que se ha reconocido por lo general para su uso en sujetos, particularmente en seres humanos.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en la presente, se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, diciclohexilamina y similares. Pueden encontrarse ejemplos adicionales de tales sales en Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 66(1):1-19 (1977). Véase también Stahl *et al.*, *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, 2ª edición revisada (2011).

La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en la presente, se refiere a una amplia gama de ingredientes que pueden combinarse con un compuesto o sal que se describe en la presente para preparar una formulación o composición farmacéutica. Habitualmente, los excipientes incluyen, sin carácter limitante, diluyentes, colorantes, vehículos, antiadherentes, deslizantes, disgregantes, agentes saborizantes, recubrimientos, aglutinantes, edulcorantes, lubricantes, sorbentes, conservantes y similares.

El término "sujeto", tal como se utiliza en la presente, se refiere a seres humanos y mamíferos, que incluyen, sin carácter limitante, primates, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas y ratones. En una realización, el sujeto es un ser humano.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en la presente, se refiere a la cantidad de un compuesto divulgado en la presente que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema o un sujeto, que se espera por un investigador, veterinario, médico u otro facultativo.

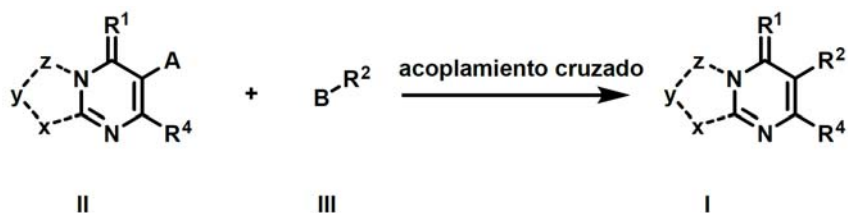
El término "índice de masa corporal" ("IMC") tal como se utiliza en la presente se puede calcular, por ejemplo, determinando el peso de un sujeto en kilogramos y dividiéndolo por el cuadrado de su altura en metros. Véase, p. ej., <https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/index.html> (última consulta el 4 de noviembre de 2019). El IMC es un indicador de la cantidad de masa corporal en un sujeto, tal como un ser humano. El IMC se utiliza como una herramienta de detección para identificar si un sujeto tiene un peso sano o responde a un tratamiento de adelgazamiento.

PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS GENERALES

Los compuestos proporcionados en la presente pueden sintetizarse según los procedimientos descritos en esta sección y en las siguientes secciones. Los métodos de síntesis descritos en la presente son meramente ilustrativos y los compuestos descritos en la presente también pueden sintetizarse mediante rutas alternativas utilizando estrategias sintéticas alternativas, como apreciarán los expertos en la técnica. Debe apreciarse que los procedimientos sintéticos generales y los ejemplos específicos proporcionados en la presente son meramente ilustrativos y no deben considerarse de ninguna manera como limitación del alcance de la presente divulgación.

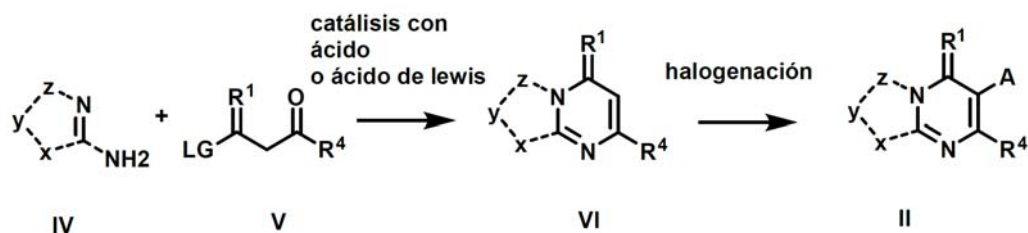
En general, los compuestos de fórmula I pueden sintetizarse según los siguientes esquemas. Cualquier variable usada en los siguientes esquemas son las variables definidas para la fórmula I, a menos que se indique lo contrario. Todos los materiales de partida o bien están disponibles comercialmente, por ejemplo, de Merck Sigma-Aldrich Inc., Fluorochem Ltd, y Enamine Ltd. o bien se conocen en la técnica y pueden sintetizarse empleando procedimientos conocidos usando la experiencia habitual. El material de partida también puede sintetizarse por los procedimientos divulgados en la presente. Pueden encontrarse condiciones de reacción adecuadas, tales como, disolvente, temperatura de reacción y reactivos, para los esquemas comentados en esta sección, en los ejemplos proporcionados en la presente.

Esquema 1



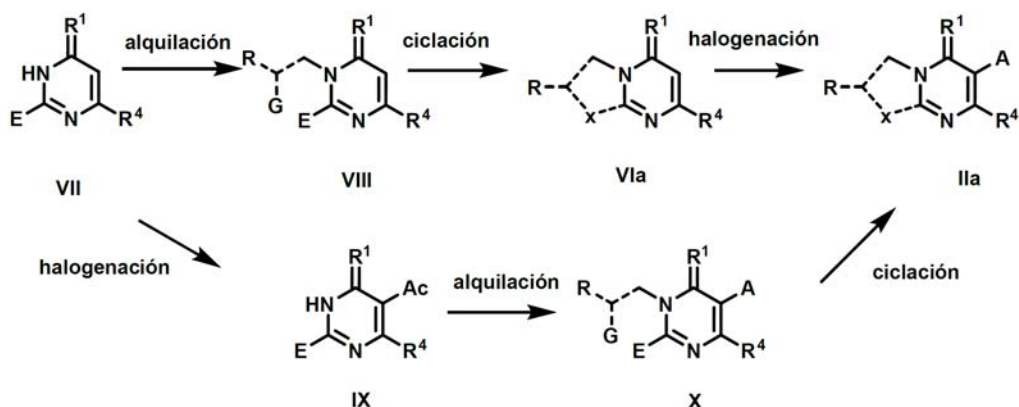
Tal como se ilustra en el esquema 1, pueden prepararse compuestos de Fórmula I mediante la reacción de un producto intermedio de Fórmula II, en la que A representa un átomo de halógeno adecuado (por ejemplo, Br) o un grupo reactivo similar con un producto intermedio de fórmula III en la que B representa un resto reactivo adecuado, tal como un éster de ácido borónico en un reacción de acoplamiento cruzado (por ejemplo, Suzuki) usando un catalizador de paladio o metal de transición similar con ligandos apropiados según métodos descritos en la bibliografía y conocidos por los expertos en la técnica.

Esquema 2



Para algunos compuestos dados a conocer en la presente, tal como se ilustra en el esquema 2, pueden prepararse productos intermedios de Fórmula II mediante el tratamiento de un producto intermedio de Fórmula VI con un reactivo de halogenación adecuado, tal como N-bromosuccinimida en un disolvente adecuado. Pueden prepararse productos intermedios de Fórmula VI a su vez mediante la reacción de un producto intermedio de Fórmula IV o una sal del mismo con un reactivo Fórmula V en la que LG representa un grupo saliente adecuado, tal como un grupo alcoxilo, en una reacción de condensación, que puede ayudarse, si se requiere, mediante calentamiento y/o la presencia de un ácido o ácido de lewis.

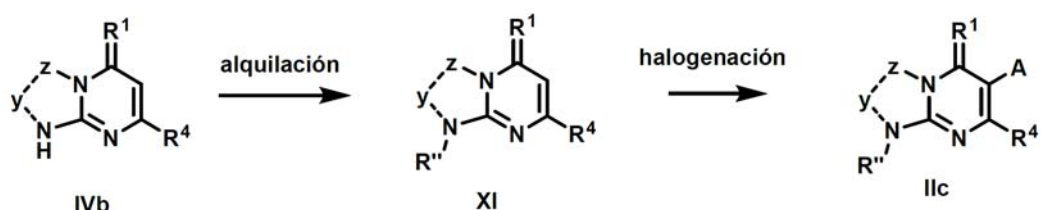
Esquema 3



Para algunos compuestos dados a conocer en la presente, tal como se ilustra en el esquema 3, pueden prepararse productos intermedios de Fórmula IIa, en la que x es N, O o S e y y z son C, tal como sigue. Un compuesto de fórmula VII, en la que E representa OH, NH₂, SH o un tautómero y/o sal del mismo, puede alquilarse con un reactivo bifuncional adecuado mediante ciclación en la que E reacciona con el segundo grupo reactivo G para formar un

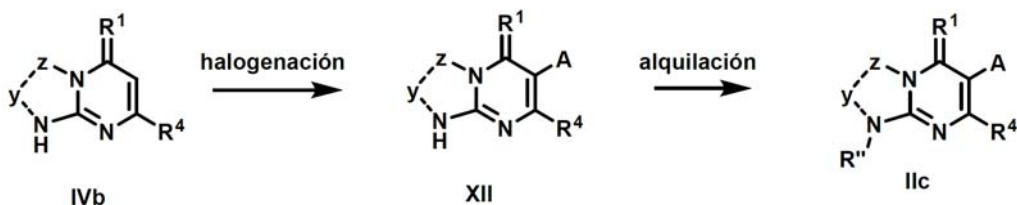
producto intermedio bicíclico de Fórmula VIa. Para algunos compuestos de Fórmula VIa, la etapa de ciclación puede producirse espontáneamente sin aislamiento del producto intermedio de Fórmula VIII. La halogenación tal como se describió previamente en la presente dará un producto intermedio de Fórmula IIa (véase, por ejemplo, el esquema 2). Alternativamente, un compuesto de fórmula VII puede halogenarse para dar un producto intermedio de Fórmula IX seguido por alquilación para dar un producto intermedio de Fórmula X seguido por ciclación. Como anteriormente, para algunos compuestos de Fórmula IIa, la etapa de ciclación puede producirse espontáneamente.

Esquema 4

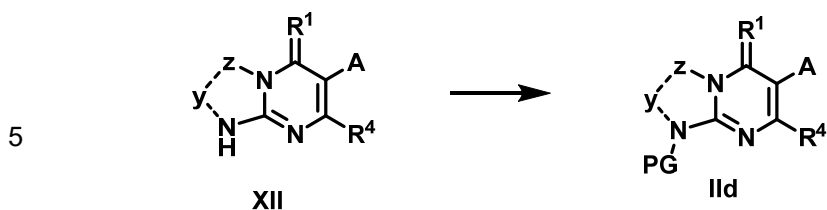


Para algunos compuestos dados a conocer en la presente, tal como se ilustra en el esquema 4, pueden prepararse productos intermedios de Fórmula IIc, en la que x es N-R" tal como sigue. Un compuesto de Fórmula IVb, preparado tal como se describió en el esquema 2 o esquema 3 anteriormente, se hace reaccionar con un agente alquilante adecuado en presencia de una base y un disolvente adecuado para dar un producto intermedio de Fórmula XI, que entonces puede halogenarse tal como se describió previamente en la presente para dar el producto intermedio deseado de Fórmula IIc.

Esquema 5

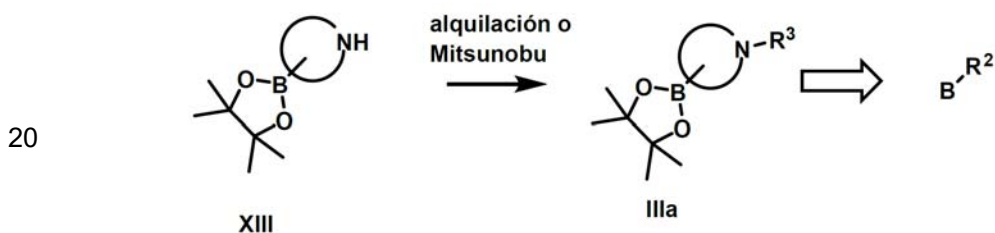


Para algunos compuestos dados a conocer en la presente, tal como se ilustra en el esquema 5, pueden prepararse productos intermedios de Fórmula IIc, en la que x es N-R" tal como sigue. Un compuesto de fórmula IVb, preparado tal como se describió en el esquema 2 o esquema 3 anteriormente se halogena tal como se describió previamente para dar un producto intermedio de Fórmula XII, que a su vez puede hacerse reaccionar con un agente alquilante adecuado en presencia de una base y un disolvente adecuado para dar el producto intermedio deseado de Fórmula IIc.

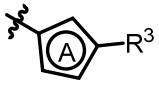
Esquema 6

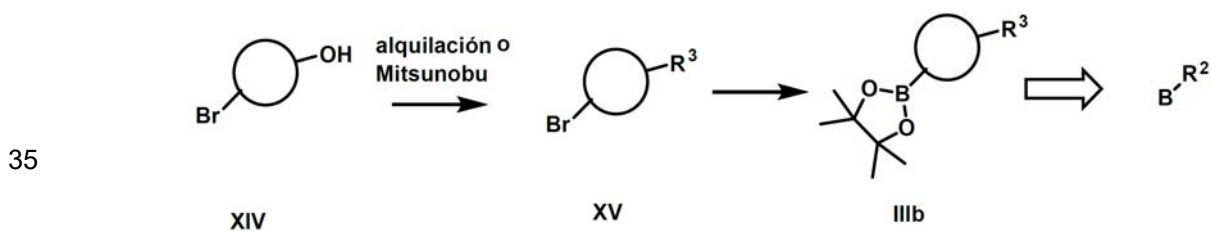
10 Para algunos compuestos dados a conocer en la presente, tal como se ilustra en el esquema 6, pueden prepararse productos intermedios de Fórmula IId, en la que x es N y el átomo de N está protegido con un grupo protector adecuado PG, mediante el tratamiento de un producto intermedio de Fórmula XII, preparado tal como se describió en el esquema 5

15 anteriormente, con un reactivo adecuado usando métodos descritos en la bibliografía y conocidos por los expertos en la técnica para dar el producto intermedio deseado. Los grupos protectores adecuados pueden incluir *tert*-butiloxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), trifenilmetilo (tritilo), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc) entre otros conocidos por los expertos en la técnica.

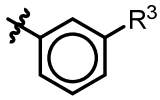
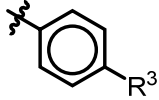
Esquema 7

25 Para algunos compuestos dados a conocer en la presente, tal como se ilustra en el esquema 7, pueden prepararse productos intermedios de Fórmula IIIa, en la que el sistema de

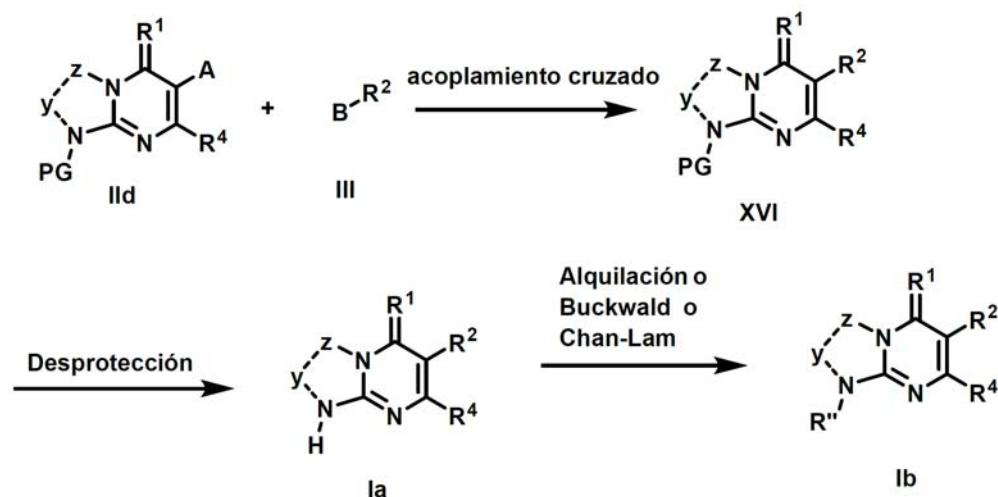
anillos que contienen nitrógeno es  tal como se define en la presente, sustituido en el átomo de nitrógeno con R³, haciendo reaccionar un éster borónico de Fórmula XIII con un agente alquilante adecuado en presencia de una base adecuada o con un alcohol adecuado en presencia de reactivos activantes descritos en la bibliografía y conocidos por los expertos en la técnica en una reacción de tipo Mitsunobu para dar un producto intermedio de Fórmula IIIa.

Esquema 8

Para algunos compuestos dados a conocer en la presente, tal como se ilustra en el esquema 8, pueden prepararse productos intermedios de Fórmula IIIb, en la que el sistema de

anillos es  o  tal como se define en la presente, haciendo reaccionar un bromobenceno sustituido con hidroxilo de Fórmula XIV con un agente alquilante adecuado en presencia de una base adecuada o con un alcohol adecuado en presencia de reactivos activantes descritos en la bibliografía y conocidos por los expertos en la técnica en una reacción de tipo Mitsunobu para dar un producto intermedio de Fórmula XV. El tratamiento con bis(pinacolato)diboro junto con un catalizador de paladio adecuado en una reacción de borilación de tipo Miyaura usando condiciones y reactivos descritos en la bibliografía y conocidos por los expertos en la técnica dará un producto intermedio de Fórmula IIIb.

Esquema 9



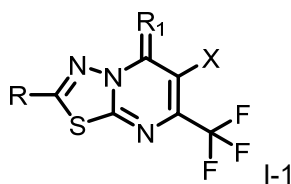
Para algunos compuestos dados a conocer en la presente, en los que x es N-H o N-R'' tal como se ilustra en el esquema 9, productos intermedios de Fórmula IId, sintetizados tal como se describió en el esquema 6 anteriormente, en los que PG es un grupo protector adecuado, pueden hacerse reaccionar con productos intermedios de Fórmula III (véanse, por ejemplo, los esquemas 7 y 8) en un reacción de acoplamiento cruzado tal como se describe en el esquema 1 para dar un producto intermedio de Fórmula XVI. El grupo protector puede eliminarse entonces en condiciones adecuadas para dar un producto de Fórmula Ia. Esto puede sustituirse opcionalmente además por alquilación con un reactivo alquilante adecuado en presencia de una base o con un éster o ácido borónico (hetero)aromático adecuado, bromuro, haluro o similar en una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal de transición, tal como una reacción de Buckwald-Hartwig, Chan-Lam o similar usando condiciones y reactivos descritos en la bibliografía y conocidos por los expertos en la técnica para dar un producto de Fórmula Ib.

Como puede apreciar el experto, no se pretende que los esquemas sintéticos y ejemplos representativos anteriores comprendan una lista exhaustiva de todos los medios mediante los que pueden sintetizarse los compuestos descritos y reivindicados en esta solicitud. Otros métodos serán evidentes para los expertos en la materia. Adicionalmente, los diferentes pasos sintéticos descritos anteriormente se pueden llevar a cabo en una secuencia u orden alternativo para obtener los compuestos deseados.

Los métodos de purificación para los compuestos descritos en la presente son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, cristalización, cromatografía (por ejemplo, en fase líquida y gaseosa), extracción, destilación, purificación por diferencia de solubilidad en un disolvente y HPLC de fase inversa.

La divulgación engloba además compuestos "intermedios", que incluyen estructuras producidas a partir de los procedimientos sintéticos descritos, ya sean aisladas o generadas *in-situ* y no aisladas, antes de obtener el compuesto deseado finalmente. Estos intermedios se incluyen en el alcance de esta divulgación. A continuación se exponen realizaciones a modo de ejemplo de tales compuestos intermedios.

En la presente se proporciona como Realización 84 un compuesto de Fórmula I-1



en el que

X es H o Br;

R¹ es O, S o NH; y

R es H, F, Cl, -OH, -CN, -CO(alquilo C₁₋₄), -S(O)_n(alquilo C₁₋₄), -COOH, -COO(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CO(dialquilamino C₁₋₄), -NH(CO-alquilo C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)C(=O)F, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_m(cicloalquilo C₃₋₅), -CH₂(heterocicloalquilo C₃₋₅), deuteroalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, heterocicloalquilo C₃₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxilo C₁₋₄, deuteroalcoxilo C₁₋₄, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros;

en el que el grupo alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 F u opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de -OH, -CN, alcoxilo C₁₋₄, -NH₂, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄ y -S(O)_n(alquilo C₁₋₄);

en el que el grupo alcoxilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 halógenos independientemente seleccionados u opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de -OH, -CN, alcoxilo C₁₋₄, -NH₂, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄ y -S(O)_n(alquilo C₁₋₄); y

en el que los grupos $-\text{CH}_2$ (cicloalquilo C_{3-5}), heterocicloalquilo C_{3-4} , heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros están opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, alcoxilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , $-\text{NH}_2$, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{1-4} y $-\text{S}(\text{O})_n$ (alquilo C_{1-4}).

En la presente se proporciona como Realización 85 el compuesto de la realización 84, en el que X es H.

En la presente se proporciona como Realización 86 el compuesto de la realización 84, en el que X es Br.

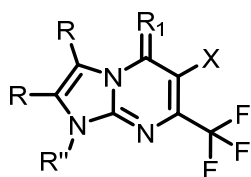
En la presente se proporciona como Realización 87 el compuesto de una cualquiera de las realizaciones 84-86, en el que R^1 es O.

En la presente se proporciona como Realización 88 el compuesto de una cualquiera de las realizaciones 84-87, en el que R es metilo.

En la presente se proporciona como Realización 89 el compuesto de una cualquiera de las realizaciones 84-87, en el que R es metoxilo.

En la presente se proporciona como Realización 90 el compuesto de una cualquiera de las realizaciones 84-87, en el que R es hidroximetilo.

En la presente se proporciona como Realización 91 un compuesto de Fórmula I-2



I-2

o un tautómero del mismo, en el que

X es H o Br;

R^1 es O, S o NH;

R es H, halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}$ (alquilo C_{1-4}), $-\text{S}(\text{O})_n$ (alquilo C_{1-4}), $-\text{COOH}$, $-\text{COO}$ (alquilo C_{1-4}), $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}$ (alquilo C_{1-4}), $-\text{CO}$ (dialquilamino C_{1-4}), $-\text{NH}_2$, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{1-4} , $-\text{NH}(\text{CO}$ -alquilo C_{1-4}), $-\text{N}$ (alquil C_{1-4}) $\text{C}(=\text{O})\text{F}$, alquilo C_{1-4} , $-(\text{CH}_2)_m$ (cicloalquilo C_{3-5}), $-\text{CH}_2$ (heterocicloalquilo C_{3-5}), deuteroalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-5} , heterocicloalquilo C_{3-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , alcoxilo C_{1-4} , deuteroalcoxilo C_{1-4} , fenilo, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros;

en el que el grupo alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 F u opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, alcoxilo C_{1-4} , $-\text{NH}_2$, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{1-4} y $-\text{S}(\text{O})_n$ (alquilo C_{1-4});

en el que el grupo alcoxilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 halógenos independientemente seleccionados u opcionalmente sustituido con un sustituyente

seleccionado de -OH, -CN, alcoxilo C₁₋₄, -NH₂, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄ y -S(O)_n(alquilo C₁₋₄); y

en el que los grupos -CH₂(cicloalquilo C₃₋₅), heterocicloalquilo C₃₋₄, fenilo, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros están opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -OH, -CN, alcoxilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, -NH₂, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄ y -S(O)_n(alquilo C₁₋₄); y

R" es H, 2-trimetilsililetoximetilo, -OH, -CO(alquilo C₁₋₄), -S(O)_n(alquilo C₁₋₄), -COO(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CO(dialquilamino C₁₋₄), alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_m(cicloalquilo C₃₋₅), -CH₂(heterocicloalquilo C₃₋₅), deuteroalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, heterocicloalquilo C₃₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros;

en el que el grupo alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 F u opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de -OH, -CN, alcoxilo C₁₋₄, -NH₂, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄ y -S(O)_n(alquilo C₁₋₄); y

en el que los grupos -(CH₂)_m(cicloalquilo C₃₋₅), heterocicloalquilo C₃₋₄, fenilo, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros están opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -OH, -CN, alcoxilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, -NH₂, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄ y -S(O)_n(alquilo C₁₋₄);

con la condición de que si X es H y R" no es 2-trimetilsililetoximetilo, entonces R no es H, alquilo C₁₋₄ o fenilo.

En la presente se proporciona como Realización 92 el compuesto de la realización 91, o un tautómero del mismo, en el que X es H.

En la presente se proporciona como Realización 93 el compuesto de la realización 91, o un tautómero del mismo, en el que X es Br.

En la presente se proporciona como Realización 94 el compuesto de una cualquiera de las realizaciones 91-93, o un tautómero del mismo, en el que R¹ es O.

En la presente se proporciona como Realización 95 el compuesto de una cualquiera de las realizaciones 93-94, o un tautómero del mismo, en el que R es H.

En la presente se proporciona como Realización 96 el compuesto de una cualquiera de las realizaciones 93-94, o un tautómero del mismo, en el que R es Cl.

En la presente se proporciona como Realización 97 el compuesto de una cualquiera de las realizaciones 93-94, o un tautómero del mismo, en el que R es hidroximetilo.

En la presente se proporciona como Realización 98 el compuesto de una cualquiera de las realizaciones 93-94, o un tautómero del mismo, en el que R es metilo.

En la presente se proporciona como Realización 99 el compuesto de una cualquiera de las realizaciones 91-98, o un tautómero del mismo, en el que R" es H.

En la presente se proporciona como Realización 100 el compuesto de una cualquiera de las realizaciones 91-98, o un tautómero del mismo, en el que R" es metilo.

En la presente se proporciona como Realización 101 el compuesto de una cualquiera de las realizaciones 91-98, o un tautómero del mismo, en el que R" es CD₃.

En la presente se proporciona como Realización 102 el compuesto de una cualquiera de las realizaciones 91-98, o un tautómero del mismo, en el que R" es -CH₂CH₂OH.

En la presente se proporciona como Realización 103 el compuesto de una cualquiera de las realizaciones 91-98, o un tautómero del mismo, en el que R" es -CH₂CN.

En la presente se proporciona como Realización 104 un compuesto, en el que el compuesto es 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol.

EJEMPLOS

Esta sección proporciona ejemplos específicos de compuestos de Fórmula I y métodos para prepararlos.

Lista de abreviaturas

Tabla 1

AcOH	ácido acético
ac o ac.	acuoso
BOC o Boc	terc-butiloxicarbonilo
Cu(OTf) ₂	Trifluorometanosulfonato de cobre
Cy	Ciclohexano
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DIAD	Azodiformiato de diisopropilo
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
Dppf, DPPF o dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
ESI o ES	ionización mediante electropulverización
Et	etilo
Et ₂ O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
g	gramos
h	horas
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
iPr	isopropilo
iPr ₂ NEt o DIPEA	N-etil diisopropilamina (base de Hünig)
KOAc	acetato de potasio
CL EM, CLEM, CL-EM o CL/EM	cromatografía de líquidos con espectroscopía de masas
m/z	masa dividida por la carga
Me	metilo

	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	μL	microlitro
	mg	miligramos
	min	minutos
5	mL o ml	mililitros
	EM	espectros de masas
	Ms	metanosulfonilo
	MsCl	Cloruro de metanosulfonilo
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
	NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
10	NMP	<i>N</i> -Metil-2-pirrolidona
	RMN	resonancia magnética nuclear
	Pd(amphos)Cl ₂	bis(di- <i>terc</i> -butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II)
	Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
	Pd(dtbpf)Cl ₂	dicloruro de 1,1'-Bis(di- <i>terc</i> -butilfosfino)ferroceno-paladio
15	Pd(PPh ₃) ₄	tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)
	Ph	fenilo
	PPh ₃	trifenilfosfina
	PPSE	polifosfato de trimetilsililo
	RuPhos Pd G2	cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II),
	<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
20	RP	fase inversa
	TA o ta o t.a.	temperatura ambiente
	sat. o satd	saturado
	SEMCI	2-(clorometoxi)etil-trimetilsilano
	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
	SPhos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
	TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
25	TBDMSCI	<i>terc</i> -butil-cloro-dimetilsilano
	TEA o Et ₃ N	Trimetilamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TTIP	Isopropóxido de titanio (IV)
30	XPhos Pd G1	cloruro de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil)]paladio(II)

Métodos analíticos y de purificación generales

En esta sección se proporcionan descripciones de los métodos generales analíticos y de purificación utilizados para preparar los compuestos específicos proporcionados en la presente.

Cromatografía:

A menos que se indique otra cosa, se purificaron los residuos que contenían producto en bruto haciendo pasar el material en bruto o concentrado a través de o bien una columna de gel de sílice de marca Biotage preempaquetada con sílice ultrarrápida (SiO₂) o sílice ultrarrápida

de fase inversa (C18) y eluyendo el producto de la columna con un gradiente de disolvente tal como se indica. Por ejemplo, una descripción de (330 g de SiO₂, 0-40% de EtOAc/hexano) significa que el producto se obtuvo por elución de la columna empacada con 330 gramos de sílice, con un gradiente de disolvente del 0% al 40% de EtOAc en hexanos.

Método de HPLC preparativa:

Cuando así se indica, los compuestos descritos en la presente se purificaron por medio de HPLC de fase inversa usando un sistema de HPLC-EM semipreparativa Fractionlynx de Waters utilizando una de las siguientes dos columnas de HPLC: (a) columna Phenominex Gemini (5 micrómetros, C18, 150x30 mm) o (b) columna X-select CSH de Waters (5 micrómetros, C18, 100x30 mm).

Una ejecución típica a través del instrumento incluía: eluir a 45 mL/min con un gradiente lineal del 10% (v/v) al 100% de MeCN (el 0.1% v/v de ácido fórmico) en agua (el 0.1% de ácido fórmico) a lo largo de 10 minutos; las condiciones pueden variarse para lograr separaciones óptimas.

Espectros de RMN de protón:

A menos que se indique otra cosa, todos los espectros de ¹H RMN se recogieron en un instrumento de RMN Bruker a 300, 400 o 500 Mhz. Cuando se caracterizaron de ese modo, todos los protones observados se notifican como partes por millón (ppm) campo abajo de tetrametilsilano (TMS) usando el pico de disolvente interno como referencia.

Espectros de masas (EM)

A menos que se indique lo contrario, todos los datos de espectros de masas para los materiales de partida, intermedios y/o compuestos de ejemplo se reportan como masa/carga (m/z), con un ion molecular (M+H⁺). El ión molecular notificado se obtuvo mediante un método de detección por electrospray (comúnmente denominado ESI EM) utilizando un sistema de UPLC/EM Acquity de Waters. Los compuestos que tienen un átomo isotópico, tal como bromo y similares, se indican generalmente según el patrón isotópico detectado, como apreciarán los expertos en la técnica.

Nombres de los compuestos

Los compuestos dados a conocer y descritos en la presente se han nombrado usando la función de nomenclatura de la IUPAC proporcionada por JChem para Excel 18.22.1.7 de ChemAxon Ltd.

Ejemplos específicos

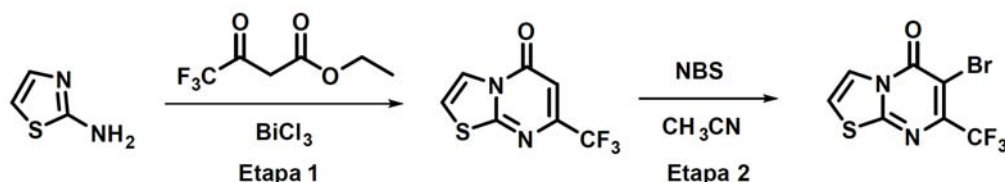
En esta sección se proporcionan los procedimientos para sintetizar ejemplos específicos de los compuestos proporcionados en la presente. Todos los materiales de partida o bien están disponibles comercialmente de Merck Sigma-Aldrich Inc., Fluorochem Ltd o Enamine Ltd, a

menos que se indique otra cosa, o bien se conocen en la técnica y pueden sintetizarse empleando procedimientos conocidos usando la experiencia habitual.

Síntesis de productos intermedios:

Producto intermedio 1A

6-bromo-7-(trifluorometil)-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Etapa 1: 7-(trifluorometil)-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Una mezcla de reacción de 2-tiazolamina (1.0 g, 9.99 mmol), 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etilo (7.3 ml, 49.93 mmol) y tricloruro de bismuto (III) (0.31 g, 1.0 mmol) se calentó a 120 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (C18, el 20-80% de acetonitrilo/el 0.1% de ácido fórmico en agua) para proporcionar 7-(trifluorometil)-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0.53 g, 2.4 mmol, rendimiento del 24 %) como un sólido blanquecino. LC/MS (ESI⁺) m/z = 221.0 [M+H]⁺.

Etapa 2: 6-bromo-7-(trifluorometil)-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Se añadió *N*-Bromosuccinimida (420 mg, 2.36 mmol) a una disolución agitada de 7-(trifluorometil)-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (520 mg, 2.36 mmol) en CH₃CN (16.3 mL). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 20 h, luego se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con EtOAc y se lavó con disolución de NaHCO₃ ac. sat. y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 6-bromo-7-(trifluorometil)-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (654 mg, 2.19 mmol, rendimiento del 93 %) como un sólido amarillo pálido. LC/MS (ESI⁺) m/z = 299.0/301.0 [M+H]⁺.

Los **productos intermedios 1B–1M** enumerados en la **Tabla 2** a continuación se prepararon siguiendo el procedimiento descrito para el **Producto intermedio 1A**, etapas 1 y 2, anteriormente tal como sigue

Tabla 2

Prod. Int. N.º	Estructura química	Nombre	CL/EM (ESI ⁺) m/z	Condiciones	Reactivo
----------------	--------------------	--------	-------------------------------	-------------	----------

5

10

15

20

25

30

35

1B		6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Etapa 1: 235.0 Etapa 2: 312.9/314.9	Etapa 1: 100 °C, 15 h Etapa 2: 50 °C, 3 h	Etapa 1: 5-metil-2-tiazolamina y éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoico
1C		6-bromo-3-metil-7-(trifluorometil)-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Etapa 1: 235.3 Etapa 2: 313.1/315.2	Etapa 1: 120 °C, 6 h Etapa 2: 50 °C, 3 h	Etapa 1: 4-metil-2-tiazolamina y éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoico
1D		6-bromo-3,7-bis(trifluorometil)-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Etapa 1: 289.0 Etapa 2: 367.0/369.0	Etapa 1: 120 °C, 72 h Etapa 2: 90 °C, 16 h	Etapa 1: 4-(trifluorometil)-2-tiazolamina y éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoico
1E		6-bromo-2-fluoro-7-(trifluorometil)-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Etapa 1: 239.0 Etapa 2: 317.0/319.0	Etapa 1: 120 °C, 6 h Etapa 2: 80 °C, 6 h	Etapa 1: 5-fluoro-1,3-tiazol-2-amina y éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoico
1F		6-bromo-2-cloro-7-(trifluorometil)-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Etapa 1: 255.1 Etapa 2: 333.0/335.0/337.0	Etapa 1: 100 °C, 2 h Etapa 2: 50 °C, 5 h	Etapa 1: 5-cloro-1,3-tiazol-2-amina (Enamine) y éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoico
1G		6-bromo-1,2-dimetil-5-(trifluorometil)p irazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona	Etapa 1: 232.0 Etapa 2: 310.0/312.0	Etapa 1: 120 °C, 24 h Etapa 2: ta, 6 h	Etapa 1: 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina y éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoico
1H		6-bromo-1-metil-5-(trifluorometil)p irazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona	Etapa 1: 218.0 Etapa 2: 296.0/298.0	Etapa 1: 120 °C, 24 h Etapa 2: ta, 4 h	Etapa 1: 3-amino-1-metil-1H-pirazol y éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoico

5

10

15

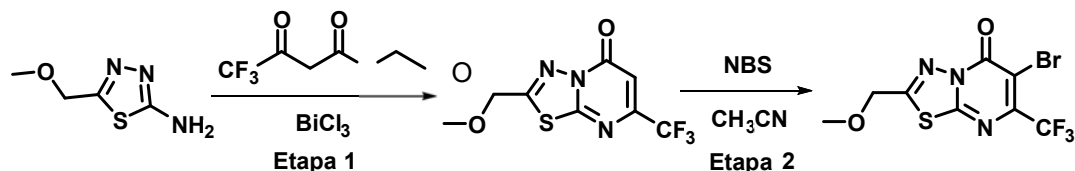
20

25

1I	6-bromo-1,3-dimetil-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona	Etapla 1: 232.1 Etapla 2: 310.2/312.2	Etapla 1: 120 °C, 24 h Etapla 2: ta, 2 h	Etapla 1: 1,4-dimetilpirazol-3-amina (Enamine) y éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoico
1J	6-bromo-1-metil-7-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-ona	Etapla 1: 219.1 Etapla 2: 296.9/298.9	Etapla 1: 100 °C, 48 h Etapla 2: ta, 48 h	Etapla 1: 2-metil-1,2,4-triazol-3-amina (Enamine) y éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoico
1K	6-bromo-3-metil-5-(trifluorometil)tetrazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona	Etapla 1: 220.0 Etapla 2: 297.9/299.9	Etapla 1: 100 °C, 48 h Etapla 2: ta, 96 h	Etapla 1: 1-metiltetrazol-5-amina y éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoico
1L	6-bromo-2-ciclopropil-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Etapla 1: 262.1 Etapla 2: 340.0/342.0	Etapla 1: MW, 120 °C, 14 h Etapla 2: 80 °C, 20 h	Etapla 1: 5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (Enamine) y éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoico
1M	6-bromo-7-etil-2-metil-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Etapla 1: 196.0 Etapla 2: 274.0/276.0	Etapla 1: MW, 120 °C, 10 h Etapla 2: ta, 2 h	Etapla 1: 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (Enamine) y éster etílico del ácido 3-oxopentanoico

Producto intermedio 2A**6-bromo-2-(metoximetil)-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona**

30

**Etapla 1: 2-(metoximetil)-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona**

35

Una mezcla de 5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1.50 g, 10.33 mmol, Enamine), éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoico (8.47 mL, 51.66 mmol) y tricloruro de bismuto (III) (190 mg, 1.03 mmol) se calentó a 120 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se

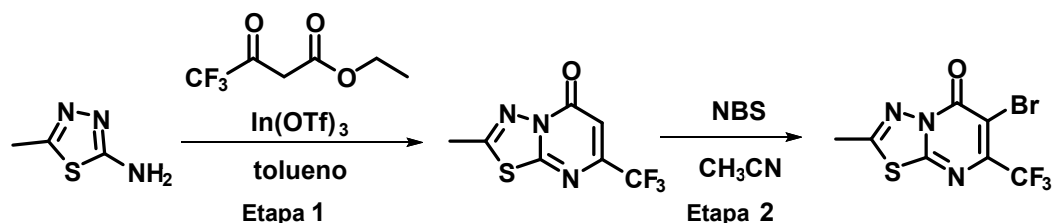
enfrió hasta ta, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 10-50% de EtOAc/ciclohexano) para proporcionar 2-(metoximetil)-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (1.04 g, 3.92 mmol, rendimiento del 38 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI⁺) m/z = 266.1 [M+H]⁺.

Etapla 2: 6-bromo-2-(metoximetil)-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Una disolución de 2-(metoximetil)-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (600 mg, 2.24 mmol) y *N*-bromosuccinimida (598 mg, 3.36 mmol) en MeCN (7.2 mL) se calentó a 80 °C durante 16 h. Se añadió más *N*-bromosuccinimida (100 mg, 0.56 mmol) y se continuó el calentamiento durante 6 h. Se concentró la mezcla de reacción, se disolvió en EtOAc y se lavó posteriormente con disoluciones de Na₂S₂O₃, NaHCO₃ ac. sat. y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 30-60% de EtOAc/ciclohexano) para dar 6-bromo-2-(metoximetil)-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (350 mg, 1.02 mmol, rendimiento del 45 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI⁺) m/z = 344.0/346.0 [M+H]⁺.

Producto intermedio 3A

6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Etapa 1: 2-metil-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Se añadieron éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoico (33.14 mL, 225.36 mmol) y trifluorometanosulfonato de indio (III) (5.31 g, 9.39 mmol) a una suspensión de 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (21.63 g, 187.8 mmol, Enamine) en tolueno (210 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 95 °C durante 24 h, luego se enfrió hasta ta y se filtró a vacío. Se descartó el sólido y se concentró la disolución a presión reducida. Se repartió el residuo entre EtOAc (600 mL) y agua (600 mL) y se separaron las dos fases. Se lavó la fase orgánica con agua (600 mL) y se concentraron a presión reducida. Se añadió ciclohexano (100 mL) al residuo y se filtró el precipitado resultante, se lavó con ciclohexano y se secó a vacío para proporcionar 2-metil-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (24.1 g, 102.47 mmol, rendimiento del 55 %) como un sólido blanquecino. LC/MS (ESI⁺) m/z = 236.0 [M+H]⁺.

Una mezcla de 2-metoxi-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (548.0 mg, 2.18 mmol) y *N*-bromosuccinimida (582.43 mg, 3.27 mmol) en MeCN (10 mL) se calentó a 80 °C durante 48 h. Tras enfriar hasta ta, se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó posteriormente con disoluciones de Na₂S₂O₃ y NaHCO₃ ac. sat. y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el material en bruto obtenido mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-80% de EtOAc/ciclohexano) para proporcionar 6-bromo-2-metoxi-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (577 mg, 1.75 mmol, rendimiento del 80 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI⁺) *m/z* = 329.9/332.0 [M+H]⁺.

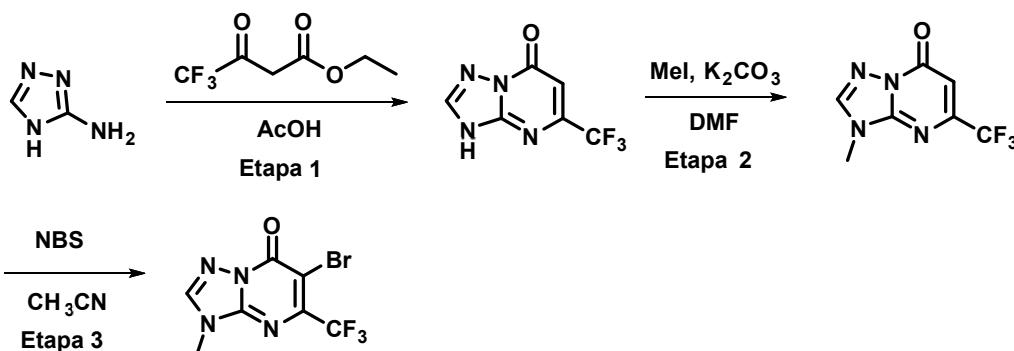
Se preparó el **Producto intermedio 4B** enumerado en la **Tabla 3** siguiendo el procedimiento descrito para el **Producto intermedio 4A**, etapas 1 y 2, anteriormente tal como sigue.

Tabla 3

Prod. Int. N.º	Estructura química	Nombre	CL/EM (ESI ⁺) m/z	Cambios en el método	Reactivo
4B		6-bromo-2-(hidroximetil)-7-(trifluorometil)-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Etapla 1: 251.1 Etapla 2: 329.0/331.0	Etapla 1: 80 °C, 48 h Etapla 2: 80 °C, 48 h	Etapla 1: (2-amino-1,3-tiazol-5-il)metanol y éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoico

Producto intermedio 5A

6-bromo-3-metil-5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona



Etapla 1: 5-(trifluorometil)-3H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona

Se añadió éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoico (2.09 mL, 14.27 mmol) a una disolución de 4H-1,2,4-triazol-3-amina (1.0 g, 11.89 mmol) en ácido acético (9 mL). Se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 4 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró el precipitado, se lavó con Et₂O y se secó para proporcionar 5-(trifluorometil)-3H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona (910 mg, 4.458 mmol, rendimiento del 37 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI⁺) m/z = 205.0 [M+H]⁺.

Etapla 2: 3-metil-5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona

Se añadió carbonato de potasio (731 mg, 5.29 mmol) a una disolución agitada de 5-(trifluorometil)-3H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona (900.0 mg, 4.41 mmol) en DMF (30 mL), seguido por yodometano (0.3 mL, 4.85 mmol) después de 10 min. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 2 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: el 40-100% de EtOAc/ciclohexano)

para proporcionar 3-metil-5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona (130 mg, 0.6 mmol, rendimiento del 14 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI⁺) m/z = 219.1 [M+H]⁺.

Etapa 3: 6-bromo-3-metil-5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el producto intermedio 1-A, etapa 2 con la siguiente modificación: se realizó la reacción usando 3-metil-5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona y calentando la mezcla hasta 80 °C durante 2 h. LC/MS (ESI⁺) m/z = 297.1/299.1 [M+H]⁺.

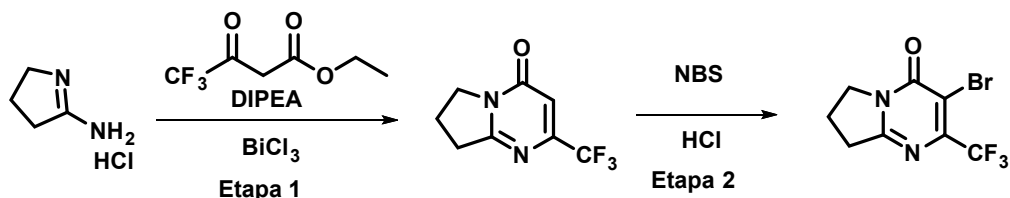
Se preparó el **Producto intermedio 5B** enumerado en la **Tabla 4** siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio **5A**, etapas 1, 2 y 3, anteriormente tal como sigue.

Tabla 4

Prod. Int. N.º	Estructura química	Nombre	CL/EM (ESI ⁺) m/z	Cambios en el método	Reactivo
5B		6-bromo-2,3-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona	Etapa 1: 219.1 Etapa 2: 233.3 Etapa 3: 311.0/313.0	Etapa 2: ta, 22 h Etapa 3: 80 °C, 8 h	Etapa 1: 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina y éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoico

Producto intermedio 6A

3-bromo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[1,2-a]pirimidin-4-ona

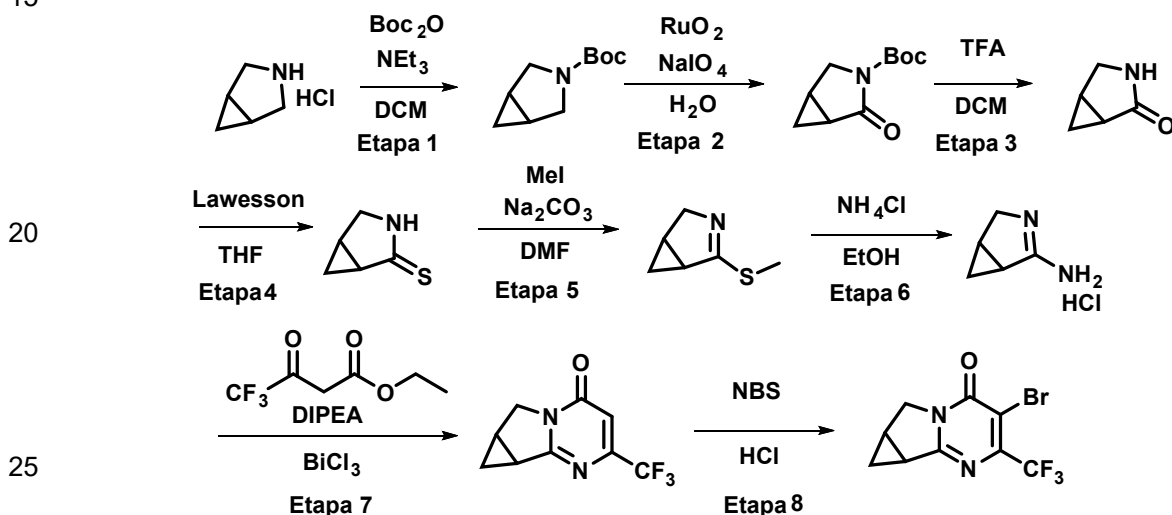


Etapa 1: 2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[1,2-a]pirimidin-4-ona

A mezcla de reacción de clorhidrato de 3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina (1.0 g, 8.29 mmol), 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etilo (6.1 mL, 41.47 mmol), tricloruro de bismuto (III) (0.26 g, 0.83 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.44 mL, 8.29 mmol) se calentó a 120 °C durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-70% de EtOAc/ciclohexano seguido por C18, el 2-50% de acetonitrilo/el 0.1% de ácido fórmico en agua) para proporcionar 2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[1,2-a]pirimidin-4-ona (440 mg, 2.16 mmol, rendimiento del 26 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI⁺) m/z = 205.0 [M+H]⁺.

Etapla 2: 3-bromo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[1,2-a]pirimidin-4-ona

Una suspensión de 2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[1,2-a]pirimidin-4-ona (375 mg, 1.84 mmol) en agua (15 mL) y HCl (disolución 2 N en agua, 0.92 mL, 1.84 mmol) se agitó a ta durante 1 h. Se añadió *N*-bromosuccinimida (409 mg, 2.3 mmol) y se continuó agitando durante la noche. Se añadió *N*-bromosuccinimida adicional (490 mg, 2.75 mmol) y se continuó agitando durante 24 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C, se trató con disol. ac. de NaOH 1 N (hasta pH 8) y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-70% de EtOAc/ciclohexano) para proporcionar 3-bromo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirrolo[1,2-a]pirimidin-4-ona (190 mg, 0.67 mmol, rendimiento del 37 %) como un sólido blanquecino. LC/MS (ESI⁺) *m/z* = 283.0/285.0 [M+H]⁺.

Producto intermedio 7A**3-bromo-2-(trifluorometil)-6,6a,7,7a-tetrahidrociclopropa[1,2]pirrolo[4,5-a]pirimidin-4-ona****Etapla 1: 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo**

Una mezcla de clorhidrato de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (2.5 g, 20.9 mmol), trietilamina (6.1 mL, 43.9 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (5 g, 23 mmol) en DCM seco (41.7 mL) se agitó a ta durante 3 h. Se añadió disolución de NH₄Cl acuosa saturada, se separaron las dos fases y se extrajo la acuosa con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (3.83 g, 20.9 mmol, rendimiento del 100 %) como un aceite marrón. LC/MS (ESI⁺) *m/z* = 184.0 [M+H]⁺.

Etapla 2: 4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

Se añadió dióxido de rutenio hidratado (32.2 mg, 0.21 mmol) a una disolución al 10% de peryodato de sodio (16.8 g, 78.74 mmol) en agua (168 ml). Tras agitar a ta durante 20 minutos,

se añadió una disolución de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (3.83 g, 20.9 mmol) en EtOAc (56 mL) y se agitó vigorosamente la mezcla de reacción resultante a ta durante 16 h. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Se añadió alcohol isopropílico (20 mL) a las fases orgánicas combinadas y se agitó la mezcla a ta durante 3 h, tras lo cual se separaron por filtración los precipitados. Se lavó el filtrado con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró cuidadosamente a presión reducida para proporcionar 4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (4.1 g, 20.9 mmol, rendimiento del 100 %) como un aceite marrón. LC/MS (ESI⁺) m/z = 198.3 [M+H]⁺.

Etapas 3: 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-4-ona

Una disolución de 4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (4.1 g, 20.9 mmol) y ácido trifluoroacético (3.81 ml, 49.74 mmol) en DCM (15 ml) se agitó a ta durante 1 h. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución de NaHCO₃ ac. saturada y se extrajo con DCM (3x). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró cuidadosamente a presión reducida para proporcionar 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-4-ona (1.5 g, 15.44 mmol, rendimiento del 74 %) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.03 (s a, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 3.14 (d, J=10.3 Hz, 1H), 1.90 (cd, J=4.4, 5.9 Hz, 1H), 1.62 (td, J=1.5, 3.1, 5.8, 8.6 Hz, 1H), 1.01 (dt, J=4.0, 8.0 Hz, 1H), 0.45 (c, J=4.0 Hz, 1H).

Etapas 4: 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-4-tiona

Una mezcla de 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-4-ona (500 mg, 5.15 mmol) y reactivo de Lawesson (1.25 g, 3.09 mmol) en THF (5.7 ml) se calentó hasta reflujo durante 2 h. Tras enfriar hasta ta, se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó el material de residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-50% de EtOAc/ciclohexano) para dar 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-4-tiona (450 mg, 3.98 mmol, rendimiento del 77 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.33 - 0.46 (m, 1H) 1.10 - 1.26 (m, 1H) 2.04 (m, 1H) 2.22 - 2.32 (m, 1H) 3.46 (d, J=12.54 Hz, 1H) 3.65 (dd, J=12.54, 6.16 Hz, 1H) 9.40 - 9.63 (m, 1H).

Etapas 5: 4-metilsulfanil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-eno

Una mezcla de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-4-tiona (425 mg, 3.76 mmol), carbonato de sodio (438 mg, 4.13 mmol) y yodometano (0.26 ml, 4.13 mmol) en DMF (18.8 ml) se agitó a ta durante 5 h. Se repartió la mezcla entre agua y EtOAc y se extrajo con EtOAc (3x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron cuidadosamente a presión reducida para proporcionar 4-metilsulfanil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-eno (475 mg, 3.76 mmol, rendimiento del 100 %) como un aceite amarillento, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI⁺) m/z = 127.9 [M+H]⁺.

Etapas 6: clorhidrato de 3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-en-4-amina

Una mezcla de 4-metilsulfanil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-eno (475 mg, 3.76 mmol) y cloruro de amonio (221 mg, 4.13 mmol) en etanol anhidro (9 ml) se calentó hasta reflujo durante

6 h. Tras enfriar hasta ta, se concentró la mezcla de reacción a vacío para proporcionar clorhidrato de 3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-en-4-amina en bruto (500 mg, 3.76 mmol, rendimiento del 100 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.62 - 0.69 (m, 1H) 1.34 (m, 1H) 2.16 - 2.26 (m, 1H) 2.34 (m, 1H) 3.47 - 3.55 (m, 1H) 3.66 (m, 1H) 8.31 - 9.81 (m, 3H).

Etapa 7: 2-(trifluorometil)-6,6a,7,7a-tetrahidrociclopropa[1,2]pirrolo[4,5-a]pirimidin-4-ona

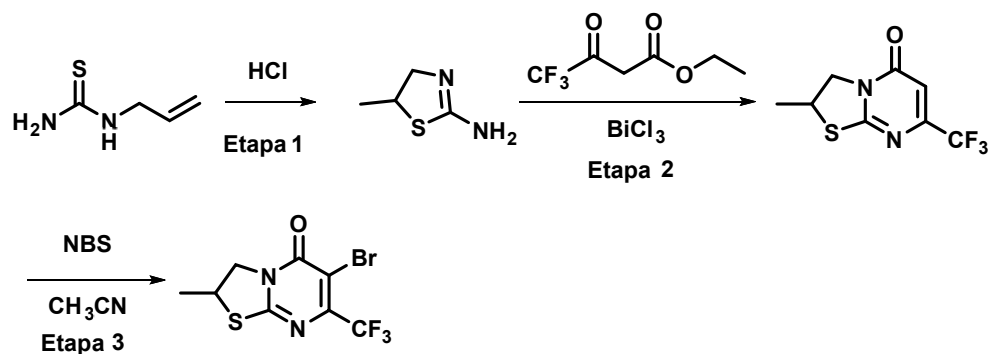
Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el **Producto intermedio 6A**, etapa 1 con la siguiente modificación: se realizó la reacción con clorhidrato de 3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-en-4-amina, DIPEA y éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoico. LC/MS (ESI⁺) m/z = 217.0 [M+H]⁺.

Etapa 8: 3-bromo-2-(trifluorometil)-6,6a,7,7a-tetrahidrociclopropa[1,2]pirrolo[4,5-a]pirimidin-4-ona

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el **Producto intermedio 1 6A**, etapa 2 con la siguiente modificación: se realizó la reacción con 2-(trifluorometil)-6,6a,7,7a-tetrahidrociclopropa[1,2]pirrolo[4,5-a]pirimidin-4-ona. LC/MS (ESI⁺) m/z = 295.0/297.0 [M+H]⁺.

Producto intermedio 8A

6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Etapa 1: 5-metil-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-amina

Se calentó una disolución de prop-2-enitiourea (2.0 g, 17.21 mmol) en HCl ac. 3 N (30.0 mL, 103.5 mmol) a 70 °C durante 16 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporó la mezcla a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía de intercambio catiónico fuerte para proporcionar 5-metil-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-amina (1.67 g, 14.37 mmol, rendimiento del 84 %) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI⁺) m/z = 116.9 [M+H]⁺.

Etapa 2: 2-metil-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el **Producto intermedio 1A**, etapa 1 con la siguiente modificación: se realizó la reacción usando 5-metil-4,5-

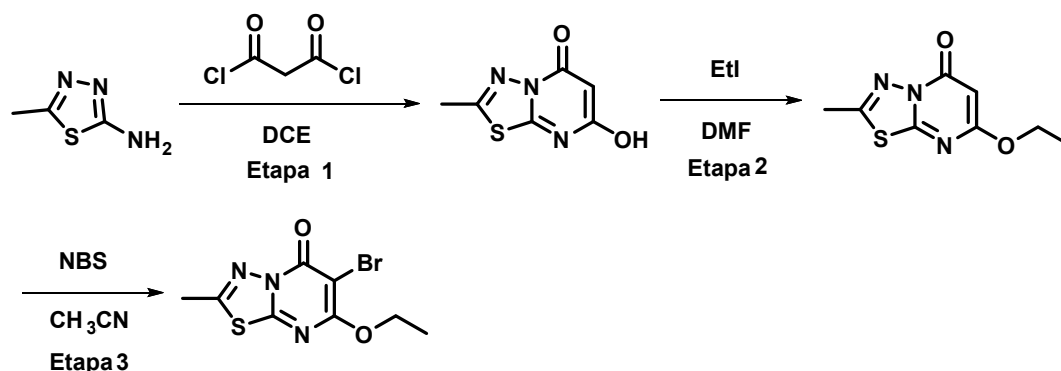
dihidro-1,3-tiazol-2-amina y éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoico calentando la mezcla de reacción hasta 100 °C durante 24 h. LC/MS (ESI⁺) m/z = 237.0 [M+H]⁺.

Etapa 3: 6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el **Producto intermedio 1A**, etapa 2 con la siguiente modificación: se realizó la reacción con 2-metil-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona y calentando la mezcla de reacción hasta 80 °C durante 20 h. LC/MS (ESI⁺) m/z = 315.1/317.1 [M+H]⁺.

Producto intermedio 9A

6-bromo-7-etoxi-2-metil-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Etapa 1: 7-hidroxi-2-metil-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

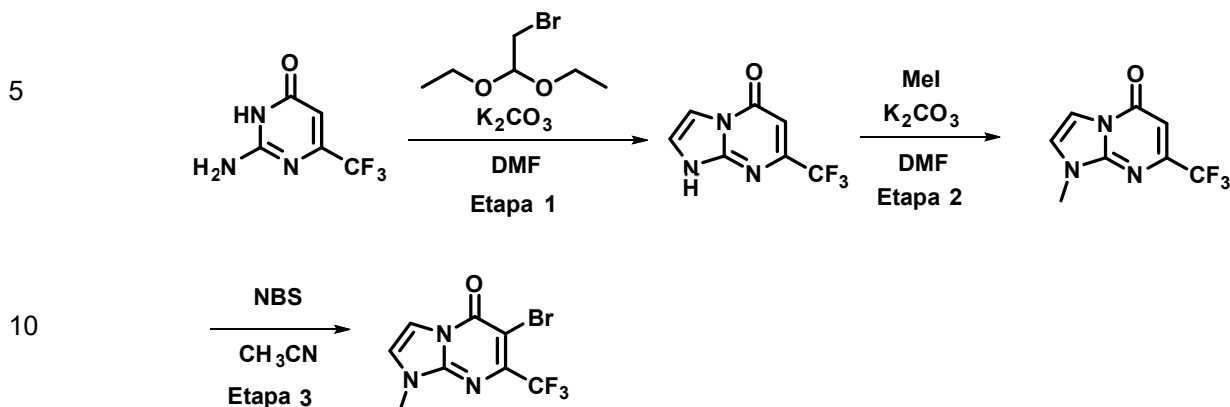
Se añadió gota a gota dicloruro de malonilo (0.84 mL, 8.68 mmol) a una disolución de 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1 g, 8.68 mmol, Enamine) en DCE (8.2 mL) enfriado hasta 0 °C. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 48 h. Se filtró la suspensión, se lavó con DCM (3x30mL) y agua (2x20 mL) y se secó a vacío para proporcionar 7-hidroxi-2-metil-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (950 mg, 5.19 mmol, rendimiento del 60 %). LC/MS (ESI⁺) m/z = 183.9 [M+H]⁺.

Etapa 2: 7-etoxi-2-metil-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Se añadió yodoetano (625.79 mg, 4.01 mmol) a una disolución de 7-hidroxi-2-metil-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (700.0 mg, 3.82 mmol) en DMF (18.67 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 65 °C durante 16 h. Tras enfriar hasta ta, se concentró la mezcla a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-10% de MeOH/DCM) para proporcionar 7-etoxi-2-metil-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (306 mg, 1.45 mmol, rendimiento del 38 %). LC/MS (ESI⁺) m/z = 212.0 [M+H]⁺.

Etapa 3: 6-bromo-7-etoxi-2-metil-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el **Producto intermedio 1A**, etapa 2 con la siguiente modificación: se realizó la reacción con 7-etoxi-2-metil-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona. LC/MS (ESI⁺) m/z = 289.9/291.9 [M+H]⁺.

Producto intermedio 10A**6-bromo-1-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona****Etapa 1: 7-(trifluorometil)-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona**

15 Se añadió 2-bromo-1,1-dietoxietano (4.4 g, 22.33 mmol) a una disolución agitada de 2-amino-6-(trifluorometil)-1H-pirimidin-4-ona (2.0 g, 11.17 mmol) y carbonato de potasio (3.86 g, 27.92 mmol) en DMF (16 mL) a ta. Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 16 h, luego se enfrió hasta ta y se repartió entre agua y EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en ácido acético (10.66 mL, 186.33 mmol) y se calentó a 120°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla hasta ta, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Se añadió lentamente la fase orgánica a una disolución de NaHCO₃ ac. sat. Se separaron las dos fases y se lavó la orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-60% de EtOAc/ciclohexano) para proporcionar 7-(trifluorometil)-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (580 mg, 2.86 mmol, rendimiento del 26 %). LC/MS (ESI⁺) m/z = 204.2 [M+H]⁺.

20

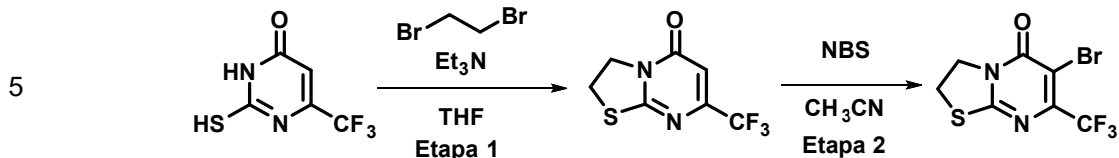
25

Etapa 2: 1-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el **Producto intermedio 5A**, etapa 2 con la siguiente modificación: se realizó la reacción usando 7-(trifluorometil)-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona. LC/MS (ESI⁺) m/z = 218.2 [M+H]⁺.

Etapa 3: 6-bromo-1-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el **Producto intermedio 1A**, etapa 2 con la siguiente modificación: se realizó la reacción con 1-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona. LC/MS (ESI⁺) m/z = 296.2/298.2 [M+H]⁺.

Producto intermedio 11A**6-bromo-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona****Etapa 1: 7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona**

Se añadió 1,2-dibromoetano (105.35 mg, 0.560 mmol) a una disolución agitada de 2-sulfanil-4-(trifluorometil)-1H-pirimidin-6-ona (100.0 mg, 0.51 mmol) y trietilamina (0.14 mL, 1.02 mmol) en THF (3 mL). Tras agitar a ta durante 24 h, se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 5 h. Tras enfriar hasta ta, se concentró la mezcla a presión reducida, se diluyó el residuo con EtOAc y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (110 mg, 0.5 mmol, rendimiento del 97 %) como un aceite amarillo pálido. LC/MS (ESI⁺) m/z = 223.1 [M+H]⁺.

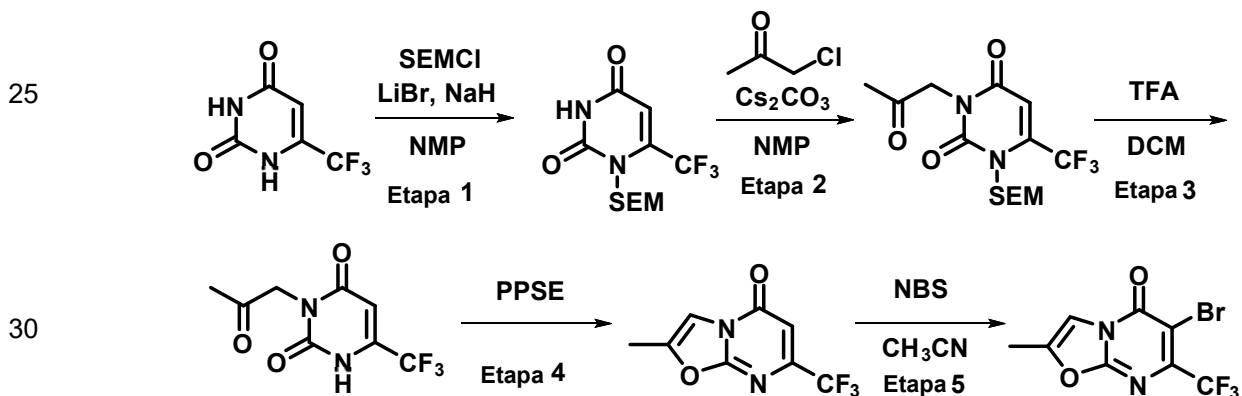
10

15

Etapa 2: 6-bromo-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el **Producto intermedio 1A**, etapa 2 con la siguiente modificación: se realizó la reacción con 7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona. LC/MS (ESI⁺) m/z = 301.1/303.1 [M+H]⁺.

20

Producto intermedio 12A**6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-[1,3]oxazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona****Etapa 1: 6-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirimidin-2,4-diona**

Se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 55.50 mg, 1.39 mmol) a una disolución de 6-(trifluorometil)uracilo (250 mg, 1.39 mmol) y bromuro de litio (122 mg, 1.39 mmol) en NMP anhidro (4.8 mL). Se agitó la mezcla a ta durante 30 minutos, luego se añadió 2-(clorometoxi)etil-trimetilsilano (0.25 mL, 1.39 mmol). Tras agitar durante 4 h a ta, se diluyó la

35

mezcla con disolución ac. de Na_2CO_3 al 10% y se extrajo con EtOAc (2x). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , el 10-30% de EtOAc/ciclohexano) para proporcionar 6-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirimidin-2,4-diona (165 mg, 0.53 mmol, rendimiento del 38 %) como un aceite incoloro. ^1H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ -0.02 (s, 9H), 0.89 – 0.85 (m, 2H), 3.66 – 3.61 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.31 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 12.00 – 11.94 (m, 1H).

Etapa 2: 3-(2-oxopropil)-6-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirimidin-2,4-diona

Se añadió 1-cloro-2-propanona (0.02 mL, 0.27 mmol) a una suspensión de 6-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirimidin-2,4-diona (70 mg, 0.23 mmol) y carbonato de cesio (148 mg, 0.45 mmol) en NMP (1 mL). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 16h, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (3x). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , el 10-30% de EtOAc/ciclohexano) para proporcionar 3-(2-oxopropil)-6-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirimidin-2,4-diona (74 mg, 0.2 mmol, rendimiento del 90 %) como un aceite incoloro. ^1H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ -0.02 (s, 9H), 0.89 – 0.84 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.64 – 3.60 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.55 (s, 1H).

Etapa 3: 3-(2-oxopropil)-6-(trifluorometil)-1H-pirimidin-2,4-diona

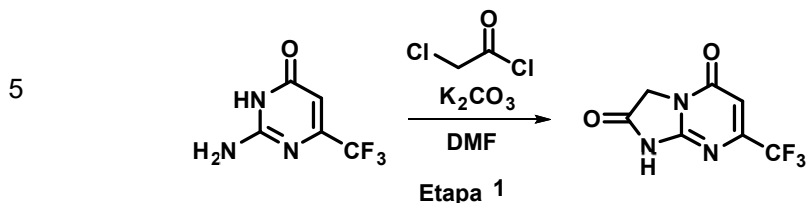
Una disolución de 3-(2-oxopropil)-6-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirimidin-2,4-diona (72 mg, 0.2 mmol) en TFA (0.5 mL) se agitó a ta durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío para proporcionar 3-(2-oxopropil)-6-(trifluorometil)-1H-pirimidin-2,4-diona (45 mg, 0.19 mmol, rendimiento del 97 %) que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LC/MS (ESI^+) m/z = 237.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4: 2-metil-7-(trifluorometil)-[1,3]oxazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Una mezcla de 3-(2-oxopropil)-6-(trifluorometil)-1H-pirimidin-2,4-diona (45 mg, 0.19 mmol) en polifosfato de trimetilsililo (2 mL) se calentó a 160 °C durante 6 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta, se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-metil-7-(trifluorometil)-[1,3]oxazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (42 mg, 0.19 mmol, rendimiento del 100 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI^+) m/z = 219.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

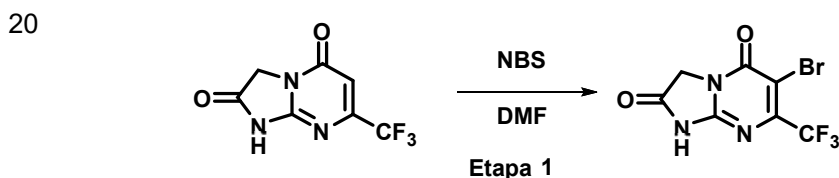
Etapa 5: 6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-[1,3]oxazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el **Producto intermedio 1A**, etapa 2 con la siguiente modificación: se realizó la reacción usando 2-metil-7-(trifluorometil)-[1,3]oxazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona. LC/MS (ESI^+) m/z = 297.0/299.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Producto intermedio 13A**7-(trifluorometil)-1,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona****Etapa 1: 7-(trifluorometil)-1,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona**

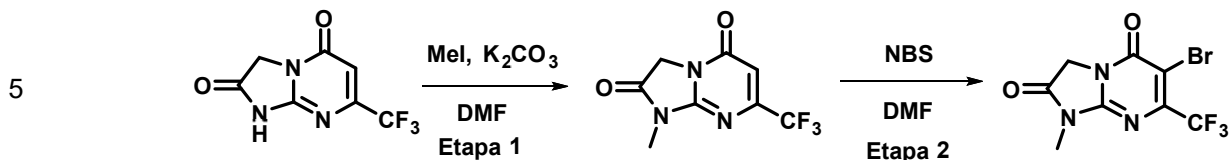
10 Se añadió cloruro de 2-cloroacetilo (1.96 mL, 24.57 mmol) gota a gota a una disolución agitada de 2-amino-6-(trifluorometil)-1H-pirimidin-4-ona (2.0 g, 11.17 mmol) en DMF (13 mL) a ta. Se calentó la mezcla resultante a 50 °C durante 3 h y se agitó a ta durante la noche. Se añadió carbonato de potasio (4.63 g, 33.5 mmol) y se agitó la suspensión a 50 °C durante 2 h. Tras enfriar hasta ta, se diluyó la mezcla con agua, se trató con disolución ac. de HCl 1 M hasta pH=4 y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-5% de MeOH/DCM) para proporcionar 7-(trifluorometil)-1,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona (1.31 g, 5.98 mmol, rendimiento del 54 %). LC/MS (ESI⁺) m/z = 220.2 [M+H]⁺.

15

Producto intermedio 14A**7-(trifluorometil)-1,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona****Etapa 1: 6-bromo-7-(trifluorometil)-1,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona**

25 Una mezcla de 7-(trifluorometil)-1,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona (**Producto intermedio 13A**, 700 mg, 3.19 mmol) y N-bromosuccinimida (682 mg, 3.83 mmol) en DMF (13 mL) se agitó a ta durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 10% de MeOH/DCM) para dar 6-bromo-7-(trifluorometil)-1,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona (708 mg, 2.38 mmol, rendimiento del 59 %). LC/MS (ESI⁺) m/z = 296.1/298.1 [M-H]⁻.

30

Producto intermedio 15A**6-bromo-1-metil-7-(trifluorometil)-3H-imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona****Etapa 1: 1-metil-7-(trifluorometil)-3H-imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona**

Se añadió yodometano (1.79 mL, 28.73 mmol) a una suspensión agitada de 7-(trifluorometil)-1,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona (**Producto intermedio 13A**, 5.3 g, 23.95 mmol) y carbonato de potasio (3.97 g, 28.73 mmol) en DMF (100 mL). Se agitó la mezcla a ta durante 1.5 h, luego se repartió entre agua y EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-30% de EtOAc/ciclohexano) para dar 1-metil-7-(trifluorometil)-3H-imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona (3.18 g, 13.64 mmol, rendimiento del 57 %). LC/MS (ESI⁺) m/z = 234.2 [M+H]⁺.

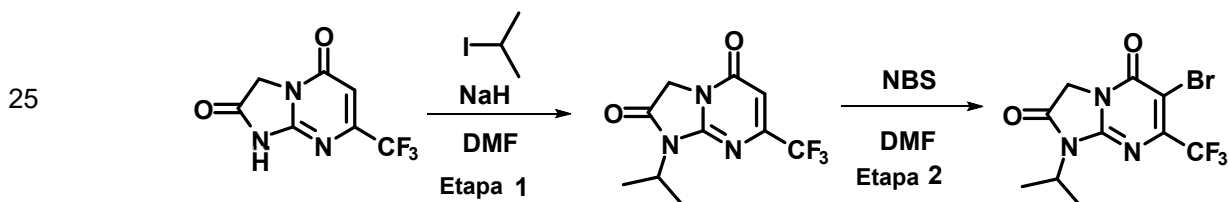
10

15

Etapa 2: 6-bromo-1-metil-7-(trifluorometil)-3H-imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el **Producto intermedio 14A**, etapa 2 con la siguiente modificación: se realizó la reacción con 1-metil-7-(trifluorometil)-3H-imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona y calentando la mezcla hasta 50 °C durante 1 h. LC/MS (ESI⁺) m/z = 310.1/312.2 [M-H]⁻.

20

Producto intermedio 16A**6-bromo-1-propan-2-il-7-(trifluorometil)-3H-imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona****Etapa 1: 1-propan-2-il-7-(trifluorometil)-3H-imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona**

Se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 54.80 mg, 1.37 mmol) a una disolución agitada de 7-(trifluorometil)-1,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona (**Producto intermedio 13A**, 300.0 mg, 1.37 mmol) en DMF anhidra (2.7 mL) a 0 °C. Se agitó la mezcla a ta durante 10 min, luego se añadió 2-yodopropano (0.15 mL, 1.51 mmol) y se calentó la mezcla a 70 °C durante 2 h. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución de NH₄Cl ac. sat y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-25% de EtOAc/ciclohexano) para dar 1-propan-2-il-7-(trifluorometil)-3H-

30

35

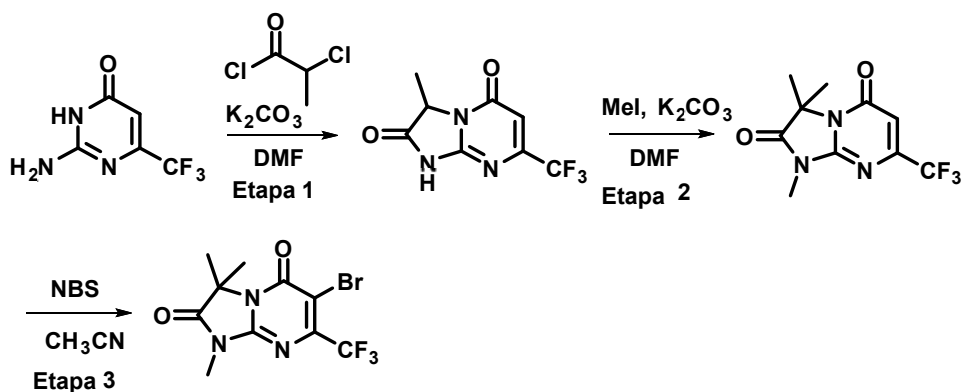
imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona (78 mg, 0.30 mmol, rendimiento del 22 %). LC/MS (ESI⁺) m/z = 262.3 [M+H]⁺.

Etapas 2: 6-bromo-1,3,3-trimetil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el **Producto intermedio 14A**, etapa 2 con la siguiente modificación: se realizó la reacción con 1-propan-2-il-7-(trifluorometil)-3H-imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona y calentando la mezcla hasta 50 °C durante 3 h. LC/MS (ESI⁺) m/z = 338.2/340.1 [M-H].

Producto intermedio 17A

6-bromo-1,3,3-trimetil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona



Etapas 1: 3-metil-7-(trifluorometil)-1,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el **Producto intermedio 14A**, etapa 1 con la siguiente modificación: se realizó la reacción con 2-amino-6-(trifluorometil)-1H-pirimidin-4-ona y cloruro de 2-cloropropanoilo. LC/MS (ESI⁺) m/z = 234.2 [M+H]⁺.

Etapas 2: 1,3,3-trimetil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona

Se añadió yodometano (70 µL, 1.16 mmol) a una suspensión agitada de 3-metil-7-(trifluorometil)-1,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona (225.0 mg, 0.970 mmol) y carbonato de potasio (160 mg, 1.16 mmol) en DMF (4 mL). Se agitó la mezcla a ta durante 1.5 h, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-40% de EtOAc/ciclohexano) para proporcionar 1,3,3-trimetil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona (90 mg, 0.35 mmol, rendimiento del 36 %). LC/MS (ESI⁺) m/z = 262.2 [M+H]⁺.

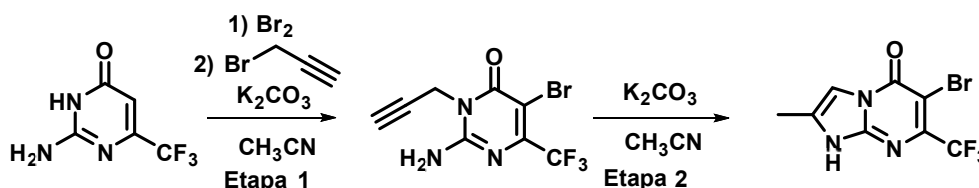
Etapas 3: 6-bromo-1,3,3-trimetil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona

Una disolución de 1,3,3-trimetil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona (90 mg, 0.34 mmol) y N-bromosuccinimida (80 mg, 0.45 mmol) en MeCN (4 mL) se calentó a 80 °C

durante 2 h. Se añadió más *N*-bromosuccinimida (80 mg, 0.45 mmol) y se continuó calentando durante la noche. Tras enfriar hasta ta, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-40% de EtOAc/ciclohexano) para obtener 6-bromo-1,3,3-trimetil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-2,5-diona (55 mg, 0.16 mmol, rendimiento del 47 %). LC/MS (ESI⁺) *m/z* = 340.2/342.2 [M+H]⁺.

Producto intermedio 18A

6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-1H-imidazo[1,2-*a*]pirimidin-5-ona

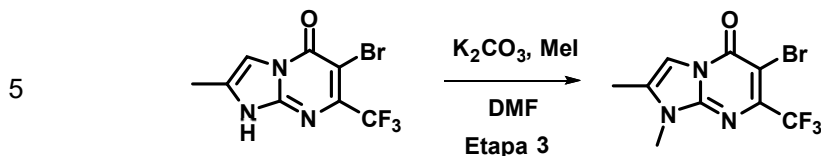


Etapa 1: 2-amino-5-bromo-3-prop-2-inil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-ona

Se añadió gota a gota bromo molecular (1.76 mL, 34.28 mmol) a una suspensión agitada de 2-amino-4-hidroxi-6-(trifluorometil)pirimidina (6.14 g, 34.28 mmol) en MeCN (61.4 mL). Tras completarse la adición, se añadió carbonato de potasio (9.48 g, 68.57 mmol) en una porción, seguido por 3-bromo-1-propino (3.05 mL, 27.43 mmol) después de 5 min. Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 3 h, luego se enfrió hasta ta y se agitó durante 16 h. Se añadió 3-bromo-1-propino adicional (0.150 mL, 0.35 mmol) y se calentó la mezcla a 80 °C durante 5 h. Tras enfriar hasta ta, se añadió DCM (20 mL) y se agitó la mezcla a ta durante 2 min. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con DCM (20 mL) y se descartó. Se evaporó el filtrado a presión reducida proporcionando 2-amino-5-bromo-3-prop-2-inil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-ona (8.05 g, 27.19 mmol, rendimiento del 79 %) como un sólido ligeramente naranja. Se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LC/MS (ESI⁺) *m/z* = 295.9 [M+H]⁺.

Etapa 2: 6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-1H-imidazo[1,2-*a*]pirimidin-5-ona

Se añadió carbonato de potasio (4.9 g, 35.47 mmol) a una disolución agitada de 2-amino-5-bromo-3-prop-2-inil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-ona (7.0 g, 23.65 mmol) en MeCN (70 mL). Se calentó la mezcla a 80 °C durante 4 h y se agitó a ta durante la noche. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió DCM (70 mL) y se agitó la mezcla a ta durante 15 min. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con DCM (50 mL). Se trituro el sólido obtenido con HCl (disolución ac. 1 M, 90 mL), se filtró, se lavó con H₂O (15 mL) y se secó a vacío para proporcionar 6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-1H-imidazo[1,2-*a*]pirimidin-5-ona (5.95 g, 20.1 mmol, rendimiento del 85%). LC/MS (ESI⁺) *m/z* = 296.1 [M+H]⁺.

Producto intermedio 19A**6-bromo-1,2-dimetil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona****Etapa 1: 6-bromo-1,2-dimetil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona**

Se añadió carbonato de potasio (840.4 mg, 6.08 mmol) a una disolución agitada de 6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 18A, 1.5 g, 5.07 mmol) en DMF (50 mL), seguido por yodometano (0.35 mL, 5.57 mmol) después de 10 min. Se agitó la mezcla a ta durante 4 h, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con agua helada (x2) y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-20% de EtOAc/DCM) para dar 6-bromo-1,2-dimetil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (1.38 g, 4.45 mmol, rendimiento del 88 %). LC/MS (ESI⁺) m/z = 310.0/311.9 [M+H]⁺.

10

15

Se prepararon los **Productos intermedios 19B-19D** enumerados en la **Tabla 5** a continuación siguiendo el procedimiento descrito para el **Producto intermedio 19A**, etapa 1, anteriormente tal como sigue.

Tabla 5

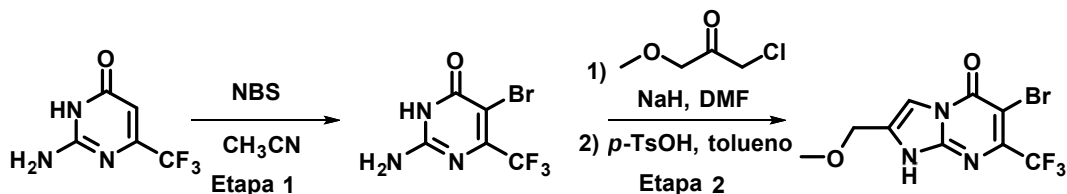
20

Pro d. Int. N.º	Estructura química	Nombre	CL/EM (ESI ⁺) m/z	Condi ción cambios	Reactivo
25 19B		6-bromo-1-etil-2-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	324.0/ 325.9	ta, 16 h	6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 18A) y yodoetano
30 19C		6-bromo-1-(2-metoxietil)-2-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	353.9/ 356.0	60 °C, 24 h	6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 18A) y 1-bromo-2-metoxietano
35 19D		6-bromo-2-metil-1-propan-2-il-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	338.0/ 340.0	50 °C, 6 h	6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Producto

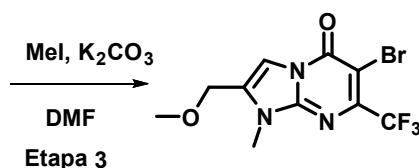
					intermedio 18A) y 2-yodopropano
--	--	--	--	--	---

Producto intermedio 20A**6-bromo-2-(metoximetil)-1-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona**

5



10

**Etapa 1: 2-amino-5-bromo-4-(trifluorometil)-1H-pirimidin-6-ona**

15

Una disolución de 2-amino-4-(trifluorometil)-1H-pirimidin-6-ona (2.5 g, 13.96 mmol) y *N*-bromosuccinimida (2.61 g, 14.66 mmol) en MeCN (25 mL) se agitó a ta durante 2 h. Se concentró la mezcla a vacío, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, disoluciones de NaHCO₃ ac. sat. y de Na₂S₂O₃ ac. sat. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 2-amino-5-bromo-4-(trifluorometil)-1H-pirimidin-6-ona (1.75 g, 6.78 mmol, rendimiento del 49 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI⁺) *m/z* = 258.0/260.0 [M+H]⁺.

20

Etapa 2: 6-bromo-2-(metoximetil)-7-(trifluorometil)-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

25

Se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 151 mg, 3.78 mmol) a una disolución de 2-amino-5-bromo-4-(trifluorometil)-1H-pirimidin-6-ona (750 mg, 2.91 mmol) en DMF anhidra (12 mL), seguido por 1-cloro-3-metoxipropan-2-ona (463 mg, 3.78 mmol, Enamine) después de 15 min. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 16 h, luego se concentró a vacío y se disolvió el residuo en tolueno (10 mL). Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico hidratado (55 mg, 0.29 mmol) y se calentó la mezcla a 75 °C durante 1 h. Tras enfriar hasta ta, se trató la mezcla con disolución de NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (C18, el 3-45% de MeCN/el 0.1% de ácido fórmico en agua). Para proporcionar 6-bromo-2-(metoximetil)-7-(trifluorometil)-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (312 mg, 0.96 mmol, rendimiento del 33 %) como un sólido amarillo pálido. LC/MS (ESI⁺) *m/z* = 326.0/328.0 [M+H]⁺.

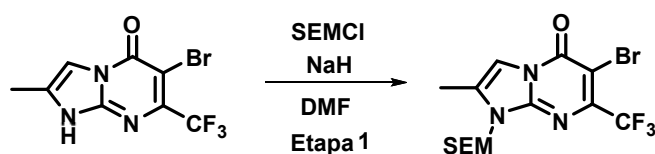
35

Etapla 3: 6-bromo-2-(metoximetil)-1-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el **Producto intermedio 19A**, etapa 3 con la siguiente modificación: se realizó la reacción con 6-bromo-2-(metoximetil)-7-(trifluorometil)-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona. LC/MS (ESI⁺) m/z = 340.0/342.0 [M+H]⁺.

Producto intermedio 21A

6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



Etapla 1: 6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

Se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 243 mg, 6.08 mmol) a una disolución agitada de 6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**Producto intermedio 18A**, 1.5 g, 5.07 mmol) en DMF anhidra (50.7 mL) a 0 °C. Después de 15 min a 0 °C, se añadió 2-(clorometoxi)etil-trimetilsilano (1.17 mL, 6.59 mmol) y se agitó la mezcla a ta durante 1 h. Se trató la mezcla con disolución de NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua helada y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-50% de EtOAc/ciclohexano) para dar 6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (1.8 g, 4.22 mmol, rendimiento del 83 %). LC/MS (ESI⁺) m/z = 426.0/428.0 [M+H]⁺.

Se prepararon los **Productos intermedios 21B–21C** enumerados en la **Tabla 6** siguiendo el procedimiento descrito para el **Producto intermedio 21A**, etapa 1, anteriormente tal como sigue.

Tabla 6

Pro d. Int. N.º	Estructura química	Nombre	CL/EM (ESI ⁺) m/z	Condiciones	Reactivo
21B		6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	350.0/352.0	80 °C, 5 h	6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

5
10

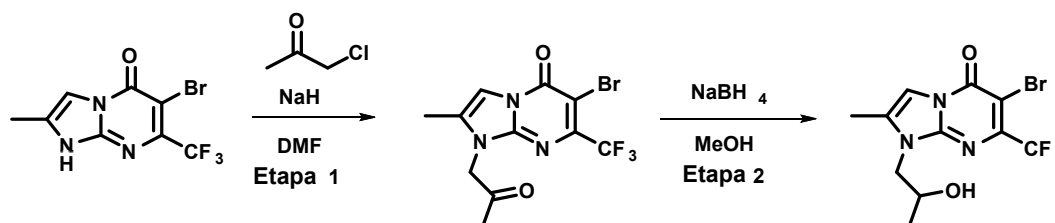
					(Producto intermedio 18A) y bromometilciclopropano
21C		6-bromo-1-[2-(dimetilamino)etil]-2-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	367.2/369.2	80 °C, 16 h	6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 18A) y clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina

Producto intermedio 22A

15

6-bromo-1-(2-hidroxipropil)-2-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

20

**Etapa 1: 6-bromo-2-metil-1-(2-oxopropil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona**

25

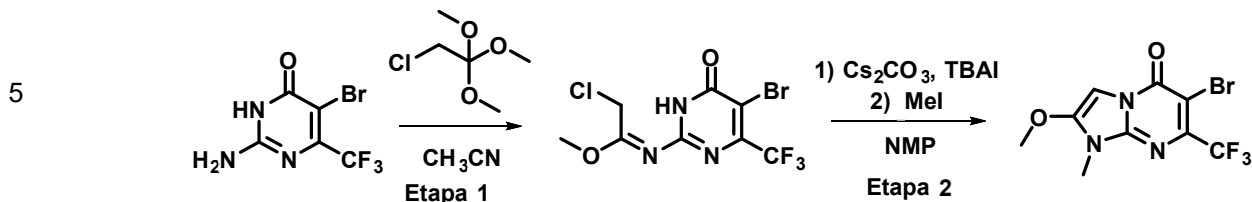
Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el **Producto intermedio 21A**, con la siguiente modificación: se realizó la reacción con 6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-1H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**Producto intermedio 18A**) y 1-cloro-2-propanona. LC/MS (ESI⁺) m/z = 352.0/354.0 [M+H]⁺.

Etapa 2: 6-bromo-1-(2-hidroxipropil)-2-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

30

Se añadió NaBH₄ (10.7 mg, 0.28 mmol) a una disolución de 6-bromo-2-metil-1-(2-oxopropil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (100.0 mg, 0.280 mmol) en metanol (2.8 mL) enfriado hasta 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h, luego se extinguió con disolución de NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (2x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-100% de EtOAc/ciclohexano) para dar 6-bromo-1-(2-hidroxipropil)-2-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (67 mg, 0.19 mmol, rendimiento del 67 %). LC/MS (ESI⁺) m/z = 354.0/356.0 [M+H]⁺.

35

Producto intermedio 23A**6-bromo-2-metoxi-1-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona**

Etapa 1: N-(5-bromo-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-2-il)-2-cloroacetimidato de metilo

10 Una mezcla de 2-amino-5-bromo-4-(trifluorometil)-1H-pirimidin-6-ona (1 g, 3.88 mmol) y 2-cloro-1,1,1-trimetoxietano (3.0 mL, 22.26 mmol) en MeCN (10 mL) se calentó a 100 °C durante 16 h. Tras enfriar hasta ta, se evaporó la mezcla a presión reducida para dar N-(5-bromo-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-2-il)-2-cloroacetimidato de metilo (1.35 g, 3.88 mmol). Se usó el producto en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI⁺) m/z = 348.0/350.0/351.9 [M+H]⁺.

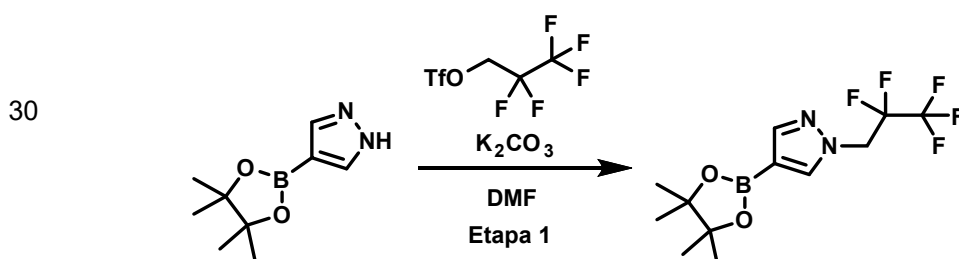
15

Etapa 2: 6-bromo-2-metoxi-1-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

El N-(5-bromo-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-2-il)-2-cloroacetimidato de metilo en bruto (1.35 g, 3.88 mmol) se suspendió en NMP (13 mL) y se añadieron yoduro de tetrabutilamonio (143.2 mg, 0.39 mmol) y carbonato de cesio (2.53 g, 7.75 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 100 °C durante 1 h, luego se enfrió hasta ta. Se añadió MeI (0.27 mL, 4.26 mmol) y se agitó la reacción a 40 °C durante 16 h. Se trató la mezcla con H₂O y se extrajo con EtOAc (2x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-60% de EtOAc/ciclohexano) para dar 6-bromo-2-metoxi-1-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona. LC/MS (ESI⁺) m/z = 326.0/328.0 [M+H]⁺.

20

25

Producto intermedio 24A**1-(2,2,3,3,3-Pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol**

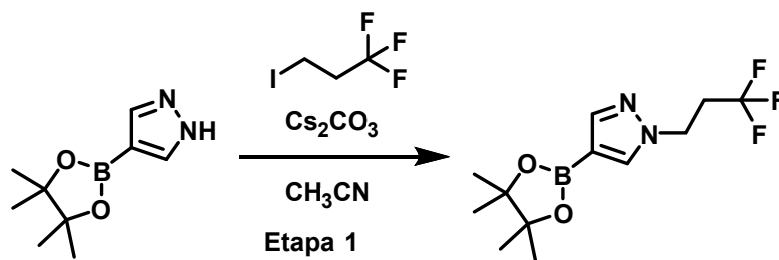
35

Etapla 1: 1-(2,2,3,3,3-Pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol.

En un vial resellable se introdujeron éster pinacólico del ácido 4-pirazolborónico (0.5 g, 2.6 mmol), carbonato de potasio (0.7 g, 5 mmol), DMF (3 ml) y trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo (1.0 g, 3.5 mmol, Matrix Scientific). Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 12 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta y se repartió entre agua y EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se adsorbió sobre un lecho de gel de sílice. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-60% de EtOAc/heptano) proporcionó 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (289 mg, 0.9 mmol, rendimiento del 34 %) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (s, 16H) 4.75 (t, J=14.10 Hz, 2H) 7.80 (s, 1H) 7.84 (s, 1H).

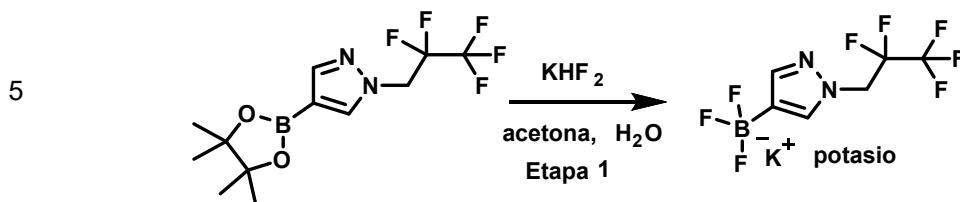
Producto intermedio 25A

4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol



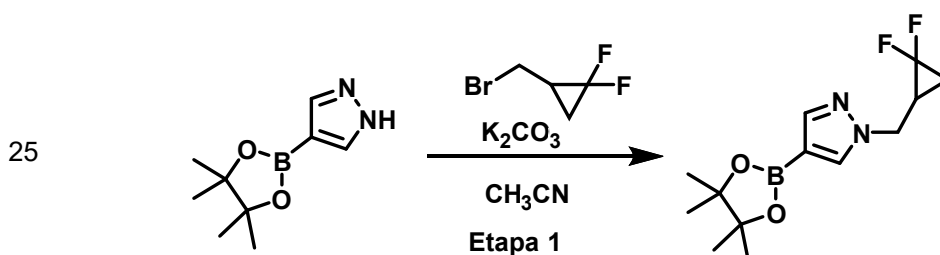
Etapa 1: 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol

En un vial resellable se introdujeron éster pinacólico del ácido 4-pirazolborónico (500 mg, 2.6 mmol), acetonitrilo (5 mL), carbonato de cesio (1.7 g, 5.1 mmol) y 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano (604 µl, 5.15 mmol, Oakwood). Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 12 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta y se filtró con EtOAc a través de un lecho de celite. Se lavó el filtrado con salmuera y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-60% de EtOAc/heptano) para proporcionar 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol (137 mg, 0.47 mmol, rendimiento del 18 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (s, 13H) 2.74 (dt, J=10.37, 7.36 Hz, 2H) 4.37 (t, J=7.36 Hz, 2H) 7.71 (s, 1H) 7.81 (s, 1H).

Producto intermedio 26A**Trifluoro-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirazol-4-il]borohidruro de potasio****Etapa 1: Trifluoro-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirazol-4-il]borohidruro de potasio**

10 Una mezcla de 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (**Producto intermedio 24A**, 1.0 g, 3.07 mmol) y bifluoruro de potasio (0.79 g, 10.12 mmol) en acetona (15 mL) y agua (5 mL) se agitó a ta durante 2 h. Se evaporó el disolvente, se suspendió el residuo en acetona caliente (25 mL) y se filtró para eliminar las sales no disueltas. Se evaporó el disolvente, se redisolvió el residuo en acetona caliente, se enfrió hasta ta y se permitió que reposara durante la noche. Se recogió el producto cristalizado, se lavó con acetona

15 fría y se secó a vacío para dar trifluoro-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirazol-4-il]borohidruro de potasio (270 mg, 0.88 mmol, rendimiento del 29 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.98 (t, $J=15.30$ Hz, 2H), 7.03 - 7.33 (m, 2H).

Producto intermedio 27A**1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol****Etapa 1: 1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol**

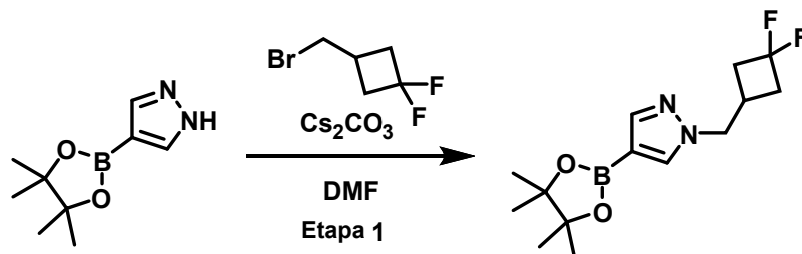
30 En un vial resellable se introdujeron éster pinacólico del ácido 4-pirazolborónico (1 g, 5.15 mmol), carbonato de potasio (1.42 g, 10.3 mmol), acetonitrilo (20 ml) y 2-(bromometil)-1,1-difluorociclopropano (1.06 g, 6.18 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 4 h, luego se enfrió hasta ta y se filtró, lavando con MeCN. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , el 0-50% de EtOAc/ciclohexano) para

35 proporcionar 1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il)pirazol (460 mg, 1.62 mmol, rendimiento del 31 %) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI⁺) m/z = 285.2 [M+H]⁺.

Producto intermedio 28A

1-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol

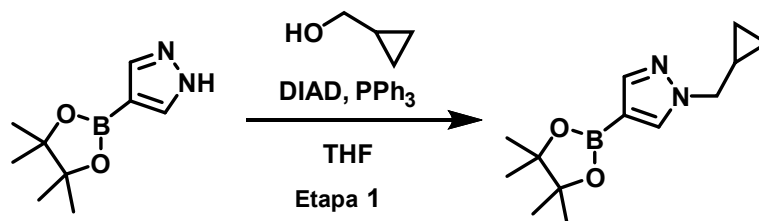


Etapa 1: 1-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol

Se añadió una disolución de 3-(bromometil)-1,1-difluorociclobutano (195 mg, 1.05 mmol) en DMF (0.6 mL) a una suspensión agitada de éster pinacólico del ácido 4-pirazolborónico (200 mg, 1.03 mmol) y carbonato de cesio (537 mg, 1.65 mmol) en DMF (1.4 mL) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 18 h, luego se filtró, lavando con EtOAc. Se lavó el filtrado con salmuera (2x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (270 mg, 0.9 mmol, rendimiento del 88 %) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI⁺) m/z = 299.1 [M+H]⁺.

Producto intermedio 29A

1-(ciclopropilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol



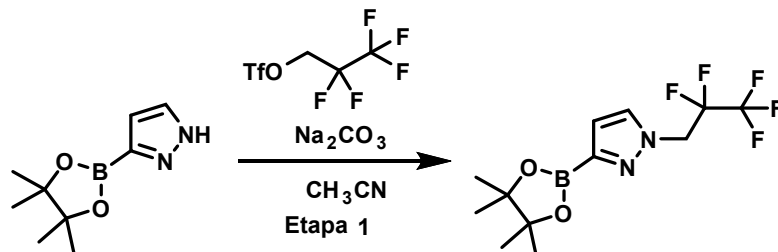
Etapa 1: 1-(ciclopropilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol

Se añadió ciclopropanometanol (0.89 g, 12.37 mmol) gota a gota a una disolución agitada de éster pinacólico del ácido 4-pirazolborónico (2.0 g, 10.31 mmol), trifenilfosfina (2.7 g, 10.31 mmol) y DIAD (2.0 mL, 10.31 mmol) en THF (30 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta ta y se agitó durante 24 h. Se concentró la mezcla a presión reducida, se añadió ciclohexano y se separó por filtración el precipitado resultante. Se evaporó el filtrado y se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-50% de EtOAc/ciclohexano) proporcionando 1-

(ciclopropilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (1.78 g, 7.17 mmol, rendimiento del 70 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI⁺) m/z = 249.1 [M+H]⁺.

Producto intermedio 30A

1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol

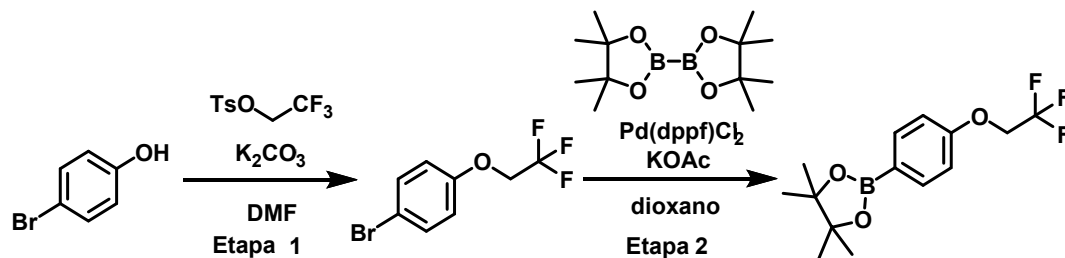


Etapa 1: 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol

En un vial resellable se introdujeron 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1.0 g, 5.15 mmol), carbonato de sodio (1.09 g, 10.31 mmol), MeCN (5 mL) y trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo (1.32 mL, 7.99 mmol). Se calentó la mezcla a 80 °C durante 20 h, luego se enfrió hasta ta y se repartió entre agua y EtOAc. Se secaron las fases orgánicas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (1 g, 3.07 mmol, rendimiento del 60 %) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LC/MS (ESI⁺) m/z = 327.2 [M+H]⁺.

Producto intermedio 31A

4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano



Etapa 1: 1-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno

Se añadió éster 2,2,2-trifluoroetílico del ácido 4-metilbencenosulfónico (14.7 g, 57.9 mmol) a una mezcla agitada de 4-bromofenol (10 g, 57.8 mmol) y carbonato de potasio (39.9 g, 289 mmol) en DMF (80 mL) a 0 °C. Se calentó la mezcla de reacción a 110°C durante 16 h. Tras enfriar hasta ta, se repartió la mezcla entre agua y EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 50% de EtOAc/ciclohexano) proporcionó 1-bromo-4-(2,2,2-

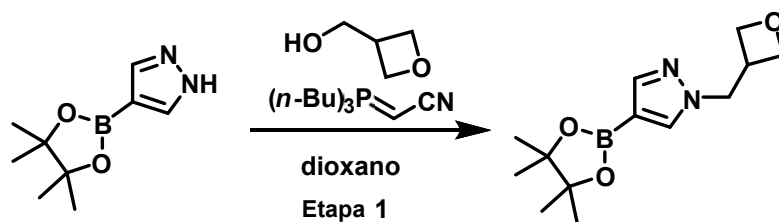
trifluoroetoxi)benceno (10.9 g, 42.73 mmol, rendimiento del 74 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.78 (c, $J=8.88$ Hz, 2H), 7.02 - 7.08 (m, 2H), 7.48 - 7.56 (m, 2H).

Etapas 2: 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano

Una mezcla de 1-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno (5.0 g, 19.61 mmol), bis(pinacolato)diboro (5.48 g, 21.57 mmol), acetato de potasio (5.77 g, 58.82 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (719 mg, 0.98 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min, luego se calentó a 110°C durante 4 h. Tras enfriar hasta ta, se filtró la mezcla con EtOAc a través de un lecho de celite. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , el 0-3% de EtOAc/ciclohexano) para dar 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano (2.76 g, 9.13 mmol, rendimiento del 47 %) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI^+) $m/z = 303.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Producto intermedio 32A

1-(oxetan-3-ilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol

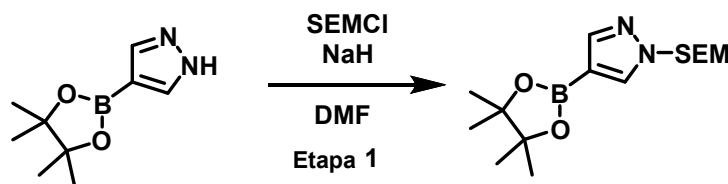


Etapas 1: 1-(oxetan-3-ilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol

En un vial de microondas se introdujeron éster pinacólico del ácido 4-pirazolbórico (194 mg, 1 mmol), oxetan-3-ilmetanol (88 mg, 1 mmol), 2-tributilfosforanilidenacetronitrilo (0.52 ml, 2 mmol) y 1,4-dioxano (3 mL). Se sometió la mezcla resultante a irradiación con microondas a 150 °C durante 45 min. Tras enfriar hasta ta, se repartió la mezcla entre agua y EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , el 50-90% de EtOAc/ciclohexano) obteniendo 1-(oxetan-3-ilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (270 mg, 1 mmol, rendimiento del 100 %) como un aceite marrón. LC/MS (ESI^+) $m/z = 265.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Producto intermedio 33A

Trimetil-[2-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]metoxi]etil]silano

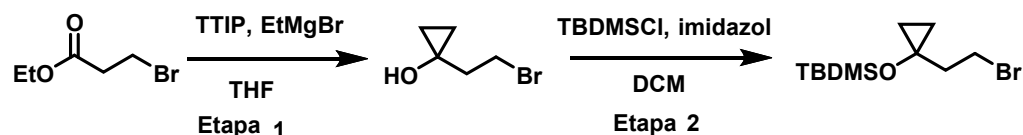


Etapas 1: Trimetil-[2-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)]pirazol-1-il]metoxi]etil]silano

Se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 309 mg, 7.73 mmol) a una disolución agitada de éster pinacólico del ácido 4-pirazolborónico (1 g, 5.15 mmol) en DMF anhidra (10 mL) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 5 min, luego a ta durante 30 min. Se enfrió de nuevo la mezcla hasta 0 °C y se añadió 2-(clorometoxi)etil-trimetilsilano (1.19 mL, 6.7 mmol). Se permitió que la reacción alcanzara ta y se agitó durante 4 h, luego se vertió en disolución de NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (2x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-20% de EtOAc/ciclohexano) para proporcionar trimetil-[2-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)]pirazol-1-il]metoxi]etil]silano (830 mg, 2.56 mmol, rendimiento del 50 %) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI⁺) m/z = 325.3 [M+H]⁺.

Producto intermedio 34A

[1-(2-bromoetil)ciclopropil]oxi-terc-butil-dimetilsilano



Etapas 1: 1-(2-bromoetil)ciclopropan-1-ol

Se añadió isopropóxido de titanio (IV) (3.14 g, 11.05 mmol) a una disolución de de éster etílico del ácido 3-bromopropanoico (2.0 g, 11.05 mmol) en THF anhidro (40 mL). Se enfrió la mezcla hasta -5 °C, luego se añadió bromuro de etilmagnesio (disolución 1 M en THF, 24.3 mL, 24.31 mmol) gota a gota a lo largo de un periodo de 2 h, manteniendo la temperatura por debajo de 4 °C. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 2 h, luego se extinguió con disolución de NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-50% de EtOAc/ciclohexano) para proporcionar 1-(2-bromoetil)ciclopropan-1-ol (417 mg, 2.53 mmol, rendimiento del 23 %) como un aceite marrón. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.61 – 0.53 (m, 2H), 0.88 – 0.81 (m, 2H), 1.99 (s, 1H), 2.15 (tt, J=7.1, 0.6 Hz, 2H), 3.65 (t, J=7.2 Hz, 2H).

Etapas 2: [1-(2-bromoetil)ciclopropil]oxi-terc-butil-dimetilsilano

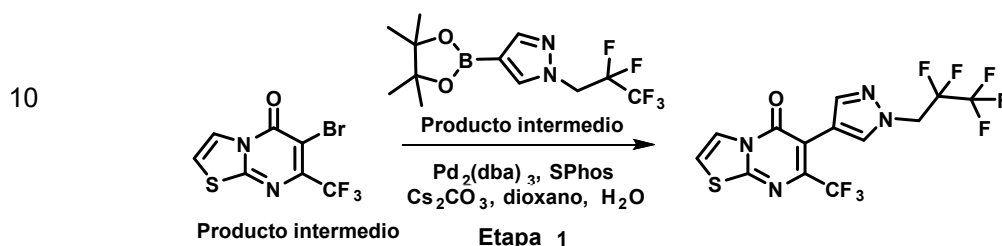
Se añadió terc-butil-cloro-dimetilsilano (685.5 mg, 4.55 mmol) en porciones a una mezcla de 1-(2-bromoetil)ciclopropan-1-ol (417 mg, 2.53 mmol) e imidazol (344.0 mg, 5.05 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C. Se agitó la mezcla a ta durante la noche, luego se repartió entre agua y DCM. Se separaron las fases y se secó la orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 100% de ciclohexano) para proporcionar [1-(2-bromoetil)ciclopropil]oxi-terc-butil-dimetilsilano (536 mg,

1.92 mmol, rendimiento del 76 %) como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ -0.12 (s, 6H), 0.54 – 0.48 (m, 2H), 0.80 – 0.73 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 2.06 (ddt, $J=8.1, 7.5, 0.7$ Hz, 2H), 3.63 – 3.55 (m, 2H).

Síntesis de ejemplos:

Método 1

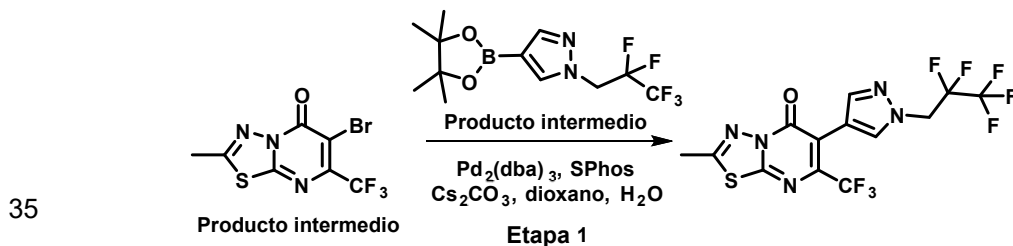
Ejemplo 1: 6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Ejemplo 1: 6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

En un vial con tapón de rosca se introdujeron 6-bromo-7-(trifluorometil)-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (**Producto intermedio 1A**, 100 mg, 0.33 mmol), 1,4-dioxano (5.5 ml), agua (0.55 ml), carbonato de cesio (274 mg, 0.84 mmol), 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (**Producto intermedio 24A**, 142 mg, 0.43 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (27 mg, 0.07 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (31 mg, 0.033 mmol). Se purgó la mezcla con nitrógeno durante 10 min, luego se calentó a 90 °C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , el 20–100% de EtOAc/ciclohexano) para proporcionar 6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (95 mg, 0.23 mmol, rendimiento del 68 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI^+) $m/z = 419.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.12 (d, $J=5.04$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (d, $J=4.82$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.27 (t, $J=15.02$ Hz, 2H).

Ejemplo 2: 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



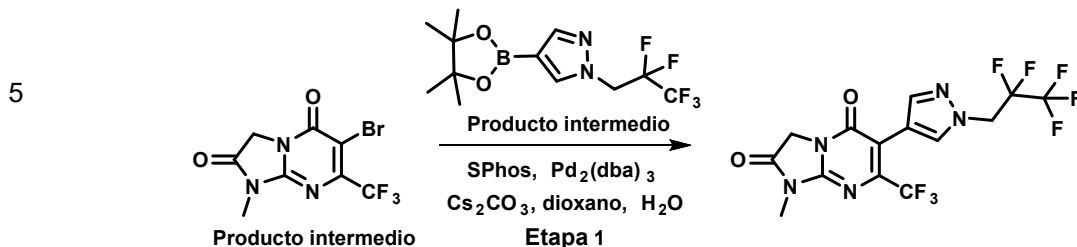
Etapla 1: 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

En un vial con tapón de rosca se introdujeron 6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (**Producto intermedio 3A**, 1.63 g, 5.19 mmol), 1,4-dioxano (15 mL), agua (3 mL), carbonato de cesio (4.25 g, 12.97 mmol), 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (**Producto intermedio 24A**, 3.38 g, 10.37 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (639 mg, 1.56 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (475 mg, 0.52 mmol). Se purgó la mezcla con nitrógeno durante 10 min, luego se calentó a 90 °C durante 5 h. Tras enfriar hasta ta, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (C18, el 3-80% de MeCN/el 0.1% de ácido fórmico en agua seguido por SiO₂, el 10-90% de EtOAc/ciclohexano) para proporcionar 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (1.10 g, 2.55 mmol, rendimiento del 49 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI⁺) m/z = 434.17 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.77 (s, 3H), 5.29 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.05 (s, 1H).

Alternativamente, el ejemplo 2 puede prepararse tal como sigue:

En un vial con tapón de rosca- se introdujeron 6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (**Producto intermedio 3A**, 105 mg, 0.33 mmol), 1,4-dioxano (0.8 mL), agua (0.2 mL), carbonato de cesio (329mg, 1.00 mmol), 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (**Producto intermedio 24A**, 171 mg, 0.52 mmol) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (34 mg, 0.04 mmol). Se purgó la mezcla con nitrógeno durante 10 min, luego se calentó a 110 °C durante 50 min. Tras enfriar hasta ta, se repartió la mezcla entre agua y EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 50-100% de EtOAc/ciclohexano) para proporcionar 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (108 mg, 0.25 mmol, rendimiento del 75 %). LC/MS (ESI⁺) m/z = 434.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.77 (s, 3H), 5.29 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.05 (s, 1H).

Ejemplo 3: 1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,2H,3H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona



10 **Etapa 1: 1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,2H,3H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona**

En un vial con tapón de rosca se introdujeron 6-bromo-1-metil-7-(trifluorometil)-3H-imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona (**Producto intermedio 15A**, 1.12 g, 3.34 mmol), 1,4-dioxano (35 mL), agua (3.5 mL), carbonato de cesio (2.74 g, 8.35 mmol), 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (**Producto intermedio 24A**, 2.18 g, 6.68 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (274 mg, 0.67 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (306 mg, 0.33 mmol). Se purgó la mezcla con nitrógeno durante 10 min, luego se calentó a 80 °C durante 2 h. Tras enfriar hasta ta, se filtró la mezcla con EtOAc a través de un lecho de celite. Se lavó el filtrado con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-50% de EtOAc/ciclohexano seguido por C18, el 0-70% de acetonitrilo/agua) para proporcionar 1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,2H,3H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona (445 mg, 1.03 mmol, rendimiento del 31 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI⁺) m/z = 432.7 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.12 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 5.27 (t, J=14.96 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.00 (s, 1H).

25 Los **Ejemplos 4-36** enumerados en la **Tabla 7** a continuación se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el método 1, etapa 1, anteriormente tal como sigue.

Tabla 7:

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios de condiciones	Reactivo
30 4		2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 90°C durante 4 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , Cy/DCM/EtO Ac 6:2:2)	6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 1B) y 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-
35				

5

10

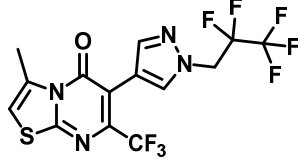
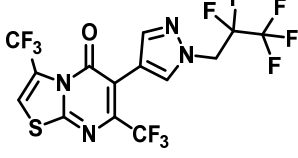
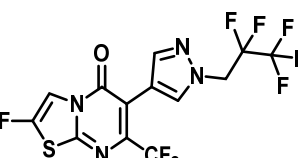
15

20

25

30

35

				il)pirazol (Producto intermedio 24A)
5		3-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 90°C durante 2 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 10-50% de EtOAC/Cy)	6-bromo-3-metil-7-(trifluorometil)-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 1C) y 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 24A)
6		6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-3,7-bis(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 90°C durante 2 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 0-20% de EtOAC/Cy)	6-bromo-3,7-bis(trifluorometil)-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 1D) y 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 24A)
7		2-fluoro-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 90°C durante 4 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 0-50% de EtOAC/Cy)	6-bromo-2-fluoro-7-(trifluorometil)-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 1E) y 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 24A)

5

10

15

20

25

30

35

8		7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 90°C durante 6 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 0-80% de EtOAC/Cy)	6-bromo-7-(trifluorometil)-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 1A) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol (Producto intermedio 25A)
9		2-cloro-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 90°C durante 3 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 0-50% de EtOAC/Cy seguido por RP HPLC, el 40-100% de MeCN/el 0.1% de HCOOH en H ₂ O)	6-bromo-2-cloro-7-(trifluorometil)-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 1F) y 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 24A)
10		2-(metoximetil)-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 90°C durante 2 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 30-50% de EtOAC/Cy)	6-bromo-2-(metoximetil)-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 2A) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol (Producto intermedio 25A)

5

10

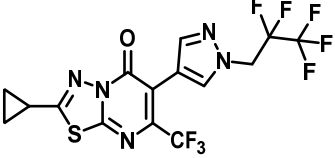
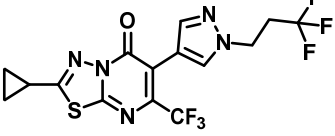
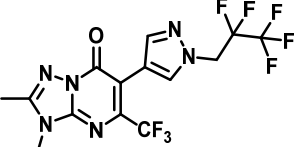
15

20

25

30

35

11		2-ciclopropil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 90°C durante 1 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 5-80% de EtOAC/Cy)	6-bromo-2-ciclopropil-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 1L) y 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 24A)
12		2-ciclopropil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 90°C durante 1 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 5-80% de EtOAC/Cy)	6-bromo-2-ciclopropil-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 1L) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol (Producto intermedio 25A)
13		2,3-dimetil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5-(trifluorometil)-3H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona	Calentado a 90°C durante 9 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 30-100% de EtOAC/Cy seguido por C18, el 5-50% de MeCN/el 0.1% de HCOOH en H ₂ O)	6-bromo-2,3-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona (Producto intermedio 5B) y 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 24A)

5

10

15

20

25

30

35

14		2,3-dimetil-5-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-3H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona	Calentado a 90°C durante 24 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (C18, el 5-50% de MeCN/el 0.1% de HCOOH en H ₂ O seguido por SiO ₂ , el 0-5% de MeOH/DCM)	6-bromo-2,3-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona (Producto intermedio 5B) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol (Producto intermedio 25A)
15		7-etil-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 90°C durante 1 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (C18, el 5-100% de MeCN/el 0.1% de HCOOH en H ₂ O seguido por SiO ₂ , el 5-80% de EtOAc/Cy)	6-bromo-7-etil-2-metil-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 1M) y 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 24A)
16		1,2-dimetil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5-(trifluorometil)-1H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona	Calentado a 80°C durante 5 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 0-80% de EtOAc/Cy seguido por C18, el 0-50% de MeCN/H ₂ O)	6-bromo-1,2-dimetil-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona (Producto intermedio 1G) y 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 24A)
17		1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5-(trifluorometil)-1H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona	Calentado a 80°C durante 5 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida	6-bromo-1-metil-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona (Producto intermedio 1H)

5

10

15

20

25

30

35

		pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona	[SiO ₂ , el 0-100 % (el 10% de MeOH en EtOAc)/Cy]	y 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 24A)
18		1,3-dimetil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5-(trifluorometil)-1H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona	Calentado a 80°C durante 6 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida [SiO ₂ , el 0-100 % (el 10% de MeOH en EtOAc)/Cy seguido por C18, el 0-70% de MeCN/H ₂ O]]	6-bromo-1,3-dimetil-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona (Producto intermedio 1I) y 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 24A)
19		3-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(trifluorometil)-4H,6H,7H,8H-pirrólo[1,2-a]pirimidin-4-ona	Calentado a 90°C durante 3 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (C18, el 0-60% de MeCN/el 0.1% de HCOOH en H ₂ O seguido por SiO ₂ , el 0-40% de EtOAc/Cy)	3-bromo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirrólo[1,2-a]pirimidin-4-ona (Producto intermedio 6A) y 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 24A)
20		2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 90°C durante 5 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 10-90% de EtOAc/Cy seguido por C18, el 5-	6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 3A) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pir

5

10

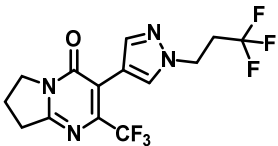
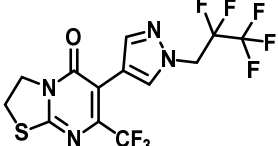
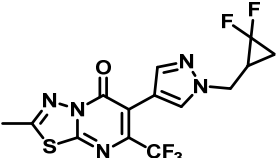
15

20

25

30

35

			100% de MeCN/el 0.1% de HCOOH en H ₂ O)	azol (Producto intermedio 25A)
21		2-(trifluorometil)-3-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-4H,6H,7H,8H-pirrol[1,2-a]pirimidin-4-ona	Calentado a 90°C durante 7 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (C18, el 5-50% de MeCN/el 0.1% de HCOOH en H ₂ O seguido por SiO ₂ , el 0-50% de EtOAc/Cy)	3-bromo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirrol[1,2-a]pirimidin-4-ona (Producto intermedio 6A) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol (Producto intermedio 25A)
22		6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-2H,3H,5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 80°C durante 5 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 0-80% de EtOAc/Cy)	6-bromo-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 11A) y 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 24A)
23		6-{1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il}-2-metil-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 90°C durante 4 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 20% de Cy en EtOAc)	6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 3A) y 1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

5

10

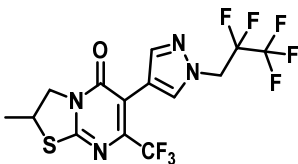
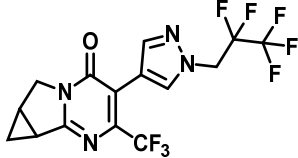
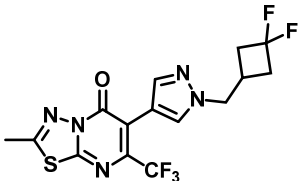
15

20

25

30

35

				il)pirazol (Producto intermedio 27A)
24		2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-2H,3H,5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 85°C durante 3 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 0-100 % (el 10% de MeOH en EtOAc)/Cy)	6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 8A) y 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 24A)
25		8-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-9-(trifluorometil)-6,10-diazatriciclo[4.4.0.0 ^{2,4}]deca-1(10),8-dien-7-ona	Calentado a 90°C durante 3 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 0-50% de EtOAc/Cy seguido por C18, el 5-60% de MeCN/H ₂ O)	3-bromo-2-(trifluorometil)-6,6a,7,7a-tetrahidrociclopro[1,2]pirrolo[4,5-a]pirimidin-4-ona (Producto intermedio 7A) y 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 24A)
26		6-{1-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-1H-pirazol-4-il}-2-metil-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 90°C durante 24 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (C18, el 5-80% de MeCN/el 0.1% de HCOOH en H ₂ O seguido por SiO ₂ , el	6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 3A) y 1-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol

5

10

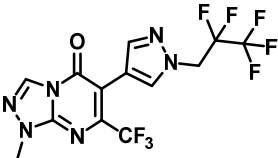
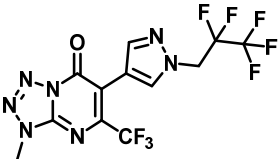
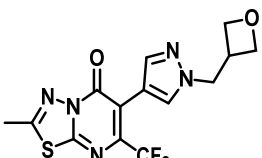
15

20

25

30

35

			20% de Cy en EtOAc)	(Producto intermedio 28A)
27		1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 85°C durante 1 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 0-80% de EtOAc/Cy)	6-bromo-1-metil-7-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 1J) y 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 24A)
28		3-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5-(trifluorometil)-3H,7H-[1,2,3,4]tetrazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona	Calentado a 85°C durante 3 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 0-50% de EtOAc/Cy)	6-bromo-3-metil-5-(trifluorometil)tetr azolo[1,5-a]pirimidin-7-ona (Producto intermedio 1K) y 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 24A)
29		2-metil-6-{1-[(oxetan-3-il)metil]-1H-pirazol-4-il}-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 90°C durante 3 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (C18, el 5-60% de MeCN/el 0.1% de HCOOH en H ₂ O seguido por SiO ₂ , el 0-5% de MeOH/DCM)	6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 3A) y 1-(oxetan-3-ilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 32A)

5

10

15

20

25

30

35

30		2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-3-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 90°C durante 2 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 30-80% de EtOAc/Cy)	6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 3A) y 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 30A)
31		6-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 90°C durante 3 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 20-80% de EtOAc/Cy seguido por C18, el 40-80% de MeCN/el 0.1% de HCOOH en H ₂ O)	6-bromo-7-(trifluorometil)-[1,3]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 1A) y 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano (Producto intermedio 31A)
32		2-(hidroximetil)-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 90°C durante 2 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 20-80% de EtOAc/Cy)	6-bromo-2-(hidroximetil)-7-(trifluorometil)-[1,3]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 4B) y 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 24A)

5

10

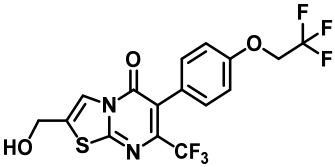
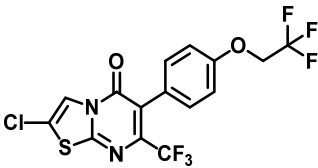
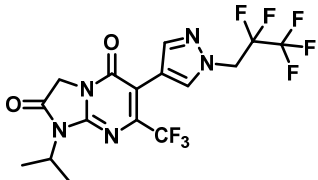
15

20

25

30

35

33		2-(hidroximetil)-6-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 90°C durante 2 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 20-100% de EtOAc/Cy seguido por C18, el 0-100% de MeCN/el 0.1% de HCOOH en H ₂ O)	6-bromo-2-(hidroximetil)-7-(trifluorometil)-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 4B) y 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano (Producto intermedio 31A)
34		2-cloro-6-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 90°C durante 3 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 0-50% de EtOAc/Cy seguido por C18, el 0-80% de MeCN/el 0.1% de HCOOH en H ₂ O)	6-bromo-2-cloro-7-(trifluorometil)-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 1F) y 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano (Producto intermedio 31A)
35		6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1-(propan-2-il)-7-(trifluorometil)-1H,2H,3H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona	Calentado a 80°C durante 6 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 0-60% de EtOAc/Cy seguido por C18, el 0-70% de MeCN/H ₂ O)	6-bromo-1-propan-2-il-7-(trifluorometil)-3H-imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona (Producto intermedio 16A) y 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 24A)

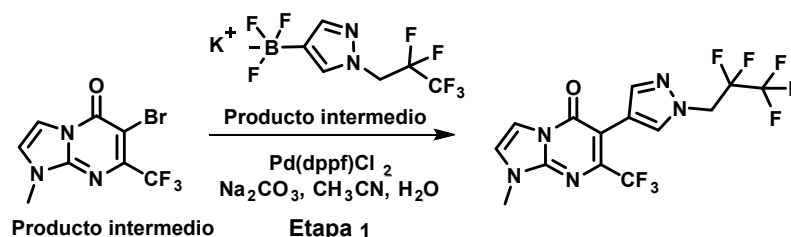
5
10

36		1,3,3-trimetil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,2H,3H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona	Calentado a 80°C durante 16 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 0-50% de EtOAc/Cy)	6-bromo-1,3,3-trimetil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona (Producto intermedio 17A) y 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 24A)
----	--	---	---	--

Método 2

Ejemplo 37: 1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

15



20

Etapas 1: 1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

25

En un vial de microondas se introdujeron 6-bromo-1-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**Producto intermedio 10A**, 50 mg, 0.17 mmol), MeCN (2.3 mL), carbonato de sodio (disolución 1 M en agua, 0.42 mL, 0.42 mmol), trifluoro-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirazol-4-il]borohidruro de potasio (**Producto intermedio 26A**, 77.50 mg, 0.25 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (12.40 mg, 0.02 mmol). Se purgó la mezcla con nitrógeno durante 10 min, luego se sometió a irradiación con microondas a 120 °C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró con EtOAc a través de un lecho de celite. Se lavó el filtrado con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-100% de EtOAc/ciclohexano seguido por C18, el 0-70% de MeCN en agua) para proporcionar 1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (42 mg, 0.10 mmol, rendimiento del 44 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI⁺) m/z = 416.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.74 (s, 3H), 5.24 (t, J=14.96 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.72 - 7.78 (m, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 7.88 (s, 1H).

35

Los **Ejemplos 38-39** enumerados en la **Tabla 8** a continuación se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el método 2, etapa 1, anteriormente tal como sigue:

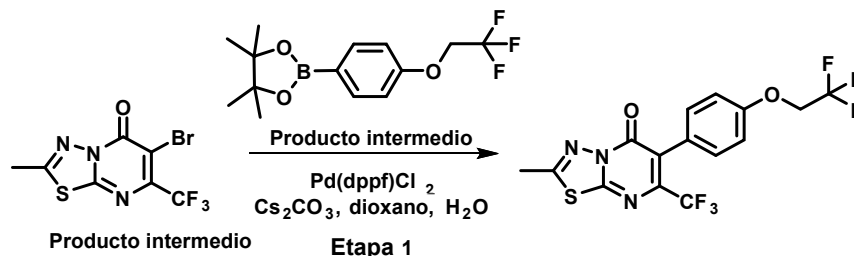
Tabla 8

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios de condiciones	Reactivos
38		3-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5-(trifluorometil)-3H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona	Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 2-5% de MeOH/DCM seguido por RP HPLC, el 3-100% de HCOOH al 0.1% en MeCN/el 0.1% de HCOOH en H ₂ O)	6-bromo-3-metil-5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona (Producto intermedio 5A) y trifluoro-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirazol-4-il]borohidruro de potasio (Producto intermedio 26A)
39		2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3]oxazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 120 °C durante 1 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 30-60% de EtOAc/Cy)	6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-[1,3]oxazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 12A) y trifluoro-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirazol-4-il]borohidruro de potasio (Producto intermedio 26A)

Método 3

Ejemplo 40: 2-metil-6-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

5



10

Etapa 1: 2-metil-6-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

15

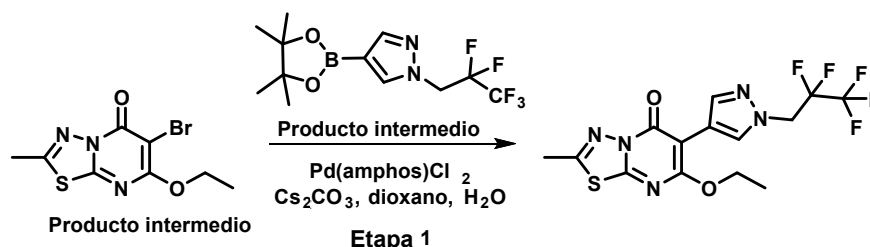
En un vial con tapón de rosca se introdujeron 6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (**Producto intermedio 3A**, 200 mg, 0.64 mmol), 1,4-dioxano (1.8 mL), agua (0.36 mL), carbonato de cesio (622 mg, 1.91 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano (**Producto intermedio 31A**, 385 mg, 1.27 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (70 mg, 0.10 mmol). Se purgó la mezcla con nitrógeno durante 10 min, luego se calentó a 95 °C durante 45 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró con EtOAc a través de un lecho de celite. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-100% de EtOAc/ciclohexano seguido por C18, el 0-50% de acetonitrilo/el 0.1% de ácido fórmico en agua) para proporcionar 2-metil-6-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (140 mg, 0.34 mmol, rendimiento del 54 %). LC/MS (ESI⁺) m/z = 410.0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.77 (s, 3H), 4.82 (c, J=8.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.8 Hz, 2H).

20

Método 4

Ejemplo 41: 7-etoxi-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

30



35

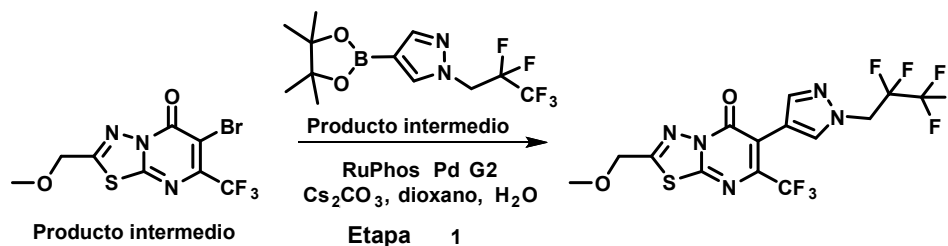
Etapa 1: 7-etoxi-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

En un vial con tapón de rosca se introdujeron 6-bromo-7-etoxi-2-metil-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (**Producto intermedio 9A**, 40.0 mg, 0.140 mmol), 1,4-

dioxano (1.4 mL), agua (0.28 mL), carbonato de cesio (135 mg, 0.41 mmol), 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (**Producto intermedio 24A**, 89.91 mg, 0.280 mmol) y bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfino)dicloropaladio (II) (9.8 mg, 0.01 mmol). Se purgó la mezcla con nitrógeno durante 10 min, luego se calentó a 100 °C durante 30 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró con EtOAc a través de un lecho de celite. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (C18, el 0-50% de acetonitrilo/el 0.1% de ácido fórmico en agua) para proporcionar 7-etoxi-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (21 mg, 0.051 mmol, rendimiento del 37 %). LC/MS (ESI⁺) m/z = 410.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.42 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.73 (s, 3H), 4.50 (c, J=7.0 Hz, 2H), 5.28 (t, J=15.1 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.52 (s, 1H).

Método 5

Ejemplo 42: 2-(metoximetil)-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



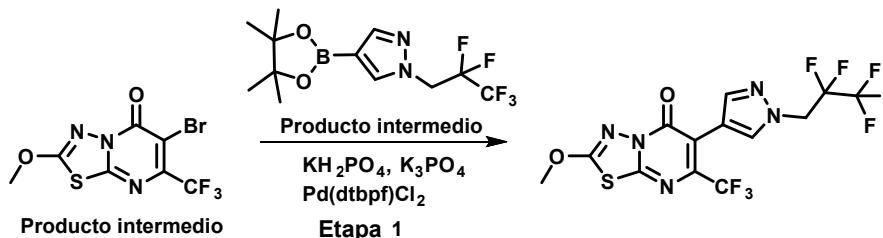
Etapa 1: 2-(metoximetil)-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

En un vial con tapón de rosca se introdujeron 6-bromo-2-(metoximetil)-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (**Producto intermedio 2A**, 295 mg, 0.86 mmol), 1,4-dioxano (4.7 mL), agua (1.2 mL), carbonato de cesio (843 mg, 2.57 mmol) 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (**Producto intermedio 24A**, 608 mg, 1.71 mmol) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (100 mg, 0.13 mmol). Se purgó la mezcla con nitrógeno durante 10 min, luego se calentó a 110 °C durante 1.5 h. Tras enfriar hasta ta, se repartió la mezcla entre agua y EtOAc y se extrajo con EtOAc (2x). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 30-80% de EtOAc/ciclohexano seguido por C18, el 20-80% de acetonitrilo/el 0.1% de ácido fórmico en agua) para proporcionar 2-(metoximetil)-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (224 mg, 0.48 mmol, rendimiento del 48 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI⁺) m/z = 464.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.46 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 5.30 (t, J=15.10 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 8.06 (s, 1H).

Método 6

Ejemplo 43: 2-metoxi-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

5



10

Etapa 1: 2-metoxi-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

15

Una mezcla de 1,2-dimetoxietano (12.4 mL), etanol (7.4 mL) y agua (2.5 mL) se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadieron 6-bromo-2-metoxi-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (**Producto intermedio 4A**, 121 mg, 0.36 mmol), 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (**Producto intermedio 24A**, 176 mg, 0.54 mmol), dihidrogenofosfato de potasio (50.5 mg, 0.37 mmol) y fosfato de tripotasio (79.4 mg, 0.37 mmol) y se purgó la mezcla con nitrógeno durante 10 min. Se añadió [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (23.5 mg, 0.04 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante la noche. Se añadieron 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (**Producto intermedio 24A**, 176 mg, 0.54 mmol), [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (23.5 mg, 0.04 mmol), dihidrogenofosfato de potasio (50.5 mg, 0.37 mmol) y fosfato de tripotasio (79.4 mg, 0.37 mmol) adicionales y se continuó agitando durante 48 h. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y H₂O, se separaron las fases y se secó la orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-80% de EtOAc/ciclohexano) para proporcionar 2-metoxi-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (14 mg, 0.031 mmol, rendimiento del 9 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI⁺) *m/z* = 449.9 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.23 (s, 3H), 5.29 (t, *J*=15.0 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.04 (s, 1H).

20

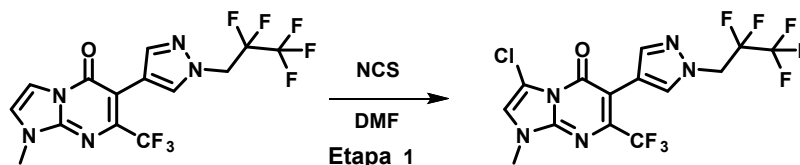
25

30

Método 7

Ejemplo 44: 3-cloro-1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

35

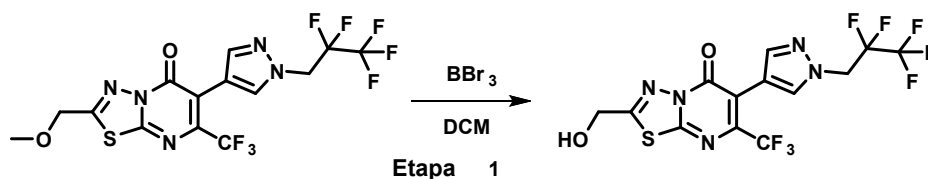


Etapla 1: 3-cloro-1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

Una disolución de 1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**Ejemplo 37**, 24.9 mg, 0.06 mmol) y *N*-clorosuccinimida (9.6 mg, 0.07 mmol) en DMF (0.6 mL) se calentó a 80 °C durante 1 h. Tras enfriar hasta ta, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-50% de EtOAc/ciclohexano) para proporcionar 3-cloro-1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (9.3 mg, 0.021 mmol, rendimiento del 34 %). LC/MS (ESI⁺) *m/z* = 450.4/452.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.65 (s, 3H), 5.24 (t, *J*=14.82 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.90 (s, 1H).

Método 8

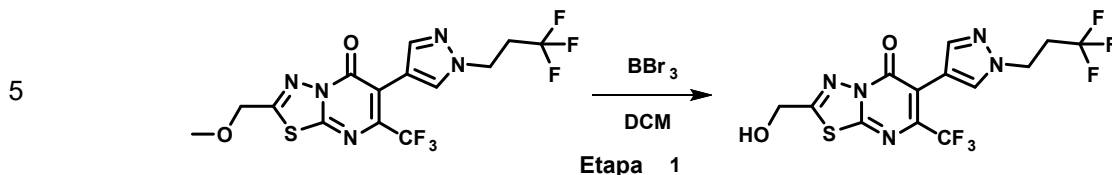
Ejemplo 45: 2-(hidroximetil)-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Etapla 1: 2-(hidroximetil)-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Se añadió tribromuro de boro (disolución 1 M en DCM, 1.9 mL, 1.9 mmol) gota a gota a una disolución agitada de 2-(metoximetil)-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (**Ejemplo 42**, 220 mg, 0.47 mmol) en DCM anhidra (43 mL) enfriada hasta 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 4 h, luego a ta durante la noche. Se enfrió la disolución hasta 0 °C, se trató con disolución de NaHCO₃ ac. sat. y salmuera y se extrajo con DCM (2x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 50-70% de EtOAc/ciclohexano seguido por C18, el 5-50% de acetonitrilo/el 0.1% de ácido fórmico en agua) para proporcionar 2-(hidroximetil)-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (160 mg, 0.36 mmol, rendimiento del 75%) como un sólido blanco. LC/MS (ESI⁺) *m/z* = 450.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.87 (d, *J*=5.7 Hz, 2H), 5.30 (t, *J*=15.0 Hz, 2H), 6.68 (t, *J*=5.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.06 (s, 1H).

Ejemplo 46: 2-(hidroximetil)-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Etapa 1: 2-(hidroximetil)-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

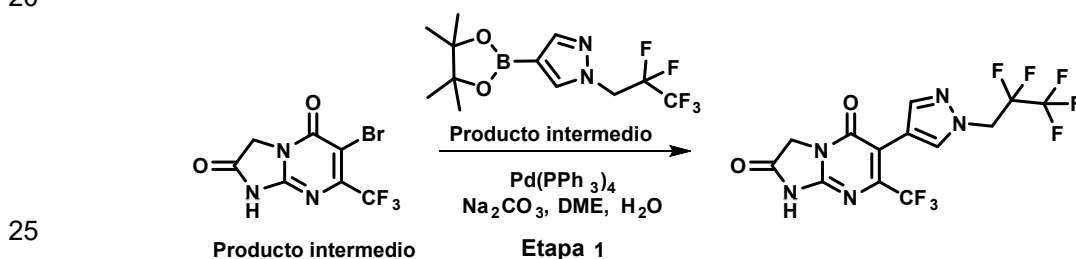
10 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el **Ejemplo 45**, Etapa 1 con la siguiente modificación: se realizó la reacción con 2-(metoximetil)-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (**Ejemplo 10**). Purificación del producto mediante cromatografía ultrarrápida (C18, el 5-40% de acetonitrilo/el 0.1% de ácido fórmico en agua seguido por SiO₂, el 70% de EtOAc/ciclohexano). LC/MS (ESI⁺) m/z = 414.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80 - 3.06 (m, 2H), 4.47 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4.87 (d, J=5.3 Hz, 2H), 6.67 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.02 (s, 1H).

15

Método 9

Ejemplo 47: 6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,2H,3H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona

20



Etapa 1: 6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,2H,3H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona

25 En un vial con tapón de rosca se introdujeron 6-bromo-7-(trifluorometil)-1,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona (**Producto intermedio 14A**, 700 mg, 1.9 mmol), 1,2-dimetoxietano (24 mL), agua (3.7 mL), 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (**Producto intermedio 24A**, 1.55 g, 4.75 mmol), carbonato de sodio (604 mg, 5.7 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (329 mg, 0.29 mmol). Se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno durante 10 min, luego se calentó a 100 °C durante 6 h. Tras enfriar hasta ta, se diluyó la mezcla con agua, se trató con disolución ac. de HCl 1 M hasta pH = 4 y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (C18, el 0-40% de MeCN/el

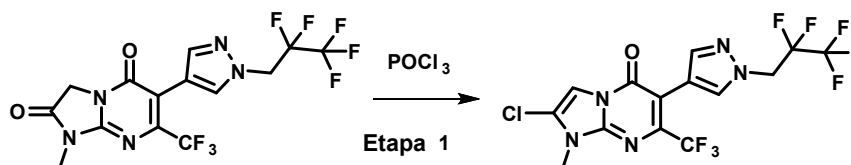
30

35

0.1% de ácido fórmico en agua) para proporcionar 6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,2H,3H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona (152 mg, 0.36 mmol, rendimiento del 19 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI⁺) m/z = 418.6 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.51 (s a, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.26 (t, J=14.96 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H).

Método 11

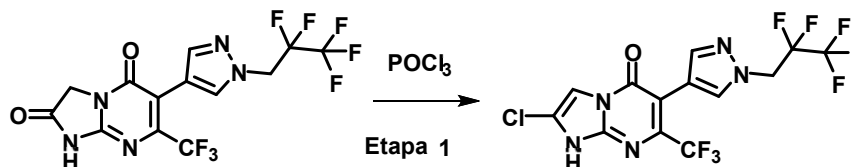
Ejemplo 48: 2-cloro-1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



Etapa 1: 2-cloro-1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

Una mezcla de 1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,2H,3H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona (**Ejemplo 3**, 95.0 mg, 0.22 mmol) en oxiclورو de fósforo (V) (2.18 mL, 23.35 mmol) se calentó a 150 °C durante 3 días. Tras enfriar hasta ta, se vertió la mezcla en agua helada y se extrajo con EtOAc (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-50% de EtOAc/ciclohexano) para dar 2-cloro-1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (19 mg, 0.04 mmol, rendimiento del 19 %). LC/MS (ESI⁺) m/z = 450.3/452.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.67 (s, 3H), 5.25 (t, J=14.91 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.13 (s, 1H).

Ejemplo 49: 2-cloro-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



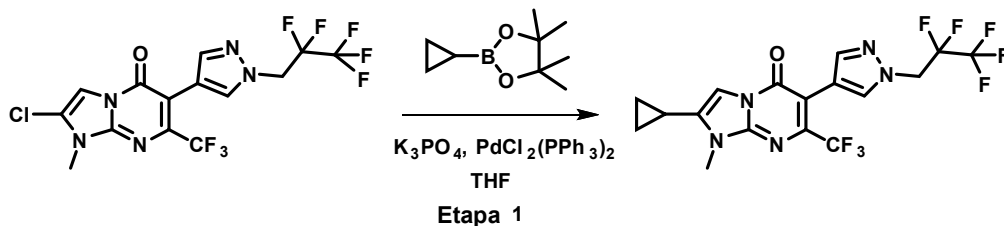
Etapa 1: 2-cloro-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el **Ejemplo 48**, etapa 1 con la siguiente modificación: se realizó la reacción con 6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,2H,3H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona (**Ejemplo 47**) y calentando la mezcla a 90 °C durante 5 h. Purificación del producto

mediante cromatografía ultrarrápida (C18, el 0-60% de acetonitrilo/el 0.1% de ácido fórmico en agua). LC/MS (ESI⁺) m/z = 436.0/438.0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.23 (t, J=14.9 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.75 - 7.90 (m, 2H).

Método 11

Ejemplo 50: 2-ciclopropil-1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

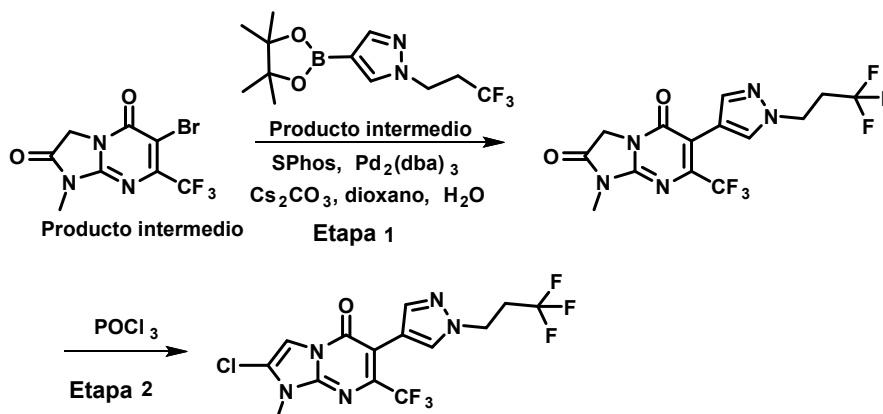


Etapa 1: 2-ciclopropil-1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

En un vial con tapón de rosca se introdujeron 2-cloro-1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**Ejemplo 48**, 20 mg, 0.04 mmol), THF (2.5 mL), fosfato de tripotasio (18.9 mg, 0.09 mmol), 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (18.7 mg, 0.11 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (3.1 mg, 0.004 mmol). Se purgó la mezcla con nitrógeno y se calentó a 75 °C durante la noche. Se añadieron 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (18.7 mg, 0.11 mmol), fosfato de tripotasio (18.9 mg, 0.09 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (3.1 mg, 0.004 mmol) adicional y se continuó agitando durante 7 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (C18, el 5-55% de MeCN/el 0.1% de ácido fórmico en agua) seguido por HPLC (el 40/60 % v/v de *n*-hexano/etanol) para proporcionar 2-ciclopropil-1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (1 mg, 0.002 mmol, rendimiento del 5 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI⁺) m/z = 456.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0.78 - 0.83 (m, 2H), 1.11 - 1.12 (m, 1H), 1.11 - 1.18 (m, 1H), 1.76 - 1.86 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.79 (t, J=13.9 Hz, 2H), 7.28 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.75 (m, 2H).

Método 12

Ejemplo 51: 2-cloro-1-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



Etapa 1: 1-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol-4-il]-3H-imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona

15 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el **Ejemplo 3**, etapa 1 con la siguiente modificación: se realizó la reacción con 6-bromo-1-metil-7-(trifluorometil)-3H-imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona (**Producto intermedio 15A**) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol (**Producto intermedio 25A**). LC/MS (ESI⁺) m/z = 396.1 [M+H]⁺.

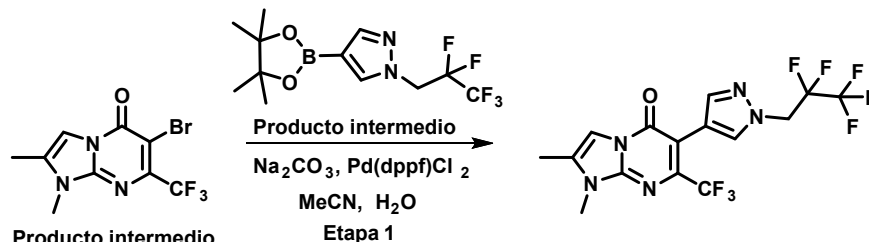
Etapa 2: 2-cloro-1-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

20 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el **Ejemplo 48**, etapa 1 con la siguiente modificación: se realizó la reacción con 1-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol-4-il]-3H-imidazo[1,2-a]pirimidin-2,5-diona y agitando la mezcla a 160 °C durante 24 h. Purificación del producto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-50% de EtOAc/ciclohexano seguido por C18, el 0-60% de acetonitrilo/agua). LC/MS (ESI⁺) m/z = 414.1/416.0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.88 (ct, J=11.2, 6.8 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.43 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.11 (s, 1H).

Método 13

Ejemplo 52: 1,2-dimetil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

5



10

Etapa 1: 1,2-dimetil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

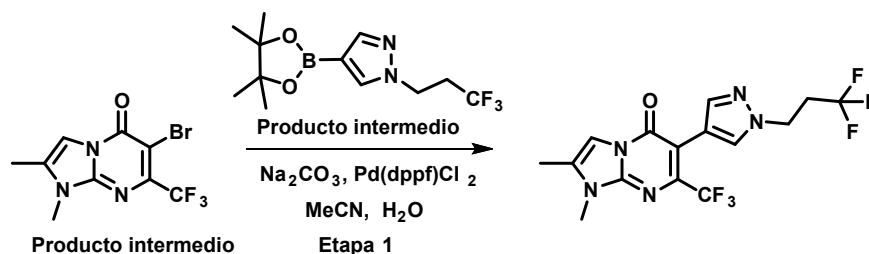
15

En un vial con tapón de rosca se introdujeron 6-bromo-1,2-dimetil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**Producto intermedio 19A**, 355 mg, 1.14 mmol), acetonitrilo (14.2 mL), agua (3.6 mL), carbonato de sodio (303.4 mg, 2.86 mmol), 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (**Producto intermedio 24A**, 560 mg, 1.72 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (84 mg, 0.11 mmol). Se purgó la mezcla con nitrógeno durante 10 min, luego se calentó a 110 °C durante 1 h. Tras enfriar hasta ta, se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-100% de EtOAc/ciclohexano seguido por C18, el 0-50% de MeCN/agua) para proporcionar 1,2-dimetil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (155 mg, 0.36 mmol, rendimiento del 32 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI⁺) m/z = 430.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.65 (s, 3H), 5.24 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.54 - 7.57 (m, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 7.88 (s, 1H).

25

Ejemplo 53: 1,2-dimetil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

30



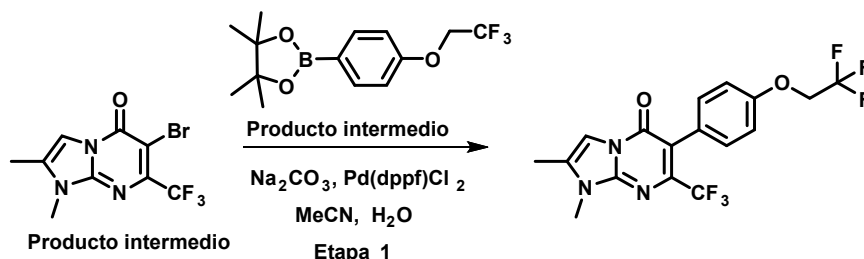
35

Etapa 1: 1,2-dimetil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

En un vial con tapón de rosca se introdujeron 6-bromo-1,2-dimetil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**Producto intermedio 19A**, 100 mg, 0.32 mmol),

acetonitrilo (4 mL), agua (1 mL), carbonato de sodio (85.5 mg, 0.81 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol (**Producto intermedio 25A**, 140 mg, 0.48 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (23.70 mg, 0.03 mmol). Se purgó la mezcla con nitrógeno durante 10 min luego se calentó a 110 °C durante 6 h. Tras enfriar hasta ta, se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-100% de EtOAc/ciclohexano seguido por C18, el 0-50% de MeCN/agua) para proporcionar 1,2-dimetil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (30 mg, 0.076 mmol, rendimiento del 24 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI⁺) m/z = 394.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.37 (d, J=1.1 Hz, 3H), 2.88 (ct, J=11.2, 6.8 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.42 (t, J=6.9 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.58 (c, J=0.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H).

Ejemplo 54: 1,2-dimetil-6-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



Etapas 1: 1,2-dimetil-6-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

En un vial con tapón de rosca se introdujeron 6-bromo-1,2-dimetil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**Producto intermedio 19A**, 60 mg, 0.19 mmol), acetonitrilo (2.4 mL), agua (0.6 mL), carbonato de sodio (51.3 mg, 0.48 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano (**Producto intermedio 31A**, 58.5 mg, 0.19 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (14.2 mg, 0.02 mmol). Se purgó la mezcla con nitrógeno durante 10 min, luego se calentó a 110 °C durante 1 h. Tras enfriar hasta ta, se filtró la mezcla con EtOAc a través de un lecho de celite. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-10% de EtOAc/ciclohexano seguido por C18, el 0-50% de MeCN/el 0.1% de ácido fórmico en agua) para proporcionar 1,2-dimetil-6-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (27 mg, 0.067 mmol, rendimiento del 34 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI⁺) m/z = 406.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.80 (c, J=8.9 Hz, 2H), 7.03 - 7.11 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J=1.1 Hz, 1H).

Los **ejemplos 55-70** enumerados en la **Tabla 9** a continuación se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el método 13, Etapa 1, anteriormente tal como sigue.

Tabla 9

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios en el método	Reactivo
55		2-(metoximetil)-1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	Irradiación con MW a 110°C durante 30 min. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 0-25% de MeCN/DCM seguido por C18, el 0-55% de MeCN/el 0.1% de HCOOH en H ₂ O)	6-bromo-2-(metoximetil)-1-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 20A) y 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 24A)
56		1-etil-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 110°C durante 1 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 0-25% de MeCN/DCM)	6-bromo-1-etil-2-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 19B) y 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 24A)

5

10

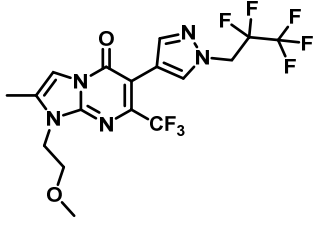
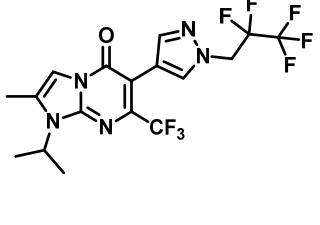
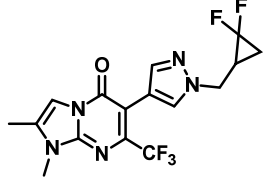
15

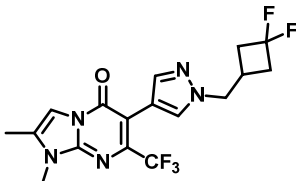
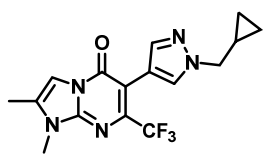
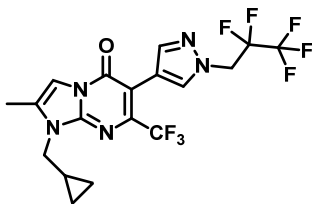
20

25

30

35

57		1-(2-metoxietil)-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 110°C durante 30 min. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 0-25% de MeCN/DC M seguido por C18, el 0-55% de MeCN/el 0.1% de HCOOH en H ₂ O)	6-bromo-1-(2-metoxietil)-2-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 19C) y 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 24A)
58		2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1-(propan-2-il)-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 110°C durante 1 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 0-25% de MeCN/DC M)	6-bromo-2-metil-1-propan-2-il-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 19D) y 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 24A)
59		6-[1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il]-1,2-dimetil-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 90°C durante 4 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 0-5% de MeOH/Et OAc)	6-bromo-1,2-dimetil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 19A) y 1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-

				2-il)pirazol (Producto intermedio 27A)
5				
10	60		6-{1-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-1H-pirazol-4-il}-1,2-dimetil-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona Calentado a 90°C durante 18 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 50-100% de EtOAc/Cy)	6-bromo-1,2-dimetil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 19A) y 1-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 28A)
15				
20	61		6-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1,2-dimetil-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona Calentado a 90°C durante 4 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-100% de EtOAc/Cy)	6-bromo-1,2-dimetil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 19A) y 1-(ciclopropilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 29A)
25				
30	62		1-(ciclopropilmetil)-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona Calentado a 110°C durante 1 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el	6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 21B) y 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropro
35				

5

10

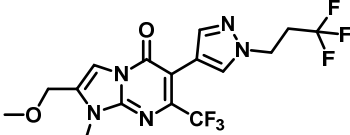
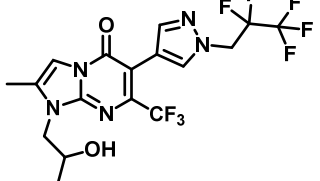
15

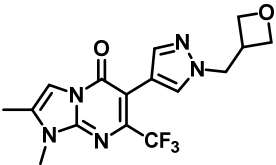
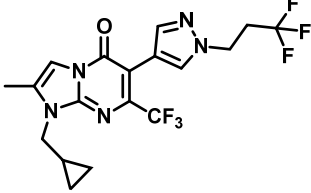
20

25

30

35

			0-100% de EtOAc/Cy seguido por C18, el 0-70% de MeCN/H ₂ O)	pir)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 24A)
63		2-(metoximetil)-1-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	Irradiación con MW a 110°C durante 30 min. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 0-30% de MeCN/DCM seguido por C18, el 0-50% de MeCN/el 0.1% de HCOOH en H ₂ O)	6-bromo-2-(metoximetil)-1-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 20A) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol (Producto intermedio 25A)
64		1-(2-hidroxipropil)-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 110 °C durante 3 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 0-100% de EtOAc/Cy seguido por C18, el 0-50% de MeCN/H ₂ O)	6-bromo-1-(2-hidroxipropil)-2-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 22A) y 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 24A)

5 10 15 65		1,2-dimetil-6-{1-[(oxetan-3-il)metil]-1H-pirazol-4-il}-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	1,4-Dioxano como disolvente Calentado a 90°C durante 24 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (C18, el 5-60% de MeCN/el 0.1% de HCOOH en H₂O seguido por SiO₂, el 0-5% de MeOH/DCM)	6-bromo-1,2-dimetil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 19A) y 1-(oxetan-3-ilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 32A)
20 25 30 35 66		1-(ciclopropilmetil)-2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	1,4-Dioxano como disolvente Calentado a 110°C durante 5 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-100% de EtOAc/Cy seguido por C18, el 0-80% de MeCN/el 0.1% de HCOOH en H₂O)	6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 21B) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol (Producto intermedio 25A)

5

10

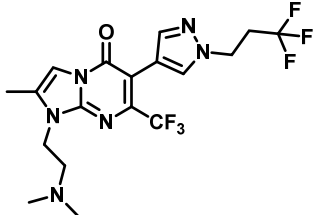
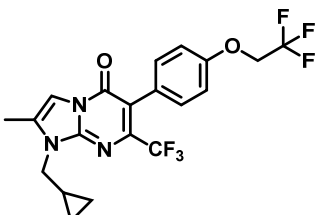
15

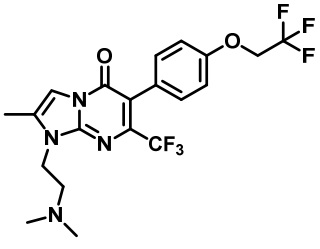
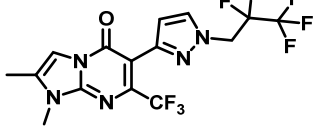
20

25

30

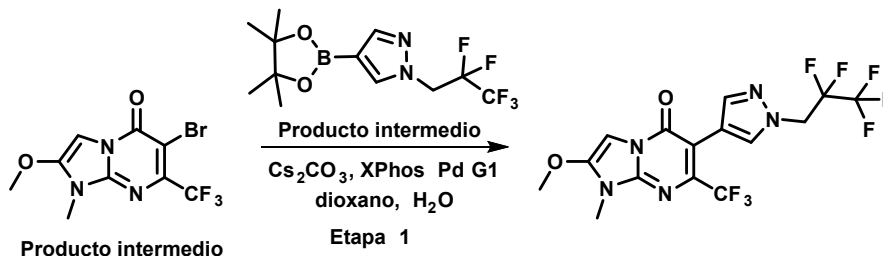
35

67		1-[2-(dimetilamino)etil]-2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	1,4-Dioxano como disolvente. Calentado a 110 °C durante 2 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 0-10% de MeOH/DCM seguido por C18, el 0-30% de MeCN/el 0.1% de HCOOH en H ₂ O)	6-bromo-1-[2-(dimetilamino)etil]-2-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 21C) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol (Producto intermedio 25A)
68		1-(ciclopropilmetil)-2-metil-6-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	1,4-Dioxano como disolvente. Calentado a 110 °C durante 2 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 0-70% de EtOAc/Cy seguido por C18, el 0-30% de MeCN/el 0.1% de HCOOH en H ₂ O)	6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 21B) y 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano (Producto intermedio 31A)

5 10 15	69 	1-[2-(dimetilamino)etil]-2-metil-6-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	1,4-Dioxano como disolvente Calentado a 110 °C durante 2 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-5% de MeOH/DCM seguido por C18, el 0-30% de MeCN/el 0.1% de HCOOH en H₂O)	6-bromo-1-[2-(dimetilamino)etil]-2-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 21C) y 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano (Producto intermedio 31A)
20 25 30 35	70 	1,2-dimetil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-3-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	1,4-Dioxano como disolvente Calentado a 90 °C durante 18 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (C18, el 5-100% de MeCN/el 0.1% de HCOOH en H₂O seguido por SiO₂, el 70-100% de EtOAc/Cy)	6-bromo-1,2-dimetil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Producto intermedio 19A) y 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (Producto intermedio 30A)

Método 15

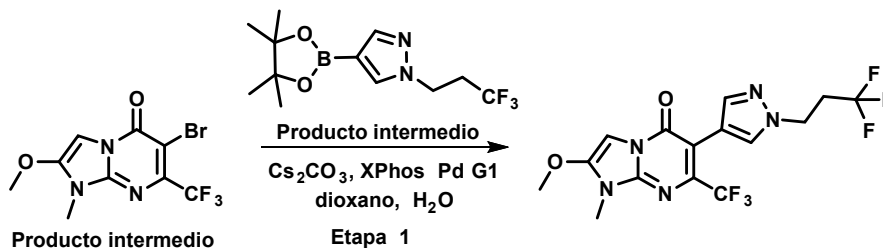
Ejemplo 71: 2-metoxi-1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



Etapa 1: 2-metoxi-1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

En un vial con tapón de rosca se introdujeron 6-bromo-2-metoxi-1-metil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**Producto intermedio 23A**, 70 mg, 0.21 mmol), 1,4-dioxano (1.75 mL), agua (0.35 mL), carbonato de cesio (210 mg, 0.64 mmol), 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (**Producto intermedio 24A**, 140 mg, 0.43 mmol) y cloruro de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]]paladio (II) (16 mg, 0.02 mmol). Se purgó la mezcla con nitrógeno durante 10 min, luego se calentó a 100 °C durante 20 min. Tras enfriar hasta ta, se filtró la mezcla con EtOAc a través de un lecho de celite. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-60% de MeCN/DCM) para proporcionar 2-metoxi-1-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (40 mg, 0.09 mmol, rendimiento del 42 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI⁺) m/z = 446.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.53 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.24 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.89 (s, 1H).

Ejemplo 72: 2-metoxi-1-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



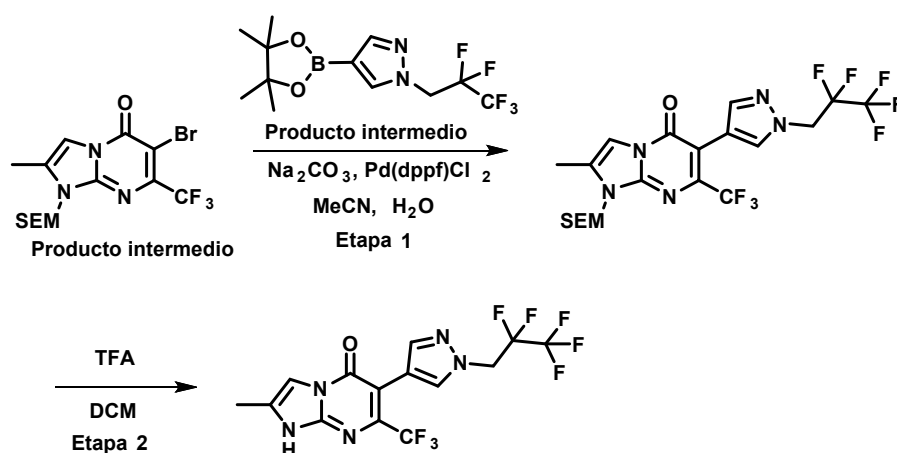
Etapa 1: 2-metoxi-1-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el **Ejemplo 71**, etapa 1 con la siguiente modificación: se realizó la reacción con 6-bromo-2-metoxi-1-metil-

7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**Producto intermedio 23A**) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol (**Producto intermedio 25A**). Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-60% de MeCN/DCM seguido por SiO₂, el 20% de EtOAc en ciclohexano). LC/MS (ESI⁺) m/z = 410.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.88 (ct, J=11.2, 6.7 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.43 (t, J=6.8 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.84 (s, 1H).

Método 15

Ejemplo 73: 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



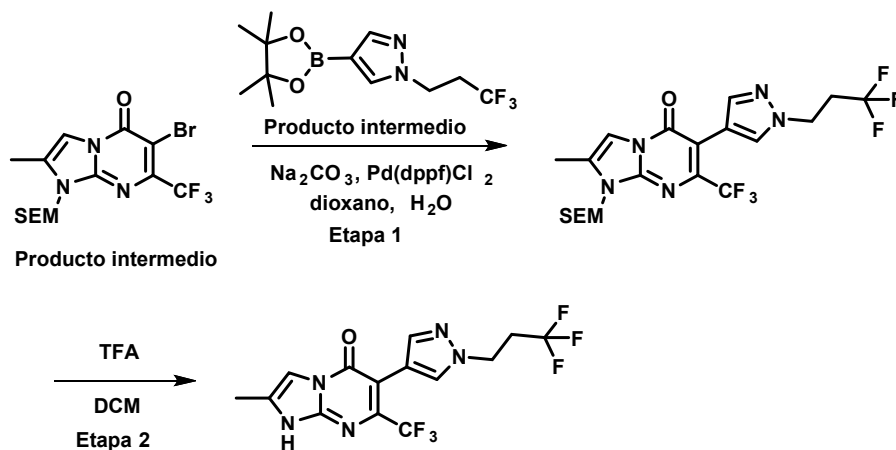
Etapa 1: 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

En un vial con tapón de rosca se introdujeron 6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**Producto intermedio 21A**, 3 g, 7.04 mmol), 1,4-dioxano (100 mL), carbonato de sodio (disolución ac. 1 M, 21.11 mL, 21.11 mmol), 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (**Producto intermedio 24A**, 4.59 g, 14.07 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (516 mg, 0.7 mmol). Se purgó la mezcla con nitrógeno durante 10 min y se calentó a 110 °C durante 3 h. Tras enfriar hasta ta, se filtró la mezcla con EtOAc a través de un lecho de celite. Se lavó el filtrado con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a vacío. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-60% de EtOAc/ciclohexano seguido por C18, el 0-80% de MeCN/agua) para obtener 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (2.17 g, 3.978 mmol, rendimiento del 57 %). LC/MS (ESI⁺) m/z = 546.0 [M+H]⁺.

Etapas 2: 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

Se añadió TFA (42 mL, 3.94 mmol) a una disolución agitada de 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (2.17 g, 3.94 mmol) en DCM (42 mL) enfriada hasta 0 °C. Se agitó la mezcla a ta durante 6 h, luego se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en EtOAc, se lavó con disolución de NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a vacío. Se añadió Et₂O y se recogió el precipitado mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (1.34 g, 3.23 mmol, rendimiento del 82 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI⁺) m/z = 416.0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.31 (d, J=1.4 Hz, 3H), 5.23 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 13.23 (s a, 1H).

Ejemplo 74: 2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



Etapas 1: 2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol-4-il]-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

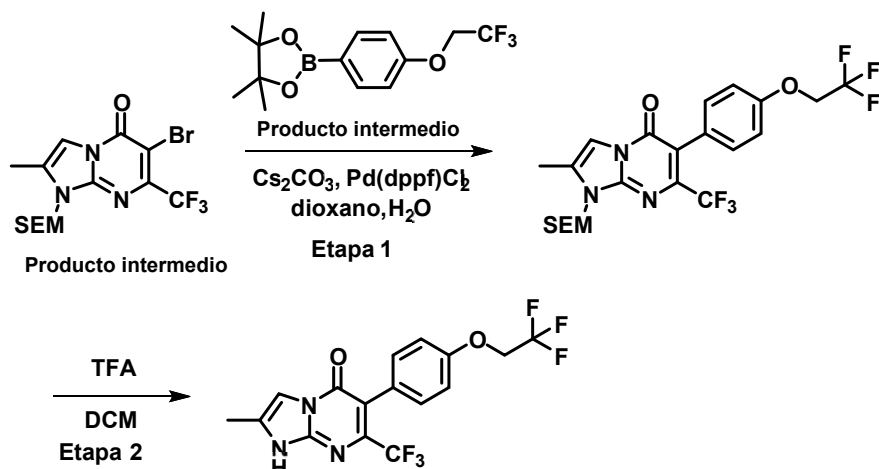
En un vial con tapón de rosca se introdujeron 6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**Producto intermedio 21A**, 1.11 g, 2.6 mmol), 1,4-dioxano (20 mL), agua (7.8 mL), carbonato de sodio (827.9 mg, 7.81 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol (**Producto intermedio 25A**, 1.51 g, 5.21 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (191 mg, 0.26 mmol). Se purgó la mezcla con nitrógeno durante 10 min, luego se calentó a 100 °C durante 3 h. Tras enfriar hasta ta, se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a vacío. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-60% de EtOAc/ciclohexano) para proporcionar 2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol-4-il]-1-(2-

trimetilsililetoximetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (502 mg, 0.99 mmol, rendimiento del 38 %).
LC/MS (ESI⁺) m/z = 510.2 [M+H]⁺.

Etapas 2: 2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

Se añadió TFA (2.0 mL, 0 mmol) a una disolución agitada de 2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol-4-il]-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (502 mg, 0.99 mmol) en DCM (10 mL) enfriada hasta 0 °C. Se agitó la mezcla a ta durante la noche, luego se diluyó con EtOAc lavado con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-100% de EtOAc/ciclohexano seguido por C18, el 0-50% de MeCN/el 0.1% de ácido fórmico en agua) para proporcionar 2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (225 mg, 0.59 mmol, rendimiento del 61 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI⁺) m/z = 380.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.31 (s, 3H), 2.80 - 2.94 (m, 2H), 4.42 (t, J=6.8 Hz, 2H), 7.38 - 7.49 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 13.21 (s a, 1H).

Ejemplo 75: 2-metil-6-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



Etapas 1: 2-metil-6-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

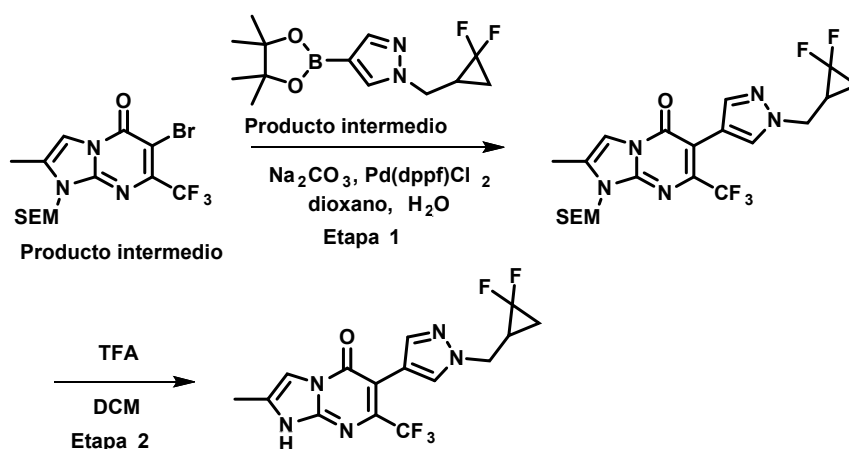
En un vial con tapón de rosca se introdujeron 6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**Producto intermedio 21A**, 200 mg, 0.46 mmol), 1,4-dioxano (3.6 mL), agua (2.0 mL), carbonato de cesio (449.4 mg, 1.38 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano (**Producto intermedio 31A**, 278 mg, 0.920 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (33.80 mg, 0.05 mmol). Se purgó la mezcla con nitrógeno durante 10 min, luego se calentó a 110 °C durante 30 min. Tras enfriar hasta ta, se filtró la mezcla con EtOAc a través de un lecho de celite. Se concentró el

filtrado a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-50% de EtOAc/ciclohexano) para proporcionar 2-metil-6-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (160 mg, 0.31 mmol, rendimiento del 67 %). LC/MS (ESI⁺) m/z = 522.0 [M+H]⁺.

Etapla 2: 2-metil-6-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

Se añadió TFA (4.2 mL, 54.54 mmol) a una disolución agitada de 2-metil-6-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (165 mg, 0.32 mmol) en DCM (3.1 mL) enfriada hasta 0 °C. Se agitó la mezcla a ta 3 h, luego se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (C18, el 0-50% de MeCN/el 0.1% de ácido fórmico en agua) para proporcionar 2-metil-6-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (52 mg, 0.13 mmol, rendimiento del 42 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI⁺) m/z = 392.0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.31 (d, J=1.1 Hz, 3H), 4.80 (c, J=9.1 Hz, 2H), 7.06 (d a, J=8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 13.13 (s a, 1H).

Ejemplo 76: 6-{1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il}-2-metil-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



Etapla 1: 6-[1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]pirazol-4-il]-2-metil-7-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

En un vial con tapón de rosca se introdujeron 6-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**Producto intermedio 21A**, 130 mg, 0.30 mmol), 1,4-dioxano (5 mL), carbonato de sodio (disolución ac. 1 M, 0.91 mL, 0.91 mmol), 1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (**Producto intermedio 27A**, 173 mg, 0.61 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (22 mg, 0.03 mmol). Se purgó la mezcla con nitrógeno durante 10 min, luego se calentó a 100 °C durante 3 h. Tras enfriar hasta ta, se filtró la mezcla con EtOAc a través de un lecho de celite.

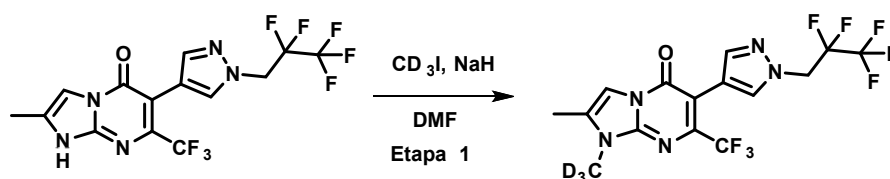
Se lavó el filtrado con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-60% de EtOAc/ciclohexano) para proporcionar 6-[1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]pirazol-4-il]-2-metil-7-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (92 mg, 0.18 mmol, rendimiento del 60 %). LC/MS (ESI⁺) m/z = 504.1 [M+H]⁺.

Etapla 2: 6-{1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il}-2-metil-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

Se añadió TFA (0.5 mL, 31.49 mmol) a una disolución agitada de 6-[1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]pirazol-4-il]-2-metil-7-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (92 mg, 0.18 mmol) en DCM (2 mL) enfriada hasta 0 °C. Se agitó la mezcla a ta durante la noche, luego se añadieron 0.1 mL de agua y se continuó agitando durante 3 h. Se diluyó la mezcla con DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-100% de EtOAc/ciclohexano seguido por C18, el 0-50% de MeCN/el 0.1% de ácido fórmico en agua) para proporcionar 6-{1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il}-2-metil-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (25 mg, 0.07 mmol, rendimiento del 37 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI⁺) m/z = 374.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.48 (dtd, J=13.5, 7.7, 7.7, 3.9 Hz, 1H), 1.68 (tdd, J=12.0, 12.0, 7.7, 4.9 Hz, 1H), 2.17 - 2.29 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 4.28 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 13.20 (s a, 1H).

Método 16

Ejemplo 77: 1-(²H₃)metil-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

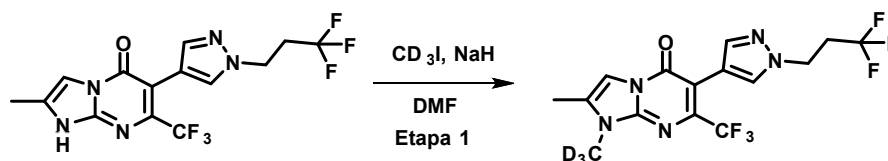


Etapla 1: 1-(²H₃)metil-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

Se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 8.7 mg, 0.22 mmol) a una disolución agitada de 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**Ejemplo 73**, 75 mg, 0.18 mmol) en DMF anhidra (1.9 mL) enfriada hasta 0 °C. Se agitó la mezcla a ta durante 15 min, luego se añadió trideuterio(yodo)metano (12 µL, 0.20 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió disolución de NH₄Cl ac. sat. y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera (2x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a

presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (C18, el 5-80% de MeCN/el 0.1% de ácido fórmico en agua) para dar 1-(²H₃)metil-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (43 mg, 0.099 mmol, rendimiento del 55 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI⁺) m/z = 433.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (d, J=1.1 Hz, 3H), 5.23 (t, J=14.8 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.60 (c, J=0.9 Hz, 1H), 7.82 - 7.95 (m, 1H).

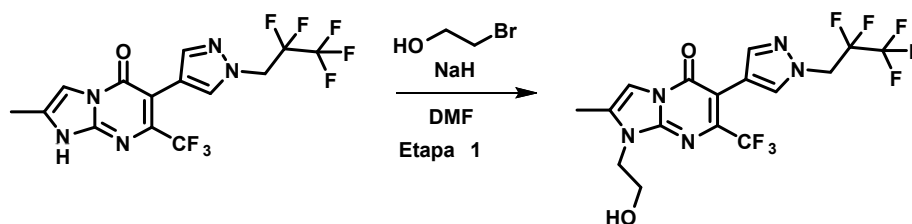
Ejemplo 78: 1-(²H₃)metil-2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



Etapas 1: 1-(²H₃)metil-2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el **Ejemplo 77**, etapa 1 con la siguiente modificación: se realizó la reacción con 2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**Ejemplo 74**) y agitando la mezcla de reacción a ta durante 4 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-100% de EtOAc/ciclohexano). LC/MS (ESI⁺) m/z = 397.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.37 (s, 3H), 2.80 - 2.99 (m, 2H), 4.43 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.58 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H).

Ejemplo 79: 1-(2-hidroxietil)-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



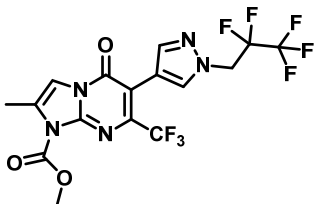
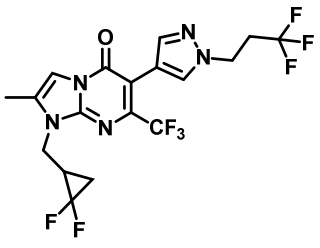
Etapas 1: 1-(2-hidroxietil)-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

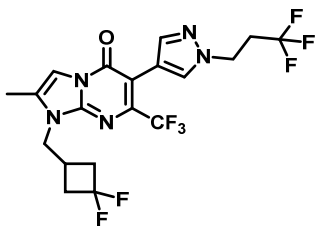
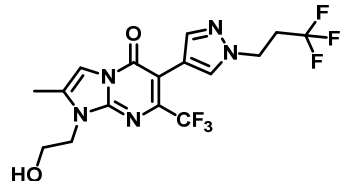
Se añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 12 mg, 0.29 mmol) a una disolución agitada de 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**Ejemplo 73**, 100 mg, 0.24 mmol) en DMF anhidra (4 mL) enfriada hasta 0 °C. Tras agitar durante 15 min a ta, se añadió 2-bromoetanol (0.1 mL, 1.44 mmol) y se calentó la mezcla a 70 °C durante 16 h. Se añadió disolución de NH₄Cl ac. sat. y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera (2x), se secó sobre Na₂SO₄,

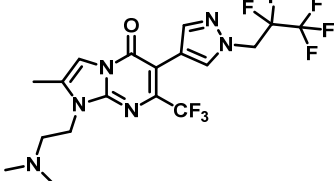
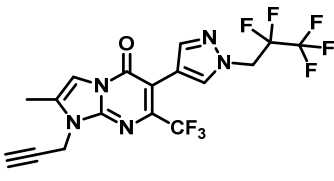
se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 10-70% de EtOAc/ciclohexano seguido por C18, el 5-80% de MeCN/el 0.1% de ácido fórmico en agua) para proporcionar 1-(2-hidroxietil)-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (36 mg, 0.08 mmol, rendimiento del 33 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI⁺) m/z = 460.0 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 2.41 (d, J=1.0 Hz, 3H), 3.75 (c, J=5.6 Hz, 2H), 4.17 (t, J=5.4 Hz, 2H), 4.96 (t, J=5.8 Hz, 1H), 5.24 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (m, J=1.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H).

Los **Ejemplos 80-85** enumerados en la **Tabla 10** a continuación se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el método 16, Etapa 1, anteriormente tal como sigue.

Tabla 10:

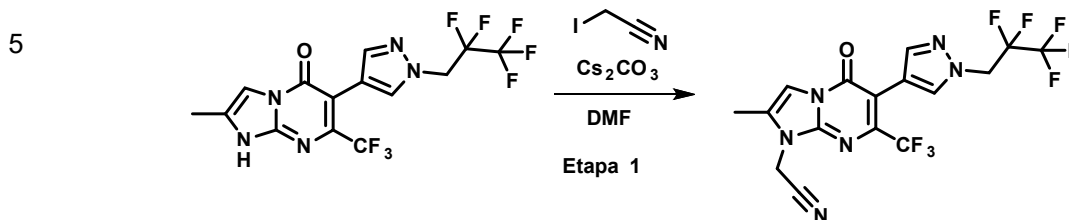
N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios en el método	Reactivo
80		2-metil-5-oxo-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-1-carboxilato de metilo	Agitado a ta durante 5 h. Purificació n mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 0-100% de EtOAc/Cy seguido por C18, el 0-50% de MeCN/H ₂ O)	2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Ejemplo 73) y éster metílico del ácido carbonoclorhídrico
81		1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 70 °C durante 24 h. Purificació n mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 0-100% de EtOAc/Cy seguido	2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Ejemplo 74) y 1-bromometil-2,2-difluorociclopropano

			por C18, el 0-50% de MeCN/H ₂ O)	
82		1-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 70 °C durante 16 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 10-100% de EtOAc/Cy seguido por SiO ₂ , el 50-100% de EtOAc/Cy)	2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Ejemplo 74) y 3-(bromometil)-1,1-difluorociclobutano
83		1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 70 °C durante 16 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (C18, el 5-80% de MeCN/el 0.1% de HCOOH en H ₂ O seguido por SiO ₂ , el 100% de EtOAc)	2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Ejemplo 74) y 2-bromoetanol

5 10 15	84 	1-[2-(dimetilamino)etil]-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 60 °C durante 6 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-10% de MeOH/DCM seguido por C18, el 0-20% de MeCN/el 0.1% de HCOOH en H₂O)	2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Ejemplo 73) y clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina
20 25 30	85 	2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1-(prop-2-in-1-il)-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 70 °C durante 24 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-100% de EtOAc/Cy seguido por C18, el 0-100% de MeCN/el 0.1% de HCOOH en H₂O)	2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Ejemplo 73) y 3-bromo-1-propino

Método 17

Ejemplo 86: 2-{2-metil-5-oxo-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-1-il}acetonitrilo



10 **Etapa 1:** 2-{2-metil-5-oxo-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-1-il}acetonitrilo

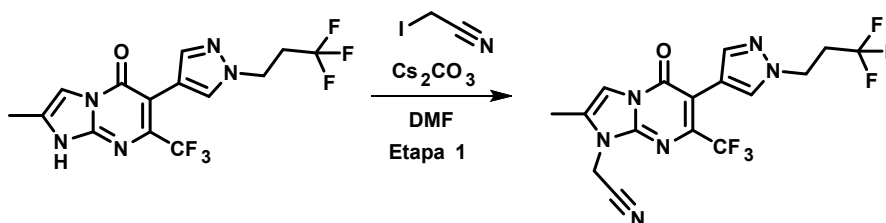
Se añadió yodoacetonitrilo (18 μ L, 0.24 mmol) a una disolución agitada de 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**Ejemplo 73**, 100 mg, 0.22 mmol) y carbonato de cesio (144 mg, 0.44 mmol) en DMF (1.85 mL) enfriada hasta 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche, luego se diluyó con agua helada y se extrajo con EtOAc (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-100% de EtOAc/ciclohexano) para proporcionar 2-{2-metil-5-oxo-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-1-il}acetonitrilo (40 mg, 0.09 mmol, rendimiento del 40 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI⁺) m/z = 455.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.44 (d, J=1.1 Hz, 3H), 5.25 (t, J=15.0 Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.67 (c, J=1.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H).

15

20

Ejemplo 87: 2-[2-metil-5-oxo-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-1-il]acetonitrilo

25



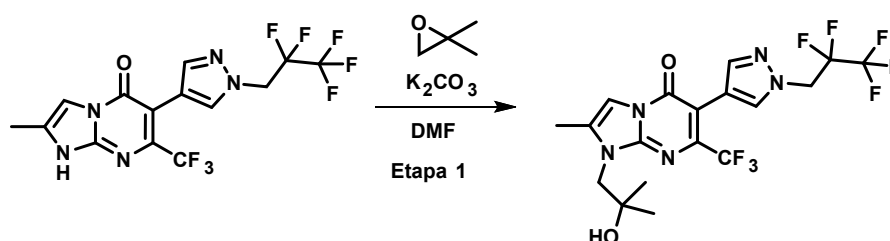
30 **Etapa 1:** 2-[2-metil-5-oxo-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-1-il]acetonitrilo

Se añadió yodoacetonitrilo (13 μ L, 0.17 mmol) a una disolución agitada de 2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**Ejemplo 74**, 60 mg, 0.16 mmol) y carbonato de cesio (103 mg, 0.32 mmol) en DMF (1.2 mL) enfriada hasta 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche, luego se extinguió con disolución de HCl ac. 0.5 M y se extrajo con EtOAc (2x). Se secaron las fases orgánicas

35

combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se evaporaron a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida [SiO_2 , el 0-5% (el 0.1% de ácido fórmico en MeCN)/DCM] para proporcionar 2-[2-metil-5-oxo-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-1-il]acetonitrilo (40 mg, 0.096 mmol, rendimiento del 60 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI^+) $m/z = 419.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.44 (d, $J=1.4$ Hz, 3H), 2.88 (ct, $J=11.2$, 6.7 Hz, 2H), 4.44 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.65 (c, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H).

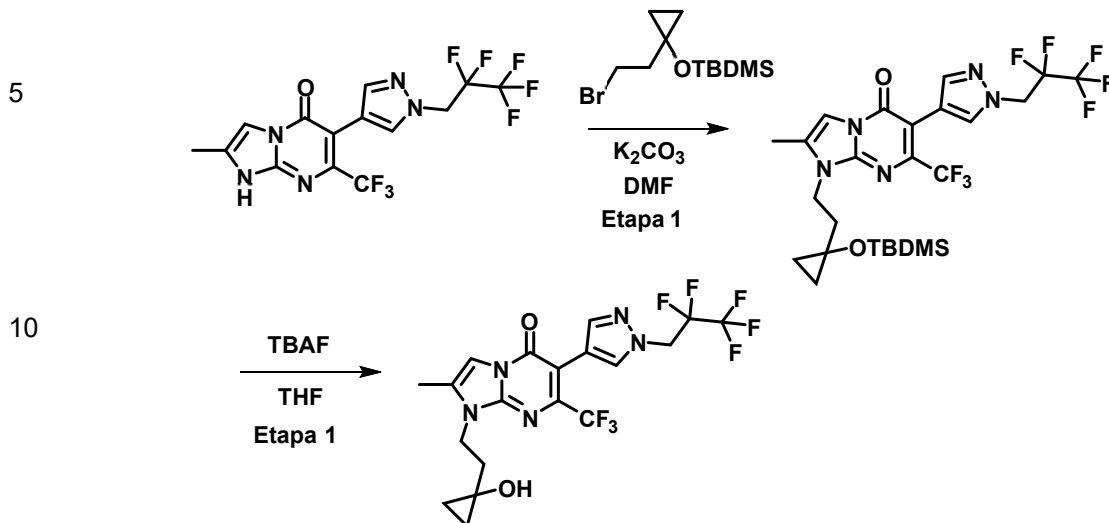
Ejemplo 88: 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



Etapa 1: 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el **Ejemplo 86** etapa 1 con la siguiente modificación: se realizó la reacción con 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**Ejemplo 73**), carbonato de potasio y 2,2-dimetiloxirano y se calentó la mezcla a 110 °C durante 16 h. Purificación del producto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , el 80-100% de EtOAc/ciclohexano seguido por C18, el 0-100% de acetonitrilo/el 0.1% de ácido fórmico en agua). LC/MS (ESI^+) $m/z = 488.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.18 (s, 6H), 2.44 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 4.05 (s, 2H), 4.85 (s, 1H), 5.23 (t, $J=15.0$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.60 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H).

Ejemplo 89: 1-[2-(1-hidroxiciclopropil)etil]-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



Etapa 1: 1-[2-[1-[terc-butil(dimetil)silil]oxiciclopropil]etil]-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

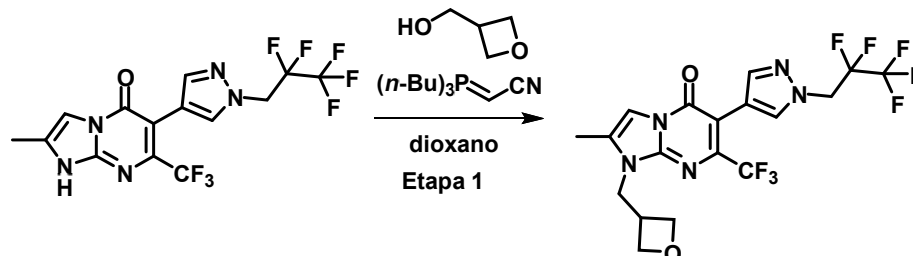
Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el **Ejemplo 86**, etapa 1 con la siguiente modificación: se realizó la reacción con 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**Ejemplo 73**), carbonato de potasio y [1-(2-bromoetil)ciclopropil]oxi-terc-butil-dimetilsilano (**Producto intermedio 34A**) y se calentó la mezcla a 80 °C durante 16 h. Purificación del producto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-40% de EtOAc/ciclohexano). LC/MS (ESI⁺) m/z = 614.2 [M+H]⁺.

Etapa 2: 1-[2-(1-hidroxiciclopropil)etil]-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

Una mezcla de 1-[2-[1-[terc-butil(dimetil)silil]oxiciclopropil]etil]-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (134 mg, 0.22 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 0.66 mL, 0.66 mmol) THF anhidro (5 mL) se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 10-100% de EtOAc/ciclohexano) para proporcionar 1-[2-(1-hidroxiciclopropil)etil]-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (65 mg, 0.13 mmol, rendimiento del 60 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI⁺) m/z = 500.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0.21 - 0.28 (m, 2H), 0.47 - 0.55 (m, 2H), 1.91 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.43 (d, J=1.4 Hz, 3H), 4.30 (t, J=6.9 Hz, 2H), 5.18 - 5.31 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.60 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H).

Método 18

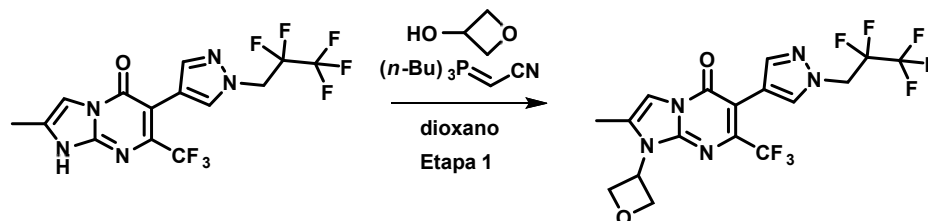
Ejemplo 90: 2-metil-1-[(oxetan-3-il)metil]-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



Etapa 1: 2-metil-1-[(oxetan-3-il)metil]-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

En un vial de microondas se introdujeron 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**Ejemplo 73**, 50 mg, 0.12 mmol), 1,4-dioxano (0.5 mL), oxetan-3-ilmetanol (13 mg, 0.14 mmol) y 2-tributilfosforanilidenacetonitrilo (58 mg, 0.24 mmol). Se purgó la disolución con nitrógeno durante 5 min, luego se sometió a irradiación con microondas a 150 °C durante 1 h. Tras enfriar hasta ta, se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 10-40% de EtOAc/ciclohexano seguido por C18, el 20-100% de MeCN/el 0.1% de ácido fórmico en agua) para proporcionar 2-metil-1-[(oxetan-3-il)metil]-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (13 mg, 0.027 mmol, rendimiento del 22 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI⁺) m/z = 486.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (d, J=0.9 Hz, 3H), 3.40 - 3.54 (m, 1H), 4.44 (d, J=7.3 Hz, 2H), 4.52 (t, J=6.2 Hz, 2H), 4.63 (dd, J=7.7, 6.3 Hz, 2H), 5.23 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (c a, J=1.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H).

Ejemplo 91: 2-metil-1-(oxetan-3-il)-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



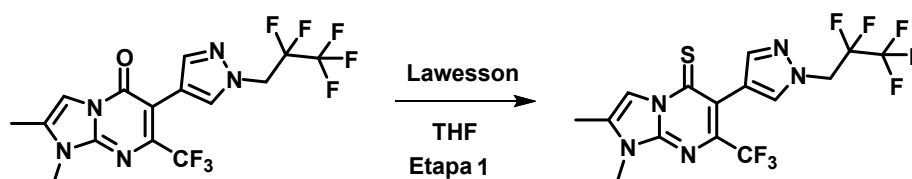
Etapa 1: 2-metil-1-(oxetan-3-il)-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el **Ejemplo 90**, etapa 1 con la siguiente modificación: se realizó la reacción con 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-

pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**Ejemplo 73**) y 3-oxetanol. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 80-100% de EtOAc/ciclohexano). LC/MS (ESI⁺) m/z = 472.0 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 2.41 (d, J=1.0 Hz, 3H), 4.89 (dd, J=8.1, 7.1 Hz, 2H), 5.24 (t, J=15.0 Hz, 2H), 5.35 (t, J=6.9 Hz, 2H), 5.68 (quintuplete, J=7.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.62 (c a, J=1.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H).

Método 19

Ejemplo 92: 1,2-dimetil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-tiona

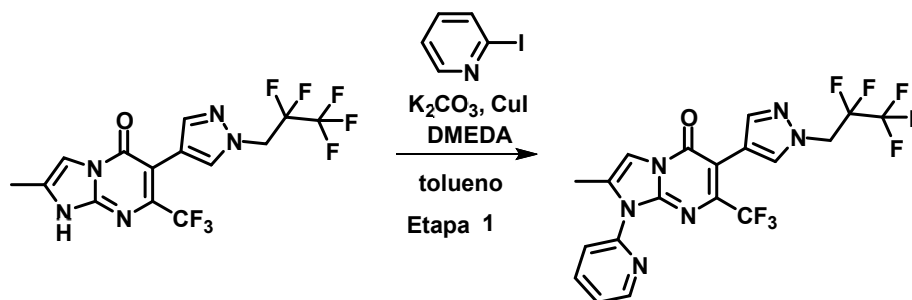


Etapa 1: 1,2-dimetil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-tiona

Una mezcla de 1,2-dimetil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**Ejemplo 52**, 70 mg, 0.16 mmol) y reactivo de Lawesson (2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-ditiona, 78.4 mg, 0.2 mmol) en THF (0.58 mL) se calentó hasta reflujo durante 16 h. Tras enfriar hasta ta, se concentró la mezcla a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (C18, el 0-100% de MeCN/el 0.1% de ácido fórmico en agua seguido por SiO₂, el 0-60% de EtOAc/ciclohexano) para proporcionar 1,2-dimetil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-tiona (22 mg, 0.05 mmol, rendimiento del 31 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI⁺) m/z = 446.0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.48 (d, J=0.8 Hz, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.24 (t, J=14.7 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.12 - 8.17 (m, 1H).

Método 20

Ejemplo 93: 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1-(piridin-2-il)-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

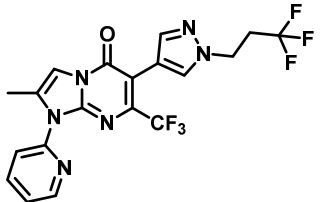


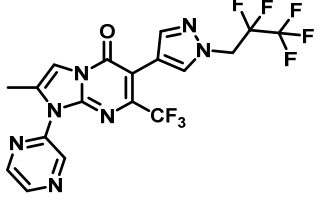
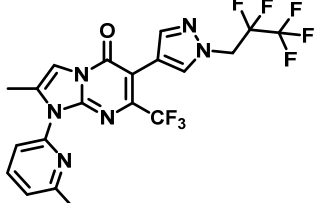
Etapla 1: 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1-(piridin-2-il)-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

En un vial con tapón de rosca se introdujeron 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**Ejemplo 73**, 200 mg, 0.47 mmol), tolueno (2.6 mL), carbonato de potasio (161 mg, 1.17 mmol), 2-yodopiridina (75 μ L, 0.7 mmol), yoduro de cobre (I) (22.2 mg, 0.12 mmol) y *N,N'*-dimetiletilendiamina (25.14 μ L, 0.23 mmol). Se purgó la mezcla con flujo de nitrógeno durante 5 min con nitrógeno, luego se calentó a 120 °C durante 16 h. Se añadieron más 2-yodopiridina (50 μ L, 0.47 mmol), yoduro de cobre (I) (18 mg, 0.09 mmol) y *N,N'*-dimetiletilendiamina (19 μ L, 0.18 mmol) y se continuó calentando durante 24 h. Tras enfriar hasta ta, se filtró la mezcla con EtOAc a través de un lecho de celite. Se lavó el filtrado con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 10-50% de EtOAc/ciclohexano seguido por C18, el 10-80% de MeCN/el 0.1% de ácido fórmico en agua) para proporcionar 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1-(piridin-2-il)-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (34 mg, 0.07 mmol, rendimiento del 15 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI⁺) m/z = 493.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.36 (s, 3H), 5.25 (t, J=14.9 Hz, 2H), 7.59 - 7.67 (m, 2H), 7.80 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.18 (td, J=7.8, 2.0 Hz, 1H), 8.67 - 8.74 (m, 1H).

Los **Ejemplos 94-96** enumerados en la **Tabla 11** a continuación se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el **Método 20**, etapa 1, anteriormente tal como sigue.

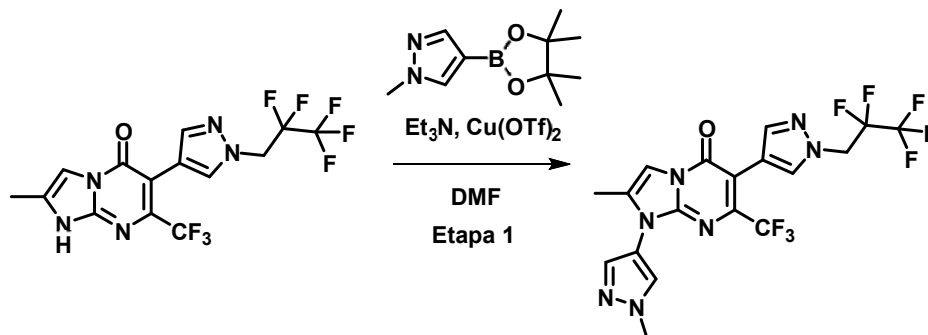
Tabla 11:

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios en el método	Reactivo
94		2-metil-1-(piridin-2-il)-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 120 °C durante 22 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (C18, el 0-60% de MeCN/el 0.1% de HCOOH en H ₂ O seguido por SiO ₂ , el 0-50%	2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Ejemplo 74) y 2-yodopiridina

			de EtOAc/Cy)	
5				
10	95 	2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1-(pirazin-2-il)-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 120 °C durante 16 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-20% de EtOAc/Cy seguido por C18, el 0-60% de MeCN/H₂O)	2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Ejemplo 73) y 2-yodopirazina
15				
20	96 	2-metil-1-(6-metilpiridin-2-il)-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	Calentado a 120 °C durante 16 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 40-80% de EtOAc/Cy)	2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Ejemplo 73) y 2-yodo-6-metilpiridina (Combiblocks Inc.)
25				
30				
35				

Método 21

Ejemplo 97: 2-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



Etapa 1: 2-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

Se añadieron trietilamina (48 μ L, 0.34 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (38.7 mg, 0.19 mmol) y trifluorometanosulfonato de cobre (56.0 mg, 0.16 mmol) a una disolución de 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**Ejemplo 73**, 70 mg, 0.16 mmol) en DMF (3.2 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente en presencia de aire durante 16 h, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con el 10% de disolución ac. de NH_4OH y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , el 30-70% de EtOAc/ciclohexano seguido por C18, el 5-80% de acetonitrilo/el 0.1% de ácido fórmico en agua) para proporcionar 2-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (25 mg, 0.05 mmol, rendimiento del 33%) como un sólido blanco. LC/MS (ESI^+) $m/z = 496.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.25 (d, $J=1.0$ Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.24 (t, $J=15.0$ Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.74 (c, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H).

Los **Ejemplos 98-102** enumerados en la **Tabla 12** se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el método 21, etapa 1, anteriormente tal como sigue.

Tabla 12:

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios en el método	Reactivo
------------	--------------------	--------	----------------------	----------

5

10

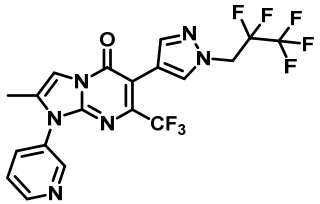
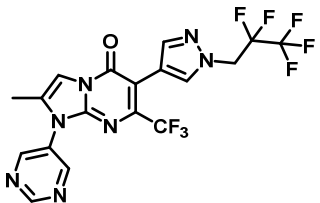
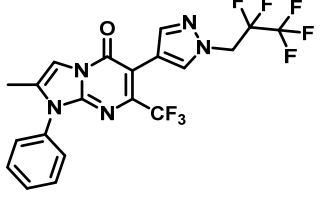
15

20

25

30

35

98 		2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1-(piridin-3-il)-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	Agitado a ta en presencia de aire durante 5 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 0-100% de EtOAc/Cy seguido por SiO₂, el 0-50% de MeCN/EtOAc)	2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Ejemplo 73) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina
99 		2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1-(pirimidin-5-il)-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	Agitado a ta en presencia de aire durante 16 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (C18, el 20-100% de MeCN/el 0.1% de HCOOH en H₂O seguido por SiO₂, el 50-90% de EtOAc/Cy)	2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Ejemplo 73) y ácido 5-pirimidinborónico
100 		2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1-fenil-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	Agitado a ta en presencia de aire durante 16 h. Purificación	2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

5

10

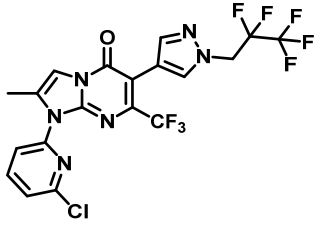
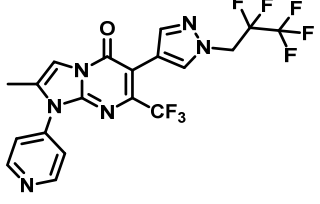
15

20

25

30

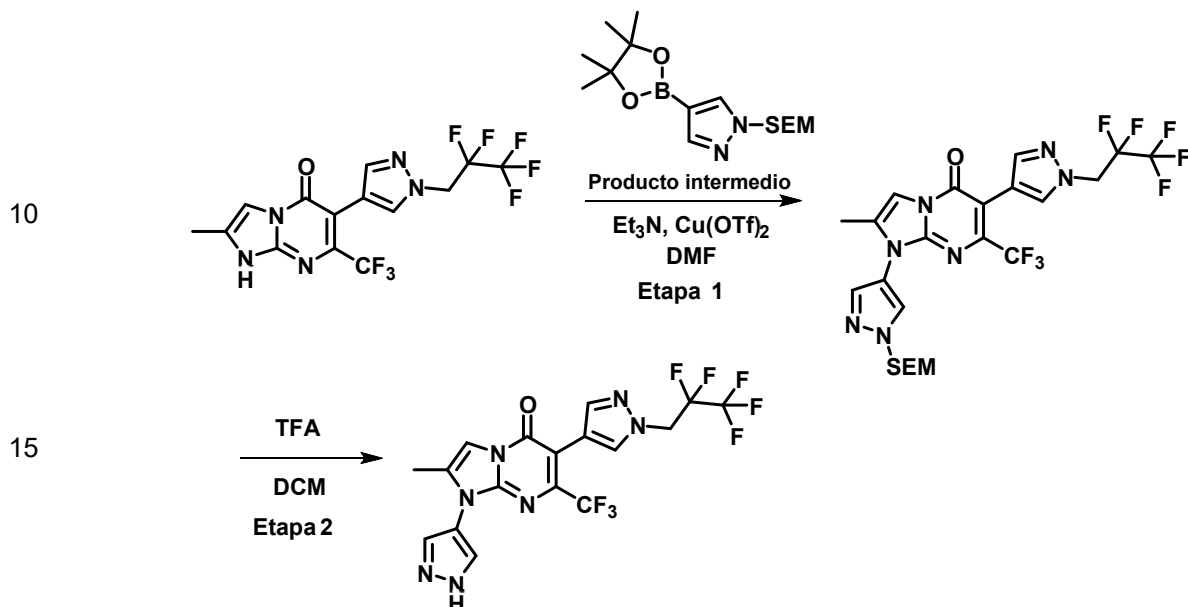
35

		imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	mediante cromatografía ultrarrápida (C18, el 0-60% de MeCN/el 0.1% de HCOOH en H ₂ O seguido por SiO ₂ , el 0-80% de EtOAc/Cy)	a]pirimidin-5-ona (Ejemplo 73) y ácido fenilborónico
101		1-(6-cloropiridin-2-il)-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	Agitado a ta en presencia de aire durante 36 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 0-100% de EtOAc/Cy seguido por C18, el 10-100% de MeCN/el 0.1% de HCOOH en H ₂ O)	2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Ejemplo 73) y éster pinacólico del ácido 6-cloropiridin-2-borónico
102		2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1-(piridin-4-il)-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	Agitado a ta en presencia de aire durante 40 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO ₂ , el 50% de EtOAc/Cy)	2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (Ejemplo 73) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

				dioxaborolan-2-il)piridina
--	--	--	--	----------------------------

Método 22

Ejemplo 103: 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1-(1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



Etapa 1: 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1-[1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el **Ejemplo 97**, etapa 1 con la siguiente modificación: se realizó la reacción con 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**Ejemplo 73**) y trimetil-[2-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]metoxi]etil]silano (**Producto intermedio 33A**) y se agitó la mezcla a ta en presencia de aire durante 16 h. Purificación del producto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 30-70% de EtOAc/ciclohexano). LC/MS (ESI⁺) m/z = 612.4 [M+H]⁺.

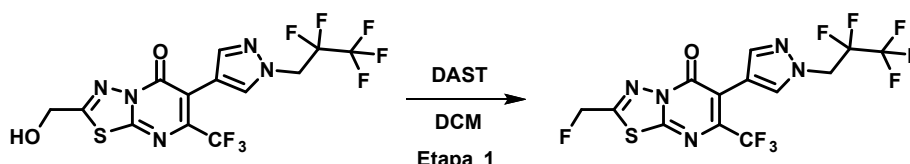
Etapa 2: 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1-(1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el **Ejemplo 73**, etapa 2 con la siguiente modificación: se realizó la reacción con 2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-1-[1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona y se agitó la mezcla a ta durante 24 h. Purificación del producto mediante cromatografía ultrarrápida (C18, el 5-80% de acetonitrilo/el 0.1% de amoniaco en agua). LC/MS (ESI⁺) m/z = 482.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.26 (d, J=1.1 Hz,

3H), 5.25 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.66 - 8.50 (m, 2H), 7.75 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 13.40 (s a, 1H).

Método 23

Ejemplo 104: 2-(fluorometil)-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

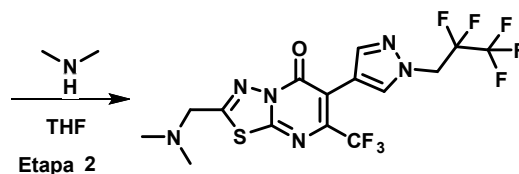
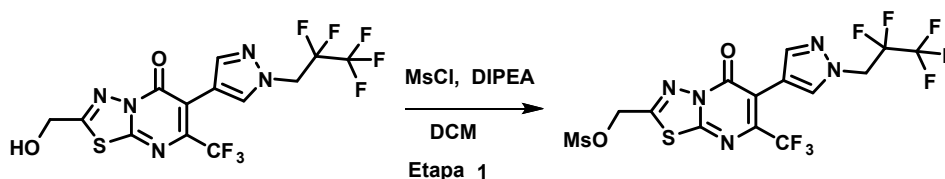


Etapa 1: 2-(fluorometil)-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Se añadió 2-(hidroximetil)-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (**Ejemplo 45**, 55.0 mg, 0.12 mmol) a una disolución agitada de trifluoruro de (dietilamino)azufre (20 μ L, 0.16 mmol) en DCM anhidro (1 mL) a -78 °C. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente a lo largo de 10 h, luego se repartió entre DCM y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (C18, el 40-80% de acetonitrilo/el 0.1% de ácido fórmico en agua) para proporcionar 2-(fluorometil)-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (15 mg, 0.033 mmol, rendimiento del 27 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI+) m/z = 452.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.30 (t, J=15.0 Hz, 2H), 5.91 (d, J=45.6 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.08 (s, 1H).

Método 24

Ejemplo 105: 2-[(dimetilamino)metil]-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



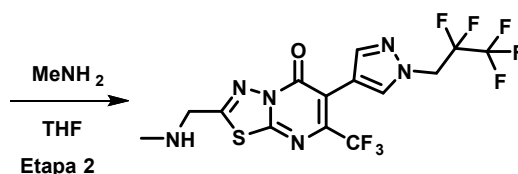
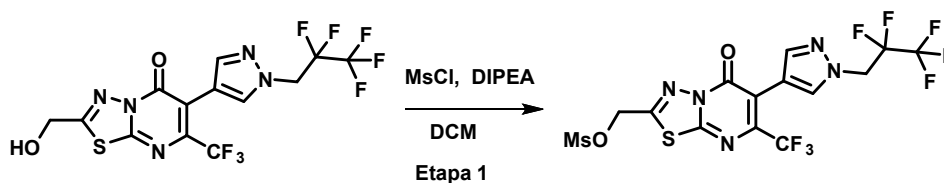
Etapla 1: metanosulfonato de [5-oxo-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-2-il]metilo

Se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (87 μ L, 0.50 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (16 μ L, 0.20 mmol) consecutivamente a una disolución de 2-(hidroximetil)-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (**Ejemplo 45**, 75.0 mg, 0.17 mmol) en DCM (1.25 mL) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 2 h, luego se añadió disolución ac. de NaHCO₃ al 10%. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar metanosulfonato de [5-oxo-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-2-il]metilo (88 mg, 0.17 mmol, rendimiento del 100%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI+) *m/z* = 528.2 [M+H]⁺.

Etapla 2: 2-[(dimetilamino)metil]-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Se añadió *N*-metilmetanamina (disolución 2 M en THF, 0.42 mL, 0.83 mmol) a una disolución agitada de metanosulfonato de [5-oxo-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-2-il]metilo (88.0 mg, 0.17 mmol) en THF anhidro (0.7 mL) a ta. Se calentó la mezcla de reacción a 75 °C durante 16 h, luego se enfrió hasta ta, se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 50-80% de EtOAc/ciclohexano seguido por SiO₂, el 20-50% de EtOAc/ciclohexano) para proporcionar 2-[(dimetilamino)metil]-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (20 mg, 0.042 mmol, rendimiento del 25 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI+) *m/z* = 477.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.35 (s, 6H), 3.88 (s, 2H), 5.30 (t, *J*=15.0 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.05 (s, 1H).

Ejemplo 106: 2-[(metilamino)metil]-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Etapla 1: metanosulfonato de [5-oxo-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-2-il]metilo

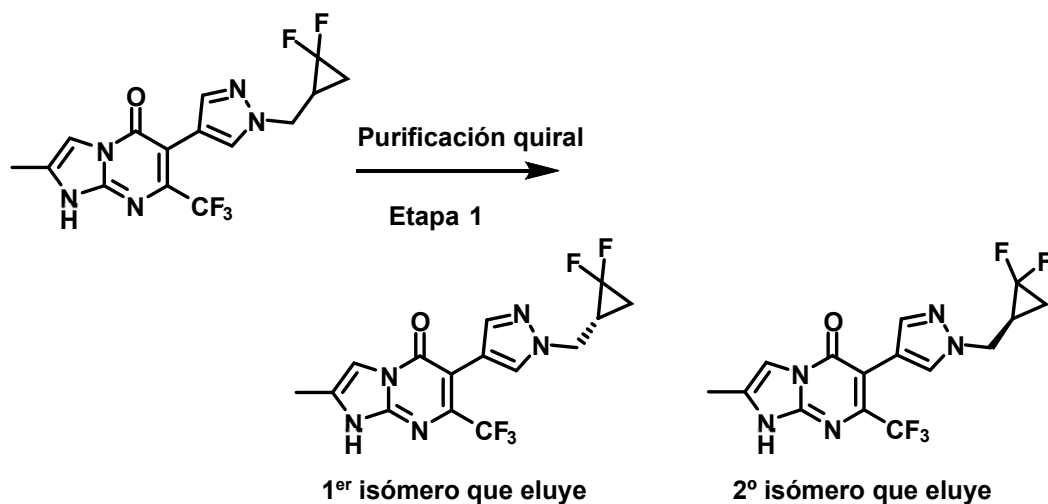
Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el **Ejemplo 105**, etapa 1. LC/MS (ESI+) m/z = 528.2 $[M+H]^+$.

Etapla 2: 2-[(metilamino)metil]-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el **Ejemplo 105**, etapa 2 con la siguiente modificación: se realizó la reacción con metanosulfonato de [5-oxo-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-2-il]metilo y metanamina (disolución 2 M en THF) y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 48 h. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 50-100% de EtOAc/ciclohexano seguido por SiO₂, el 80-100% de EtOAc/ciclohexano). LC/MS (ESI+) m/z = 463.1 $[M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.83 (d, J=4.7 Hz, 3H), 3.77 (s, 2H), 5.27 (t, J=14.9 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.02 (s, 1H).

Método 25

Ejemplos 107 y 108: 6-(1-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil)-1H-pirazol-4-il)-2-metil-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona y 6-(1-[(1S)-2,2-difluorociclopropil]metil)-1H-pirazol-4-il)-2-metil-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona



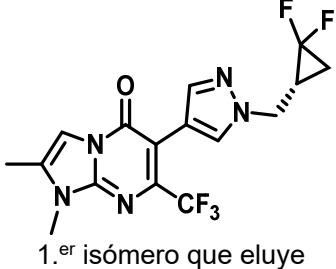
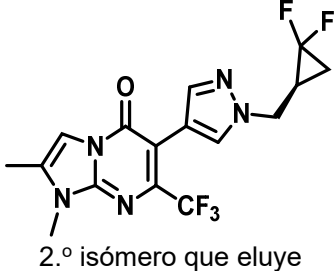
Etapla 1: 6-(1-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil)-1H-pirazol-4-il)-2-metil-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona y 6-(1-[(1S)-2,2-difluorociclopropil]metil)-1H-pirazol-4-il)-2-metil-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona

La mezcla racémica de 6-[1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il]-2-metil-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona (**Ejemplo 76**, 19 mg, 0.05 mmol) se purificó

mediante SFC quiral (columna Chiralcel OD-H, 25 x 0.46 cm, 5 μ m, el 10% de (EtOH+el 0.1% de isopropilamina)/CO₂, velocidad de flujo 2.5 ml/min, 120 bar) para obtener dos picos: 1^{er} isómero que eluye (5.5 mg, 0.015 mmol) y 2^o isómero que eluye (6 mg, 0.016 mmol). La estereoquímica de los isómeros se asignó arbitrariamente para que fuera 6-(1-([(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil)-1H-pirazol-4-il)-2-metil-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona como 1^{er} isómero que eluye y 6-(1-([(1S)-2,2-difluorociclopropil]metil)-1H-pirazol-4-il)-2-metil-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona como 2^o isómero que eluye. 1^{er} isómero que eluye: LC/MS (ESI⁺) m/z = 374.1 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 1.40 (dtd, J=13.4, 7.8, 7.8, 3.8 Hz, 1H), 1.55 - 1.66 (m, 1H), 2.22 (cdd, J=13.0, 11.4, 7.5, 7.5, 7.5 Hz, 1H), 2.38 (d, J=1.1 Hz, 3H), 4.25 - 4.41 (m, 2H), 7.39 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.70 (s, 1H). 2^o isómero que eluye: LC/MS (ESI⁺) m/z = 374.1 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 1.36 - 1.46 (m, 1H), 1.56 - 1.66 (m, 1H), 2.22 (cdd, J=13.1, 11.5, 7.5, 7.5, 7.5 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 4.18 - 4.46 (m, 2H), 7.39 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.70 (s, 1H).

Los **ejemplos 109-116** enumerados en la **Tabla 13** a continuación se obtuvieron siguiendo el procedimiento descrito en el método 25, etapa 1 anteriormente tal como sigue.

Tabla 13:

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	SM racémica/condiciones de separación
109	 1.^{er} isómero que eluye	6-(1-([(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil)-1H-pirazol-4-il)-1,2-dimetil-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	Ejemplo 59/HPLC quiral: Columna Chiralcel OD-H, 25 x 0.46 cm, 5 μ m, el 60/40 % v/v de <i>n</i> -hexano/(EtOH+el 0.1% de isopropilamina), 1 ml/min
110	 2.^o isómero que eluye	6-(1-([(1S)-2,2-difluorociclopropil]metil)-1H-pirazol-4-il)-1,2-dimetil-7-(trifluorometil)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	Ejemplo 59/HPLC quiral: Columna Chiralcel OD-H, 25 x 0.46 cm, 5 μ m, el 60/40 % v/v de <i>n</i> -hexano/(EtOH+el 0.1% de isopropilamina), 1 ml/min

5

10

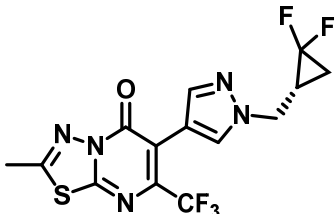
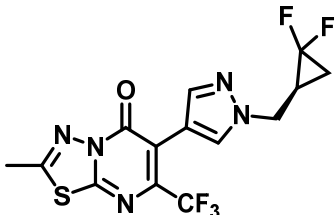
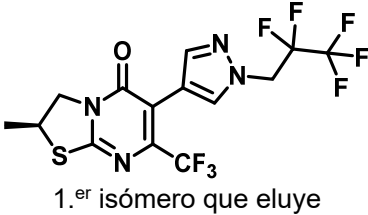
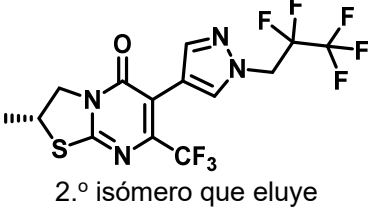
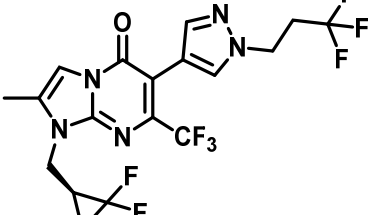
15

20

25

30

35

111	 1.^{er} isómero que eluye	6-(1-[[1(R)-2,2-difluorociclopropil]metil]-1H-pirazol-4-il)-2-metil-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ejemplo 23/ HPLC quiral: Columna Chiralpak IC, 25 x 0.46 cm, 5 µm, el 50/50 % v/v de <i>n</i> -hexano/(EtOH+el 0.1% de isopropilamina), 1 ml/min
112	 2.^o isómero que eluye	6-(1-[[1(S)-2,2-difluorociclopropil]metil]-1H-pirazol-4-il)-2-metil-7-(trifluorometil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ejemplo 23/ HPLC quiral: Columna Chiralpak IC, 25 x 0.46 cm, 5 µm, el 50/50 % v/v de <i>n</i> -hexano/(EtOH+el 0.1% de isopropilamina), 1 ml/min
113	 1.^{er} isómero que eluye	(2S)-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-2H,3H,5H-[1,3]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ejemplo 24/SFC quiral: Columna Chiralcel OD-H, 25 x 0.46 cm, 5 µm, el 20% de (EtOH+el 0.1% de isopropilamina)/CO ₂ , 2.5 ml/min, 120 bar
114	 2.^o isómero que eluye	(2R)-2-metil-6-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-7-(trifluorometil)-2H,3H,5H,6H,7H-[1,3]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona	Ejemplo 24/SFC quiral: Columna Chiralcel OD-H, 25 x 0.46 cm, 5 µm, el 20% de (EtOH+el 0.1% de isopropilamina)/CO ₂ , 2.5 ml/min, 120 bar
115	 1.^{er} isómero que eluye	1-[[1(S)-2,2-difluorociclopropil]metil]-2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	Ejemplo 81/ HPLC quiral: Columna Chiralpak AS-H, 25 x 0.46 cm, 5 µm, el 65/35 % v/v de <i>n</i> -hexano/(2-propanol+el 0.1% de isopropilamina), 1 ml/min

5

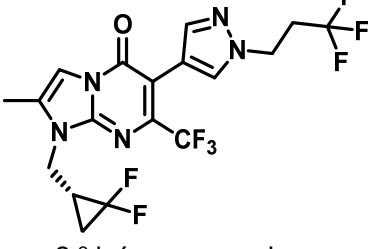
116	 2.º isómero que eluye	1-[[[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil]-2-metil-7-(trifluorometil)-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il]-1H,5H-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ona	Ejemplo 81/ HPLC quiral: Columna Chiralpak AS-H, 25 x 0.46 cm, 5 µm, el 65/35 % v/v de <i>n</i> -hexano/(2-propanol+el 0.1% de isopropilamina), 1 ml/min
-----	--	---	--

Tabla 14: Datos analíticos

10

15

20

25

30

35

Ej. N.º	EMBR: m/z (ESI, ión positivo): (M+H) ⁺	RMN
4	433.0	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.49 (s a, 3H), 5.28 (t, J=14.96 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.99 (c, J=1.40 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H)
5	433.3	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.70 (s, 3H), 5.27 (t, J=14.96 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)
6	487.1	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 5.29 (t, J=14.96 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)
7	437.1	¹ H RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ 4.82 (t, J=13.72 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.86 (s, 1H)
8	383.1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.81 - 2.97 (m, 2H), 4.46 (t, J=6.65 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.72 (d, J=4.70 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.12 (d, J=4.70 Hz, 1H).
9	453.3/455.3	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 5.27 (t, J=14.92 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.44 (s, 1H)
10	428.1	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.90 (ct, J=11.21, 6.79 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 4.48 (t, J=6.72 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.02 (s, 1H)
11	460.1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.13 - 1.19 (m, 2H), 1.30 - 1.39 (m, 2H), 2.61 (tt, J=8.24, 4.77 Hz, 1H), 5.29 (t, J=14.87 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.03 (s, 1H)
12	424.1	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.13 - 1.18 (m, 2H), 1.30 - 1.36 (m, 2H), 2.60 (tt, J=8.23, 4.80 Hz, 1H), 2.82 - 2.99 (m, 2H), 4.47 (t, J=6.72 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)
13	431.1	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.56 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 5.26 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.93 (s, 1H)
14	395.1	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.55 (s, 3H), 2.89 (ct, J=11.2, 6.8 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 4.44 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.89 (s, 1H)

5

10

15

20

25

30

35

15	394.3	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.17 (t, J=7.5 Hz, 3H), 2.63 (c, J=7.5 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 5.26 (t, J=15.2 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.09 (s, 1H)
16	430.1	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.46 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 5.23 (t, J=14.9 Hz, 2H), 6.53 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.88 (s, 1H)
17	416.3	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 4.42 (s, 3H), 4.80 (t, J=13.9 Hz, 2H), 6.54 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.73 (s, 1H)
18	430.3	¹ H RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ 2.29 (d, J=1.1 Hz, 3H), 4.30 (s, 3H), 4.80 (t, J=13.9 Hz, 2H), 7.42 - 7.45 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.73 (s, 1H)
19	403.3	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.19 (quintuplete, J=7.7 Hz, 2H), 3.13 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.99 - 4.15 (m, 2H), 5.27 (t, J=15.1 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.02 (s, 1H)
20	398.3	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.76 (s, 3H), 2.90 (ct, J=11.2, 6.8 Hz, 2H), 4.47 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.01 (s, 1H)
21	367.1	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.15 - 2.22 (m, 2H), 2.88 (d a, J=11.3 Hz, 2H), 3.12 (t, J=8.1 Hz, 2H), 4.02 - 4.07 (m, 2H), 4.45 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.98 (s, 1H)
22	421.0	¹ H RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ 3.57 (t, J=7.8 Hz, 2H), 4.55 (t, J=7.7 Hz, 2H), 4.79 (t, J=13.9 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.83 (s, 1H)
23	392.1	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.25 - 1.37 (m, 1H), 1.58 - 1.67 (m, 1H), 2.20 (tc, J=12.1, 7.5 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 4.25 - 4.37 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.86 (s, 1H)
24	435.1	¹ H RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.63 (d, J=6.6 Hz, 3H), 4.07 - 4.16 (m, 1H), 4.16 - 4.23 (m, 1H), 4.57 (dd, J=12.9, 7.4 Hz, 1H), 4.79 (t, J=13.9 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.83 (s, 1H)
25	415.1	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.88 - 0.97 (m, 1H), 1.37 (td, J=8.2, 4.7 Hz, 1H), 2.27 - 2.34 (m, 1H), 2.66 - 2.74 (m, 1H), 4.01 - 4.18 (m, 2H), 5.26 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)
26	406.3	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.38 - 2.48 (m, 2H), 2.56 - 2.67 (m, 3H), 2.76 (s, 3H), 4.32 (d, J=5.5 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.98 (s, 1H)
27	417.0	¹ H RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ 4.04 (s, 3H), 4.81 (t, J=13.9 Hz, 2H), 7.71 (s, 2H), 8.66 (s, 1H)
28	418.0	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 4.11 (s, 3H), 5.29 (t, J=14.8 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.00 (s, 1H)
29	372.0	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.76 (s, 3H), 3.38 - 3.49 (m, 1H), 4.43 (t, J=6.1 Hz, 2H), 4.48 (d, J=7.3 Hz, 2H), 4.64 (dd, J=7.8, 6.0 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H)
30	434.1	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.77 (s, 3H), 5.24 (t, J=14.8 Hz, 2H), 6.48 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.3 Hz, 1H)

5

10

15

20

25

30

35

31	395.1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4.82 (c, J=9.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J=4.8 Hz, 1H)
32	449.1	¹ H RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ 2.39 (s a, 1H), 4.81 (t, J=13.9 Hz, 2H), 4.90 (s a, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.96 (t, J=1.1 Hz, 1H)
33	425.1	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.34 (t a, J=5.6 Hz, 1H), 4.36 - 4.40 (m, 1H), 4.40 - 4.45 (m, 1H), 4.89 (d, J=4.6 Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.25 - 7.31 (m, 2H), 7.95 (s, 1H)
34	429.0/431.0	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 4.82 (c, J=9.0 Hz, 2H), 7.10 - 7.15 (m, 2H), 7.21 - 7.27 (m, 2H), 8.45 (s, 1H)
35	460.3	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.44 (d, J=7.02 Hz, 6H), 4.32 - 4.60 (m, 3H), 5.27 (t, J=14.91 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.00 (s, 1H)
36	460.4	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.81 (s, 6H), 3.32 (s, 3H), 4.79 (t, J=13.81 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.79 (s, 1H)
38	417.3	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.71 (s, 3H), 5.26 (t, J=14.96 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 9.02 (s, 1H)
39	417.1	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.41 (d, J=1.37 Hz, 3H), 5.27 (t, J=14.96 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.93 (d, J=1.37 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H)
55	460.1	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.42 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 4.80 (t, J=13.8 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.72 (s, 2H)
56	444.5	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.33 (t, J=7.3 Hz, 3H), 2.41 (d, J=1.4 Hz, 3H), 4.16 (c, J=7.3 Hz, 2H), 5.24 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.60 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H)
57	474.0	¹ H RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ 2.43 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.72 - 3.81 (m, 2H), 4.31 (t, J=5.1 Hz, 2H), 4.79 (t, J=13.7 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.73 (s, 2H)
58	458.5	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.60 (d, J=6.9 Hz, 6H), 2.42 (d, J=1.1 Hz, 3H), 4.74 (quintuplete, J=6.9 Hz, 1H), 5.23 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (c, J=1.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.91 (m, 1H)
59	388.1	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.25 - 1.37 (m, 1H), 1.55 - 1.66 (m, 1H), 2.12 - 2.27 (m, 1H), 2.41 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.20 - 4.29 (m, 1H), 4.29 - 4.38 (m, 1H), 7.42 (c, J=1.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.67 (s, 1H)
60	402.1	¹ H RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ 0.37 - 0.44 (m, 2H), 0.64 - 0.71 (m, 2H), 1.30 - 1.40 (m, 1H), 2.41 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.04 (d, J=7.1 Hz, 2H), 7.42 (c, J=1.1 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.73 (s, 1H)
61	352.1	¹ H RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ 0.37 - 0.44 (m, 2H), 0.64 - 0.71 (m, 2H), 1.30 - 1.40 (m, 1H), 2.41 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.04 (d, J=7.1 Hz, 2H), 7.42 (c, J=1.1 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.73 (s, 1H)

5

10

15

20

25

30

35

62	470.0	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.45 - 0.58 (m, 4H), 1.24 - 1.34 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 4.02 (d, J=7.1 Hz, 2H), 5.24 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.89 (s, 1H)
63	424.1	¹ H RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ 2.81 (ct, J=10.4, 7.4 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.38 - 4.45 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.67 (s, 1H)
64	474.1	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.15 (d, J=6.0 Hz, 3H), 2.40 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.88 - 3.97 (m, 1H), 4.03 - 4.16 (m, 2H), 5.00 (d, J=4.7 Hz, 1H), 5.24 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.59 (c, J=1.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H)
65	368.0	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.37 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.37 - 3.47 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.40 - 4.47 (m, 4H), 4.64 (dd, J=7.7, 6.0 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.58 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H)
66	434.1	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.45 - 0.56 (m, 4H), 1.21 - 1.32 (m, 1H), 2.44 (d, J=1.0 Hz, 3H), 2.88 (ct, J=11.2, 6.9 Hz, 2H), 4.02 (d, J=6.9 Hz, 2H), 4.43 (t, J=6.8 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.59 - 7.62 (m, 1H), 7.84 (s, 1H)
67	451.2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.20 (s, 6H), 2.41 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.61 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.79 - 2.98 (m, 2H), 4.21 (t, J=6.1 Hz, 2H), 4.43 (t, J=6.8 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.58 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H)
68	446.1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.43 - 0.60 (m, 4H), 1.19 - 1.37 (m, 1H), 2.44 (d, J=0.9 Hz, 3H), 4.03 (d, J=7.0 Hz, 2H), 4.80 (c, J=8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J=1.2 Hz, 1H)
69	463.2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.21 (s, 6H), 2.42 (d, J=0.7 Hz, 3H), 2.62 (t, J=6.2 Hz, 2H), 4.22 (t, J=6.1 Hz, 2H), 4.80 (c, J=8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.59 (d, J=1.1 Hz, 1H)
70	430.2	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.38 (d, J=0.7 Hz, 3H), 3.66 (s, 3H), 5.19 (t, J=14.8 Hz, 2H), 6.37 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.61 (c, J=1.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J=2.3 Hz, 1H)
80	474.1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.48 (d, J=1.1 Hz, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.26 (t, J=14.9 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.70 (c, J=1.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H)
81	470.1	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.52 - 1.79 (m, 2H), 2.27 - 2.40 (m, 1H), 2.42 (d, J=0.8 Hz, 3H), 2.88 (ct, J=11.2, 6.8 Hz, 2H), 4.17 - 4.37 (m, 2H), 4.43 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.61 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H)
82	484.2	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.42 (d, J=1.1 Hz, 3H), 2.46 - 2.64 (m, 2H), 2.67 - 2.87 (m, 5H), 4.26 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.37 - 4.45 (m, 2H), 7.42 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.66 (s, 1H)

5

10

15

20

25

30

35

83	424.2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.40 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.76 - 3.00 (m, 2H), 3.75 (c, J=5.5 Hz, 2H), 4.16 (t, J=5.4 Hz, 2H), 4.43 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4.96 (t, J=5.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.51 - 7.66 (m, 1H), 7.84 (s, 1H)
84	487.3	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.21 (s a, 6H), 2.42 (d, J=1.1 Hz, 3H), 2.63 (dd a, J=3.6, 1.9 Hz, 2H), 4.12 - 4.31 (m, 2H), 5.24 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.60 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H)
85	454.3	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.46 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.54 (t, J=2.5 Hz, 1H), 5.04 (d, J=2.5 Hz, 2H), 5.24 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.65 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H)
94	457.2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.36 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.79 - 3.00 (m, 2H), 4.44 (t, J=6.8 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.58 - 7.68 (m, 1H), 7.74 - 7.82 (m, 1H), 7.84 - 7.94 (m, 2H), 8.18 (td, J=7.8, 2.0 Hz, 1H), 8.70 (dd, J=4.8, 1.3 Hz, 1H)
95	494.2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.41 (d, J=0.9 Hz, 3H), 5.26 (t, J=14.9 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.85 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.82 (dd, J=2.5, 1.4 Hz, 1H), 8.86 (d, J=2.4 Hz, 1H), 9.22 (d, J=1.3 Hz, 1H)
96	507.2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.35 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 5.25 (t a, J=14.9 Hz, 2H), 7.48 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.05 (t, J=7.8 Hz, 1H)
98	493.1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.24 (d, J=1.0 Hz, 3H), 5.25 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.71 (dd, J=8.2, 4.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.07 - 8.16 (m, 1H), 8.79 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.85 (d, J=2.2 Hz, 1H)
99	494.2	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.31 (d, J=1.4 Hz, 3H), 5.26 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.86 (c, J=1.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 9.40 (s, 1H)
100	492.1	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.19 (d, J=1.1 Hz, 3H), 5.25 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.56 - 7.69 (m, 6H), 7.80 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.89 - 7.92 (m, 1H)
101	527.1/529.1	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.40 (d, J=1.1 Hz, 3H), 5.26 (t, J=14.8 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.25 (t, J=8.0 Hz, 1H)
102	493.1	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.29 (d, J=1.1 Hz, 3H), 5.25 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.70 - 7.78 (m, 2H), 7.81 - 7.86 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.82 - 8.92 (m, 2H)
109	388.1	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.30 (dtd, J=13.1, 7.8, 7.8, 3.7 Hz, 1H), 1.53 - 1.67 (m, 1H), 2.19 (cdd, J=12.9, 11.4, 7.4, 7.4, 7.4 Hz, 1H), 2.41 (d, J=1.3 Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.17 - 4.40 (m, 2H), 7.42 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.62 - 7.71 (m, 2H)

5	110	388.1	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.24 - 1.38 (m, 1H), 1.49 - 1.74 (m, 1H), 2.10 - 2.29 (m, 1H), 2.41 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.17 - 4.43 (m, 2H), 7.42 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.75 (m, 2H)
	111	392.1	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.25 - 1.37 (m, 1H), 1.58 - 1.67 (m, 1H), 2.20 (tc, J=12.1, 7.5 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 4.25 - 4.37 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.86 (s, 1H)
	112	392.1	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.25 - 1.37 (m, 1H), 1.58 - 1.67 (m, 1H), 2.20 (tc, J=12.1, 7.5 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 4.25 - 4.37 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.86 (s, 1H)
10	113	435.1	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.63 (d, J=6.8 Hz, 3H), 4.11 (sxt, J=6.7 Hz, 1H), 4.16 - 4.25 (m, 1H), 4.57 (dd, J=12.9, 7.2 Hz, 1H), 4.79 (t, J=13.8 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.83 (s, 1H)
15	114	435.1	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.63 (d, J=6.6 Hz, 3H), 4.06 - 4.16 (m, 1H), 4.16 - 4.23 (m, 1H), 4.57 (dd, J=12.8, 7.3 Hz, 1H), 4.79 (t, J=13.7 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.83 (s, 1H)
	115	470.1	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.52 - 1.79 (m, 2H), 2.27 - 2.40 (m, 1H), 2.42 (d, J=0.8 Hz, 3H), 2.88 (ct, J=11.2, 6.8 Hz, 2H), 4.17 - 4.37 (m, 2H), 4.43 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.61 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H)
20	116	470.1	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.52 - 1.79 (m, 2H), 2.27 - 2.40 (m, 1H), 2.42 (d, J=0.8 Hz, 3H), 2.88 (ct, J=11.2, 6.8 Hz, 2H), 4.17 - 4.37 (m, 2H), 4.43 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.61 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H)

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

En esta sección se proporciona la evaluación biológica de los ejemplos específicos proporcionados en la presente. Véanse las **Tablas 15-18**.

25 **Medición in vitro de la actividad inhibidora de delta-5- desaturasa usando ensayos espectrométricos de masas de DGLA-CoA y araquidonil-CoA**

Se prepararon preparaciones de membrana de células HEK293 6E que sobreexpresan D5D en las que la concentración de proteína total era de 5.6 mg/mL. Se diluyeron preparaciones de membrana de D5D de reserva en tampón de ensayo de D5D (2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol 25 mM, pH 7.5 que contiene MgCl₂ 10 mM, octilglucósido 1 mM (SigmaAldrich O-8001), clorhidrato de tris(2-carboxietil)fosfina 1 mM (SigmaAldrich 646547)) hasta una concentración de membrana de D5D final de 10 µg/mL en una placa de ensayo que contenía compuestos de prueba diluidos en serie. A 15 µL de esta preparación de D5D se le añadieron 15 µL de una disolución de sustrato (NADH 0.25 mM (nicotinamida adenina dinucleótido, Roche Diag. 10107735001), trifosfato de adenosina 0.25 mM (SigmaAldrich A-3377), coenzima A hidratada 0.05 mM (SigmaAldrich C-4282) y DGLA 0.01 mM (ácido dihomo-g-linolénico, Sigma E-4504) en el mismo tampón de ensayo D5D. Después de una hora de incubación a temperatura

ambiental, se añadió acetonitrilo (30 µL) para extinguir la reacción y se centrifugaron las placas durante 10 min a 3,000 rpm. El análisis espectrométrico de masas implicó un sistema Rapidfire 360 SPE acoplado a un espectrómetro de masas de cuadrupolo triple ABSciex API4000 usando un cartucho de SPE C18 (G9203-80105) con ionización en modo negativo (disolvente A = el 100% de agua; disolvente B = el 100% de acetonitrilo, conteniendo cada disolvente acetato de amonio 5 mM). Se detectaron DGLA-CoA y araquidonil-CoA mediante monitorización de reacción múltiple (MRM) de los iones originales doblemente cargados a m/z 526.6 y 525.6, respectivamente.

El % de inhibición se expresó como porcentaje del valor de inhibición máxima obtenido en ausencia de enzima según la fórmula: $\% \text{ de inhibición} = 100 - (100 * (S_x - S_c) / (S_o - S_c))$. S_x es el valor de la muestra desconocida, S_o es el valor de DMSO solo y S_c es el valor del pocillo sin enzima. Para el análisis de CRC, los % de inhibiciones se analizaron con un modelo logístico de 4 parámetros o modelo de respuesta a la dosis sigmoideo usando XLfit (IDBS, Guilford, RU). La potencia del artículo de prueba se expresó como CI_{50} nM, correspondiente a la concentración de artículo de prueba capaz de inhibir el 50% de la respuesta máxima de la enzima. Se calculó el promedio de los valores de CI_{50} determinados mediante al menos dos ejecuciones independientes.

Los resultados presentados en la **Tabla 15** se han generado con el ensayo *in vitro* descrito anteriormente. Este ensayo puede usarse para someter a prueba cualquiera de los compuestos descritos en la presente para evaluar y caracterizar la capacidad de un compuesto para inhibir D5D.

Tabla 15

Número de ejemplo	CI_{50} de D5D (uM)
1	0.0038
2	0.0196
3	0.0257
4	0.0178
5	0.482
6	0.271
7	0.0013
8	0.0046
9	0.0064
10	0.0274
11	0.133
12	0.248
13	0.249
14	1.43
15	1.51
16	9.41
17	0.363

5

10

15

20

25

30

35

18	3.63
19	0.0463
20	0.0329
21	0.235
22	0.0143
23	0.158
24	0.168
25	0.354
26	0.104
27	0.0026
28	0.0060
29	1.58
30	17.9
31	0.0023
32	0.0456
33	0.0009
34	0.0048
35	0.118
36	> 67
37	0.0115
38	0.0673
39	0.0188
40	0.224
41	0.877
42	0.0274
43	0.0340
44	3.21
45	0.0211
46	0.0361
47	4.95
48	0.0068
49	0.331
50	0.120
51	0.0368
52	0.0475
53	0.0064
54	0.0171
55	0.210
56	0.0343
57	0.146
58	0.0315
59	0.011
60	0.0578
61	0.0737
62	0.0029
63	0.160
64	0.239
65	0.815
66	0.0066

5

10

15

20

25

30

35

67	1.48
68	0.356
69	13.5
70	5.15
71	0.0328
72	0.135
73	0.0357
74	0.0047
75	0.0063
76	0.026
77	0.024
78	0.028
79	0.0117
80	0.0547
81	0.105
82	2.03
83	0.0115
84	0.193
85	0.0071
86	0.0109
87	0.0037
88	0.631
89	0.0533
90	0.105
91	0.0101
92	0.132
93	0.678
94	0.777
95	0.247
96	0.0194
97	0.0293
98	2.40
99	36.1
100	4.12
101	0.397
102	8.40
103	0.301
104	0.100
105	10.5
106	61.5
107	0.0125
108	0.0120
109	0.0286
110	0.0241
111	0.452
112	0.861
113	0.0118
114	0.0494
115	0.039

116	1.17
-----	------

Medición in vivo de la actividad inhibidora de delta-5-desaturasa

Se usaron ratones obesos inducidos por la dieta (DIO; cepa de Jackson Laboratories n.º 3800050) para examinar la actividad farmacodinámica (PD) de los compuestos de prueba. En general, se les administró a ratones DIO de 14 a 24 semanas de edad compuestos de prueba formulados en el vehículo del 2% de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y el 1% de Tween80. A los animales se les dosificó en el peso corporal mediante sonda nasogástrica una única dosis (30 mg/kg) para estudios de PD. La necropsia incluyó recogida de plasma para el análisis de PUFA. Se mezclaron 10 µl de plasma o patrones diluidos en matriz sustituta (albúmina sérica bovina 65g/l en solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco) con 10 µl de un patrón interno (ácido alfa-linolénico-d₁₄ 100 µM (ALA-d₁₄, Cayman Chemical)) en una placa de 96 pocillos. Se añadieron 100 µl de NaOH 2 N a la mezcla para la posterior saponificación a 65°C durante 1 hora. Entonces se acidificó la mezcla con 50 µl de ácido fórmico seguido por dos extracciones con hexano consecutivas. Se añadió hexano (500 µl) y se mezcló la mezcla concienzudamente mediante agitación con vórtex, seguido por centrifugación a 4,000 rpm durante 15 min. Se transfirió la fase de hexano a una nueva placa de 96 pocillos de 1 ml y se extrajo la fase acuosa restante con hexano. Se combinaron los extractos orgánicos y se eliminó el disolvente colocando la placa bajo gas nitrógeno a 55 °C. Se añadieron 250 µl de metanol al 90% a la placa seguido por agitación con vórtex durante 2 minutos. Se transfirieron 200 µl de las muestras a una nueva placa de polipropileno de 96 pocillos. Se analizaron las muestras en una CL-EM/EM para determinar los siguientes PUFA: ácido araquidónico (AA), ácido dihomo-gamma-linolénico (DGLA), con ALA-d₁₄ como patrón interno. Descripción del método de CL-EM/EM: Se inyectaron 5 µl de muestra sobre una columna Poroshell 120 EC-C18 3.0 x 50 mm, 1.9 µm de di. Las fases móviles fueron el 20% de acetonitrilo que contenía acetato de amonio 5 mM para la fase móvil A y el 99.8% de acetonitrilo que contenía acetato de amonio 2 mM para la fase móvil B. El gradiente de CL fue un método de 11.30 min de duración a una velocidad de flujo de 0.5 mL/minuto que consistía en del 0% de B al 45% de B desde 0 hasta 2.25 min, seguido por del 45% de B al 71% de B desde 6.0 hasta 9.5 min, seguido por del 71% de B al 95% de B desde 9.5 hasta 9.6 min; entonces se mantuvo el sistema al 95% de B desde 9.6 min hasta 10.10 min y retornó al 0% de B desde 10.20 min hasta 11.30 min al final del método. Se cuantificaron las áreas de picos de PUFA usando el software SCIEX Analyst. Para determinar el grado de inhibición de D5D, se calculó la razón de producto/sustrato, razón de AA/DGLA, dividiendo el contenido de AA (tiempo de retención 8.25 min) entre el contenido de DGLA (tiempo de retención 9.31 min). Se calculó la disminución relativa de la razón de AA/DGLA del grupo al que se le administró el compuesto de prueba en relación con el grupo al que se le administró el vehículo y se usó como índice para el grado de inhibición de D5D.

Se usó este procedimiento para mostrar que los compuestos proporcionados en la presente inhibían *in vivo* la actividad de la enzima D5D con cambios en los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA).

Los resultados presentados en la **Tabla 16** se obtuvieron usando ciertos compuestos descritos en la presente en el protocolo *in vivo* descrito anteriormente.

Tabla 16

Número de ejemplo	% promedio de inhibición de D5D expresada como razón de AA/DGLA endógena en plasma
2	66
48	68
52	74

Evaluación del inhibidor de D5D en ratones obesos inducidos por la dieta (DIO)

Se alimentaron ratones C57BL/6J DIO macho (Jackson Laboratories, n.º de reserva.: 380050) con dieta alta en grasas (Research Diets, Inc., D12492) durante 12 semanas. Se les proporcionó a todos los animales libre acceso a agua y pienso. Se aclimataron los animales a la dosificación por vía oral durante 3 días antes del comienzo del experimento. Se aleatorizaron los animales con respecto al peso corporal, la masa grasa, la masa magra y las concentraciones de glucosa en sangre en grupos de 8 a 10 animales por grupo. Se les dosificó a los animales dos veces al día por vía oral o bien: vehículo (el 2% de hidroxipropilmetilcelulosa y el 1% de tween 80 en agua), **Ejemplo 2** a 10 mg/kg, o 30 mg/kg (formulado en el 2% de hidroxipropilmetilcelulosa y el 1% entre 80 en agua) o bien **Ejemplo 45** a 3 mg/kg, o 10 mg/kg (el 2% de hidroxipropilmetilcelulosa y el 1% entre 80 en agua). Se midió el consumo de alimento promedio de tres días (Ejemplo 2) o promedio diario (Ejemplo 45) en los tiempos indicados tal como se muestra en la **Tabla 17** y la **Tabla 18**. Se determinó la composición corporal (EchoMRI) el día 78 para el **Ejemplo 2** y el día 22 para el **Ejemplo 45**. Para el **Ejemplo 2**, se realizó una recogida de sangre sin ayuno el día 81; se midió inmediatamente la glucemia y se crearon muestras de plasma a partir de la sangre restante y se usaron para medir las concentraciones de de DGLA y AA. El día 84, se realizó una recogida de sangre con ayuno de 4 horas, y se crearon muestras de plasma a partir de la sangre y se usaron para medir los niveles de colesterol, triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), insulina y adipocina (adiponectina, leptina y resistina). Para el ejemplo 45, se recogieron muestras de sangre con ayuno de 4 horas el día 25 y se midió inmediatamente la glucemia y las muestras de plasma creadas a partir de la sangre restante se usaron para medir la concentración de colesterol, triglicéridos, colesterol de LDL, insulina, DGLA y AA. Al final de los estudios, se registraron los pesos del hígado, tejido adiposo blanco epididimal, tejido adiposo blanco

inguinal, tejido adiposo blanco mesentérico (solo el **Ejemplo 2**). Se analizaron los datos usando GraphPad Prism v 7.04. Todos los datos se presentan en la **Tabla 17** y **Tabla 18**.

El inhibidor de D5D condujo de manera dependiente de la dosis a pérdida de peso a lo largo del transcurso del experimento (**Tabla 17** y **Tabla 18**) en comparación con los controles de vehículo. Se redujo la masa grasa de manera constante, junto con menores pesos del tejido adiposo blanco (WAT) inguinal, epididimal y mesentérico en la necropsia. Los niveles de insulina en plasma y glucosa en sangre se redujeron ambos mediante el inhibidor de D5D, junto con reducciones en los triglicéridos y colesterol en plasma. Se establecieron evidencias de acoplamiento a la diana al observar aumentos en DGLA en plasma y disminuciones en AA en plasma.

Tabla 17

	Día de medición	Vehículo	Ejemplo 2	Ejemplo 2
Dosis (mg/kg)			10	30
Peso corporal (g)	84	53.1 ± 1.1	38.1 ± 1.0*	32.3 ± 0.9*
Glucemia (mg/dL)	81	201.6 ± 10.2	165.3 ± 4.6*	152.1 ± 6.1*
Insulina (ng/mL)	84	15.8 ± 2.3	1.8 ± 0.3*	1.4 ± 0.2*
Colesterol (mg/dL)	84	341.3 ± 17.2	224.5 ± 7.3*	207.5 ± 4.8*
Colesterol de LDL (mg/dL)	84	110.2 ± 9.5	85.9 ± 3.8*	80.6 ± 3.9*
Triglicéridos (mg/dL)	84	29.9 ± 3.6	14.3 ± 1.2*	12.8 ± 1.0*
Masa grasa (g)	78	22.9 ± 0.6	11.4 ± 0.6*	5.7 ± 0.6*
Masa magra (g)	78	29.5 ± 0.7	26.4 ± 0.6*	26.1 ± 0.4*
Consumo de alimentos (g/día)	0-2	2.7 ± 0.1	2.5 ± 0.2	2.5 ± 0.2
Consumo de alimentos (g/día)	70-72	2.8 ± 0.1	2.5 ± 0.1*	2.7 ± 0.1
Pesos del hígado (g)	84	2.7 ± 0.2	3.0 ± 0.2	3.2 ± 0.1
WAT inguinal (g)	84	2.7 ± 0.1	1.2 ± 0.1*	0.5 ± 0.1*
WAT epididimal (g)	84	1.5 ± 0.2	1.2 ± 0.1	0.75 ± 0.1*
WAT mesentérico (g)	84	1.1 ± 0.1	0.4 ± 0.0*	0.2 ± 0.0*
DGLA (µg/mL)	81	80.0 ± 4.4	167.8 ± 11.1*	137.7 ± 6.5 *
AA (µg/mL)	81	175.2 ± 7.7	14.5 ± 0.9*	10.7 ± 0.6*
Adiponectina (ng/mL)	84	42.0 ± 23.0	48.3 ± 17.7	51.0 ± 24.4
Leptina (ng/mL)	84	21.9 ± 6.2	10.7 ± 3.6	3.2 ± 1.6
Resistina (ng/mL)	84	1.7 ± 0.4	0.9 ± 0.2	0.7 ± 0.2

* P < 0.05 frente a vehículo, ANOVA de una vía con prueba a posteriori de Dunnett

Tabla 18

	Día de medición	Vehículo	Ejemplo 45	Ejemplo 45
Dosis (mg/kg)			3	10
Peso corporal (g)	27	49.8 ± 2.7	47.8 ± 2.8	43.8 ± 3.1*
Glucemia (mg/dL)	25	203.9 ± 21.1	176.1 ± 9.4	156.1 ± 19.8*

5	Insulina (ng/mL)	25	11.1 ± 2.2	7.2 ± 1.8	5.2 ± 0.7*
	Colesterol (mg/dL)	25	218.0 ± 29.3	160.4 ± 43.7*	162.8 ± 10.0*
	Colesterol de LDL (mg/dL)	25	146.5 ± 22.4	130.6 ± 25.1	129.0 ± 15.7
	Triglicéridos (mg/dL)	25	43.3 ± 6.6	32.6 ± 5.2*	26.3 ± 5.5*
	Masa grasa (g)	22	21.4 ± 1.6	19.7 ± 2.2	16.9 ± 2.3*
10	Masa magra (g)	22	27.1 ± 1.4	27.4 ± 1.5	26.7 ± 1.1
	Consumo de alimentos (g/día)	0	2.6 ± 0.2	2.5 ± 0.3	2.6 ± 0.3
	Consumo de alimentos (g/día)	7	2.8 ± 0.3	3.0 ± 0.3	2.6 ± 0.3
	Consumo de alimentos (g/día)	14	3.0 ± 0.2	2.7 ± 0.3	2.4 ± 0.2*
	Consumo de alimentos (g/día)	21	2.9 ± 0.2	2.7 ± 0.2	2.5 ± 0.2*
15	Consumo de alimentos (g/día)	27	2.8 ± 0.3	2.5 ± 0.2	2.4 ± 0.2
	Pesos del hígado (g)	27	2.0 ± 0.5	2.6 ± 0.4*	2.6 ± 0.5*
	WAT inguinal (g)	27	2.7 ± 0.3	2.2 ± 0.5*	1.9 ± 0.2*
	WAT epididimal (g)	27	1.9 ± 0.3	1.8 ± 0.3	1.7 ± 0.3
	DGLA (µg/mL)	25	61.3 ± 22.4	286.9 ± 47.7*	212.6 ± 23.7*
	AA (µg/mL)	25	791.6 ± 175.5	88.6 ± 18.9*	38.2 ± 3.6*

* P < 0.05 frente a vehículo, ANOVA de una vía con prueba a posteriori de Dunnett

BIBLIOGRAFÍA

- 20 Baugh SD *et al.*, Design, synthesis, and in vivo activity of novel inhibitors of delta-5 desaturase for the treatment of metabolic syndrome, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 25(18):3836-3839 (2015).
- Chopra M *et al.*, A global response to a global problem: the epidemic of overnutrition, *Bull. World Health Organ.* 80:952-958 (2002).
- 25 Di Marzo V y Matias I, Endocannabinoid control of food intake and energy balance, *Nat. Neurosci.* 8(5):585-589 (2005).
- Dupuis J, New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk, *Nat. Genet.* 42(2):105-116 (2010).
- Fumagalli M *et al.*, Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation, *Science* 349(6254):1343-1347 (2015).
- 30 Haidar YM y Cosman BC, Obesity epidemiology, *Clin. Colon Rectal Surg.* 24:205-210 (2011).
- Harizi H *et al.*, Arachidonic-acid-derived eicosanoids: roles in biology and immunopathology, *Trends Mol. Med.* 14(10):461-469 (2008).
- 35 Kroeger J y Schulze MB, Recent insights into the relation of delta5 desaturase and delta6 desaturase activity to the development of type 2 diabetes, *Curr. Opin. Lipidol.* 23(1):4-10 (2012).

Mendis S *et al.*, World Health Organization (WHO) and International Society of Hypertension (ISH) risk prediction charts: assessment of cardiovascular risk for prevention and control of cardiovascular disease in low and middle-income countries, *J. Hypertens.* 25:1578-1582 (2007).

Merino DM *et al.*, Genetic variation in lipid desaturases and its impact on the development of human disease, *Lipids Health Dis.* 9:63 (2010).

Merino DM *et al.*, Polymorphisms in FADS1 and FADS2 alter desaturase activity in young Caucasian and Asian adults, *Mol. Genet. Metab.* 103(2):171-178 (2011).

Miyahisa I *et al.*, T-3364366 Targets the Desaturase Domain of Delta-5 Desaturase with Nanomolar Potency and a Multihour Residence Time, *ACS Med. Chem. Lett.* 7(9):868-872 (2016).

Monteiro CA *et al.*, Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review. *Bull. World Health Organ.* 82:940-946 (2004).

Obukowicz MG *et al.*, Novel, selective delta6 or delta5 fatty acid desaturase inhibitors as antiinflammatory agents in mice, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 287(1):157-166 (1998).

Powell DR *et al.*, Fatty acid desaturase 1 knockout mice are lean with improved glycemic control and decreased development of atheromatous plaque, *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 9:185-199 (2016).

Tosi F *et al.*, Delta-5 and delta-6 desaturases: crucial enzymes in polyunsaturated fatty acid-related pathways with pleiotropic influences in health and disease, *Adv. Exp. Med. Biol.* 824:61-81 (2014).

Willer CJ *et al.*, Discovery and refinement of loci associated with lipid levels, *Nat. Genet.* 45(11):1274-1283 (2013).

Yashiro H *et al.*, A Novel Selective Inhibitor of Delta-5 Desaturase Lowers Insulin Resistance and Reduces Body Weight in Diet-Induced Obese C57BL/6J Mice, *PLoS One* 11(11):e0166198 (2016).

Todas las referencias, por ejemplo, una publicación científica o una solicitud de patente, citadas en la presente , se incorporan en la presente como referencia en su totalidad y para todos los fines en la misma medida que si cada referencia estuviera específica e individualmente indicada para ser incorporada como referencia en su totalidad para todos los fines.