

DERIVADOS DE PIRIDINA CON SUSTITUYENTES CÍCLICOS LIGADOS A N COMO INHIBIDORES DE cGAS

1 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1.1 Inhibidores de cGAS

La inmunidad innata se considera una respuesta de estrés celular de primera línea que defiende a la célula huésped contra los patógenos invasores e inicia la señalización al sistema inmunitario adaptativo. Estos procesos son desencadenados por patrones moleculares asociados a patógenos conservados (PAMP) a través de la detección de diversos receptores de reconocimiento de patrones (PRR) y la activación posterior de la expresión génica de citoquinas e interferón tipo I. Las principales células presentadoras de antígenos, como los monocitos, los macrófagos y las células dendríticas, producen interferones de tipo I y son fundamentales para provocar respuestas adaptativas del sistema inmunitario de linfocitos T y B. Los principales PRR detectan ácidos nucleicos anormales, es decir, mal localizados, inmaduros o no modificados, ya sea en la superficie celular, en el interior de las membranas lisosomales o dentro de otros compartimentos celulares (Barbalat *et al.*, Annu. Rev. Immunol. 29, 185-214 (2011)).

"GMP-AMP sintasa cíclica" (**cGAS**, UniProtKB - Q8N884)) es el sensor predominante para el ADN bicatenario anormal (dsADN) originado por patógenos o la mala localización o el mal procesamiento del dsADN celular nuclear o mitocondrial (Sun *et al.*, Science 339, 786-791 (2013); Wu *et al.*, Science 339, 826-830 (2013); Ablasser *et al.*, Nature 498, 380-384 (2013)). La unión de dsADN a cGAS activa la reacción de GTP y ATP para formar el dinucleótido GMP-AMP cíclico (denominado cGAMP). Luego, cGAMP se desplaza hasta la proteína adaptadora anclada a la membrana del retículo endoplasmático, el "estimulador de los genes del interferón" (**STING**), y la activa. STING activado recluta y activa la quinasa 1 de unión a TANK (**TBK1**) que a su vez fosforila la familia de factores de transcripción de factores reguladores de interferón (**IRF**) que inducen la expresión de mRNA de interferón tipo I y citoquinas.

La función crucial de cGAS en la detección de dsADN se ha establecido en diferentes bacterias patógenas (Hansen *et al.*, EMBOJ. 33, 1654 (2014)), virus (Ma *et al.*, PNAS 112, E4306 (2015)) y retrovirus (Gao, *et al.*, Science 341, 903-906 (2013)). Además, cGAS es esencial en varios otros procesos biológicos como la senescencia

celular (Yang *et al.*, PNAS 114, E4612 (2017), Glück *et al.*, Nat. Cell Biol. 19, 1061-1070 (2017)) y reconocimiento de micronúcleos rotos en la vigilancia de potenciales células cancerosas (Mackenzie *et al.*, Nature 548, 461-465 (2017); Harding *et al.*, Nature 548, 466-470 (2017)).

Si bien la vía de cGAS es importante para la defensa del huésped contra los patógenos invasores, el estrés celular y los factores genéticos también pueden causar la producción de dsADN celular anormal, por ejemplo, por fuga nuclear o mitocondrial y, por lo tanto, desencadenar respuestas autoinflamatorias. El síndrome de Aicardi-Goutieres (AGS; Crow *et al.*, Nat. Genet. 38, 917-920 (2006)), un trastorno autoinflamatorio grave similar al lupus, surge de mutaciones de pérdida de función en TREX1, una exonucleasa de ADN primaria responsable de degradar el ADN anormal en el citosol. La inactivación de cGAS en ratones deficientes en TREX1 evitó respuestas autoinmunitarias letales, lo que respalda a cGAS como impulsor de interferonopatías (Gray *et al.*, J. Immunol. 195, 1939-1943 (2015); Gao *et al.*, PNAS 112, E5699-E5705 (2015)). Del mismo modo, la letalidad embrionaria causada por la deficiencia de ADNse2, una endonucleasa responsable de la degradación del exceso de ADN en los lisosomas durante la endocitosis, se rescató por completo mediante la inactivación adicional de cGAS (Gao *et al.*, PNAS 112, E5699-E5705 (2015)) o STING (Ahn *et al.*, PNAS 109, 19386-19391 (2012)). Estas observaciones respaldan a cGAS como una diana farmacológica y la inhibición de cGAS puede proporcionar una estrategia terapéutica para prevenir la autoinflamación y tratar enfermedades como lupus eritematoso sistémico (SLE) con la participación de anticuerpos anti-dsADN (Pisetsky *et al.*, Nat. Rev. Pharmacol. 12, 102-110 (2016)).

1.2 Estado de la técnica

Debido a la observación de que la inhibición de la vía cGAS puede proporcionar una estrategia terapéutica para prevenir la autoinflamación y para tratar, por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias, se han realizado muchos esfuerzos para desarrollar inhibidores de cGAS.

En WO 2019/241787, por ejemplo, se han divulgado metil 4-amino-6-(fenilamino)-1,3,5-triazina-2-carboxilatos tales como CU-32 y CU-76 como inhibidores de cGAS con "valores IC₅₀ de hcGAS *in vitro*" ligeramente por debajo de 1 μ M (IC₅₀(CU-32) = 0,66 μ M y IC₅₀(CU-76) = 0,27 μ M).

En Hall *et al.*, PLoS ONE 12(9); e0184843 (2017), el compuesto PF-06928215 se ha publicado como inhibidor de cGAS con un "valor IC₅₀ de hcGAS *in vitro*" de 0,049 μ M según lo medido a través de un ensayo de polarización de fluorescencia. Sin

embargo, el compuesto PF-06928215 no mostró actividad celular aceptable como inhibidor de cGAS.

En WO 2020/142729, se han divulgado derivados del ácido (benzofuro[3,2-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxílico como inhibidores de cGAS para el tratamiento de trastornos autoinmunitarios tales como síndrome de Aicardi-Goutieres (AGS), lupus eritematoso, esclerodermia, enfermedad inflamatoria intestinal y esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Sin embargo, los compuestos de esta invención difieren de los derivados del ácido (benzofuro[3,2-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxílico del documento WO 2020/142729 en su patrón de sustitución completamente diferente en la posición 4 del anillo de pirrolidina.

Los inhibidores de cGAS proporcionados recientemente, tales como los del documento WO 2020/142729, generalmente muestran una potencia inhibidora de cGAS celular insuficiente (con valores IC₅₀ con respecto a la inhibición de la vía cGAS/STING según lo medido en ensayos celulares de generalmente más de 1 μ M, a menudo más de 5 μ M). Sin embargo, es crucial proporcionar inhibidores terapéuticos de cGAS que no solo muestren una potencia inhibitoria bioquímica (*in vitro*) satisfactoria ("IC₅₀ de hcGAS"), sino también una potencia inhibitoria celular satisfactoria (por ejemplo, al mostrar la inhibición de la inducción de IFN en células THP-1 estimuladas por virus (THP1_(vir) IC₅₀) con el fin de garantizar que el compuesto sea capaz de mostrar un efecto terapéutico en un paciente. Otras propiedades importantes que pueden ser predictivas para el desarrollo exitoso de un inhibidor de cGAS como agente terapéutico son la satisfacción de la selectividad de cGAS (en comparación con la actividad fuera de la diana) y la potencia inhibidora aceptable en sangre humana completa.

Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que los compuestos de la Fórmula (I) y de la Fórmula (I') muestran al mismo tiempo las siguientes tres propiedades:

- un "valor IC₅₀ bioquímico (*in vitro*) satisfactorio con respecto a la inhibición de cGAS" (con una IC₅₀ de hcGAS de ≤ 100 nM, preferentemente de ≤ 50 nM, en particular de ≤ 10 nM),
- una "inhibición satisfactoria de la inducción de IFN en células THP-1 estimuladas por virus (con un IC₅₀ de THP1_(vir) de ≤ 1 μ M, preferentemente de ≤ 500 nM, con mayor preferencia de ≤ 100 nM, en particular de ≤ 50 nM)

y

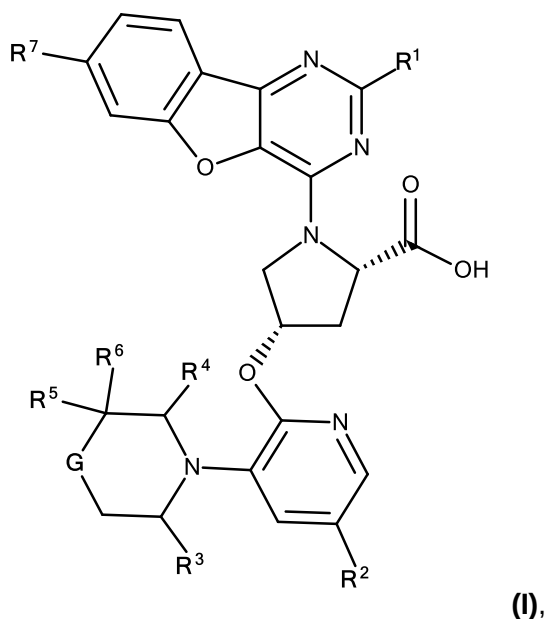
- una selectividad satisfactoria para la inhibición de cGAS (con una relación IC_{50} de $THP1_{(cGAMP)}/IC_{50}$ de $THP1_{(vir)}$ de ≥ 10 , con mayor preferencia ≥ 50 , con mayor preferencia ≥ 500 , en particular ≥ 1000).

Además, los compuestos de la Fórmula (I) y de la Fórmula (I') también muestran valores IC_{50} aceptables con respecto a la inhibición de la inducción de IFN en ensayos de sangre humana completa estimulados con dsADN, preferentemente con valores IC_{50} de sangre humana completa con respecto a la inhibición de cGAS. (hWB IC_{50}) de ≤ 5000 nM, con mayor preferencia de ≤ 1000 nM, en particular de ≤ 100 nM.

Los inhibidores de cGAS de la invención con este perfil farmacológico particular que combina una excelente potencia inhibidora *in vitro* y una excelente potencia inhibidora celular con una alta selectividad para la inhibición de cGAS tienen una alta probabilidad de mostrar también un buen efecto terapéutico en el paciente. Debido a su alta potencia de inhibición celular, los compuestos con este perfil farmacológico particular deberían poder atravesar la barrera de la membrana celular y, por lo tanto, alcanzar su ubicación diana intracelular y, debido a su selectividad para inhibir exclusivamente la actividad de cGAS, estos compuestos no deberían mostrar efectos no deseados fuera de la diana, por ejemplo, efectos secundarios en algún lugar dentro de la vía de señalización corriente abajo de cGAS o efectos citotóxicos.

2 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I),



en donde

R¹ se selecciona de metilo, etilo, halometilo, haloetilo y halógeno,

en donde

G se selecciona de O, **NR**⁸, CH₂, C y **CR**⁸**R**⁹,

en donde

R² se selecciona de H, halógeno, ciclopropilo, C₁₋₃-alquilo, C₂₋₅-alquinilo, -S-metilo y CN,

o en donde **R**² es un grupo cíclico, en donde este grupo cíclico se selecciona del grupo que consiste en un fenilo y un heteroarilo de cinco a seis miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de N, S y O, y en donde este grupo cíclico está sustituido por uno o dos sustituyentes **R**¹⁰ idénticos o diferentes,

en donde

R³ es H o metilo

R⁴ es H o metilo

R⁵ se selecciona de metilo H, metilo, -CN, -metileno-OH y -CF₃,

o **R**⁵ está ausente,

R⁶ se selecciona de H, metilo, -CN, -metileno-OH y -CF₃,

o **R**⁵ y **R**⁶ junto con los átomos C en el medio forman un anillo seleccionado de oxetano, tetrahidrofurano y ciclopropano

R⁷ se selecciona de H, halógeno, (C₁₋₃)-alquilo y halo-(C₁₋₃)-alquilo

R⁸ se selecciona de CN, H y metilo,

R⁹ se selecciona de H, metilo y halógeno

o **R**⁹ está ausente,

en donde cada **R**¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, haloalquilo, -metilo, -etilo, -NH-CO-metilo, -N(CH₃)₂, -CH₂-OH, -NH(CH₃), -O-(C₁₋₃-alquilo), -CN, -S-CH₃, -CO-NH₂, -CH₂-NH(CH₃), -CH₂-NH₂, -SO-(CH₃), ciclopropilo y -O-**R**¹¹,

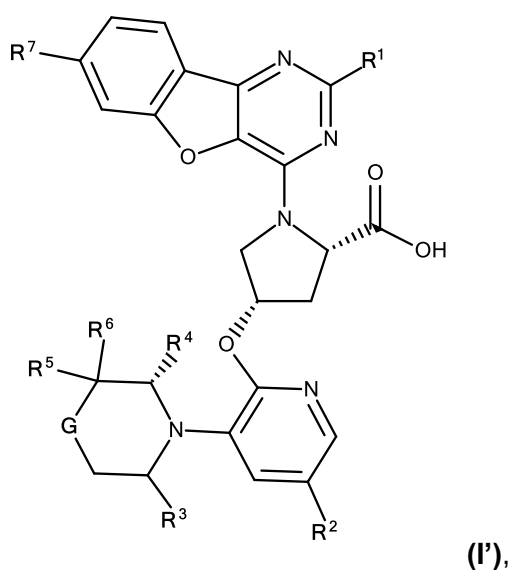
en donde cada **R**¹¹ se selecciona independientemente de un heterociclo aromático o no aromático de cinco o seis miembros con uno o dos heteroátomos, cada uno de ellos seleccionado independientemente de N, O y S,

o **G** es **CR**⁸**R**⁹, **R**⁵ y **R**⁹ están ausentes, y **R**⁸ y **R**⁶ y los dos átomos de C entre **R**⁸ y **R**⁶ forman un heterociclo aromático o no aromático anulado de cinco miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de N, S y O,

o **G** es CR^8R^9 y R^8 y R^9 formar un anillo de diazirina junto con el átomo de C entre R^8 y R^9 ,

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos compuestos.

Una forma de realización preferida de la invención se refiere a los compuestos mencionados anteriormente que están dentro del alcance de la Fórmula (I')



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y **G** se definen como se mencionó anteriormente

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos compuestos.

Otra forma de realización preferida de la invención se refiere a los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') mencionados anteriormente,

en donde R^7 es H, F, Cl, metilo, etilo, halometilo o haloetilo,

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos compuestos.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') mencionados anteriormente,

en donde R^1 es halometilo, haloetilo o metilo,

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos compuestos.

Una forma de realización adicional preferida de la invención se refiere a los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') mencionados anteriormente,

en donde R^1 es un fluorometilo seleccionado del grupo que consiste en $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$ y $-\text{CH}_2\text{F}$,

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos compuestos.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') mencionados anteriormente,

en donde al menos uno de R^3 y R^4 es metilo

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos compuestos.

Otra forma de realización preferida de la invención se refiere a los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') mencionados anteriormente,

en donde uno de R^3 y R^4 es metilo y el otro es H

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos compuestos.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') mencionados anteriormente,

en donde **G** es O

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos compuestos.

Otra forma de realización preferida de la invención se refiere a los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') mencionados anteriormente,

en donde **G** es O

y en donde uno de R^3 y R^4 es metilo y el otro es H

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos compuestos.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') mencionados anteriormente,

en donde **G** es O,

en donde R^4 es metilo y R^3 es H,

y en donde R^5 y R^6 juntos forman un anillo de oxetano

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos compuestos.

Otra forma de realización preferida de la invención se refiere a los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') mencionados anteriormente,

en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en H, etinilo, 1-propinilo, -S-metilo y halógeno,

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de

estos compuestos.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') mencionados anteriormente,

en donde R^2 es etinilo,

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos compuestos.

Otra forma de realización preferida de la invención se refiere a los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') mencionados anteriormente,

en donde R^4 es metilo y R^3 es H,

en donde G es O,

en donde R^5 y R^6 juntos forman un anillo de oxetano

en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en H, etinilo, 1-propinilo, -S-metilo y halógeno,

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos compuestos.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') mencionados anteriormente,

o en donde R^2 es un grupo cíclico, en donde este grupo cíclico se selecciona del grupo que consiste en un fenilo o un heteroarilo de cinco a seis miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionado independientemente de N, S y O, y en donde este grupo cíclico está sustituido por uno o dos sustituyentes R^{10} idénticos o diferentes,

en donde cada R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, haloalquilo, -metilo, etilo, -NH-CO-metilo, -N(CH₃)₂, -CH₂-OH, -NH(CH₃), -O-CH₃, -CN, -S-CH₃, -CO-NH₂, -CH₂-NH(CH₃), -CH₂-NH₂, -SO-(CH₃), ciclopropilo y -O- R^{11} ,

en donde cada R^{11} se selecciona independientemente de un heterociclo aromático o no aromático de cinco o seis miembros con uno o dos heteroátomos, cada uno de ellos seleccionado independientemente de N, y O,

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos compuestos.

Una forma de realización adicional preferida de la invención se refiere a los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') mencionados anteriormente,

en donde R^2 es un grupo cíclico seleccionado del grupo que consiste en pirazolilo, piridinilo, imidazolilo, fenilo e isoxazolilo,

en donde este grupo cíclico está sustituido por uno o dos sustituyentes R^{10} idénticos o diferentes

en donde cada R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, haloalquilo, -metilo, -etilo, -NH-CO-metilo, -N(CH₃)₂, -CH₂-OH, -NH(CH₃), -O-CH₃, -CN, -S-CH₃, -CO-NH₂, -CH₂-NH(CH₃), -CH₂-NH₂, -SO-(CH₃), ciclopropilo y -O- R^{11} ,

en donde cada R^{11} es tetrahidropirano

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos compuestos.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') mencionados anteriormente,

en donde **G** es O,

en donde uno de R^3 y R^4 es metilo y el otro es H,

en donde R^2 es un grupo cíclico seleccionado del grupo que consiste en pirazolilo, piridinilo, imidazolilo, fenilo e isoxazolilo,

en donde este grupo cíclico está sustituido por uno o dos sustituyentes R^{10} idénticos o diferentes

en donde cada R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, haloalquilo, -metilo, -etilo, -NH-CO-metilo, -N(CH₃)₂, -CH₂-OH, -NH(CH₃), -O-CH₃, -CN, -S-CH₃, -CO-NH₂, -CH₂-NH(CH₃), -CH₂-NH₂, -SO-(CH₃), ciclopropilo y -O- R^{11} ,

en donde cada R^{11} es tetrahidropirano,

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos compuestos.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') mencionados anteriormente,

en donde R^2 es un grupo cíclico seleccionado del grupo que consiste en pirazolilo, piridinilo, imidazolilo, fenilo e isoxazolilo,

en donde este grupo cíclico está sustituido por uno o dos sustituyentes R^{10} idénticos o diferentes

en donde cada R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, haloalquilo, -metilo, -etilo, -NH-CO-metilo, -N(CH₃)₂, -CH₂-OH, -NH(CH₃), -O-CH₃, -CN, -S-CH₃, -CO-NH₂, -CH₂-NH(CH₃), -CH₂-NH₂, -SO-(CH₃), ciclopropilo y -O- R^{11} ,

en donde cada R^{11} es tetrahidropirano,

en donde **G** es O,
 en donde uno de **R³** y **R⁴** es metilo y el otro es H,
 y en donde **R⁵** y **R⁶** juntos forman un anillo de oxetano,
 y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos compuestos.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') mencionados anteriormente,

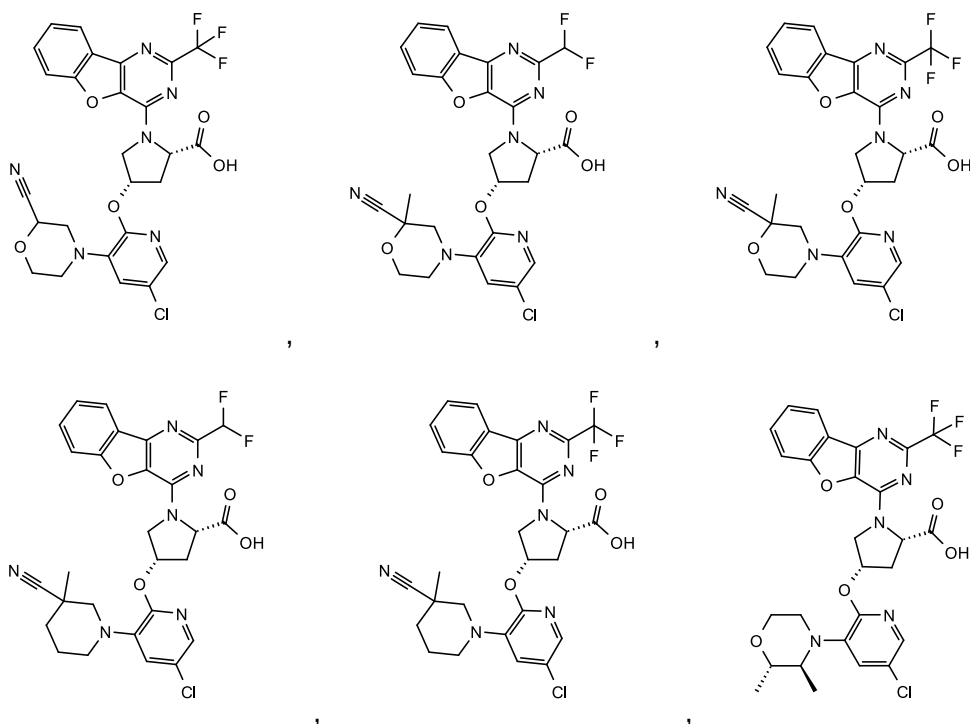
en donde **G** es CR⁸R⁹,

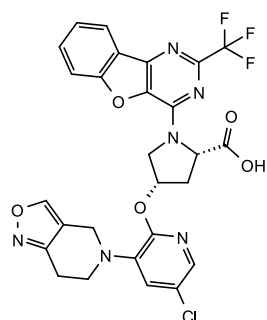
en donde **R⁸** y **R⁶** y los dos átomos de C entre **R⁸** y **R⁶** forman un heterociclo aromático anulado de cinco miembros que comprende uno o dos heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de N, y O, que se selecciona de un anillo de isoxazolilo anulado, un anillo de pirazolilo anulado, un anillo de pirrolilo anulado y un anillo de furanilo anulado,

y en donde **R⁹** y **R⁵** están ausentes,

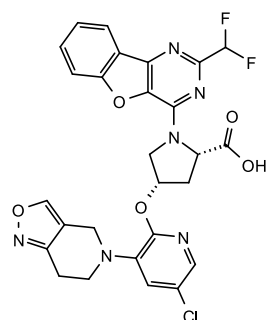
y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos compuestos.

Otra forma de realización particularmente preferida de la invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I'), que se seleccionan del grupo que consiste en

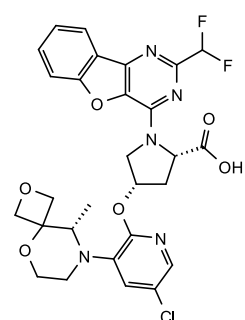




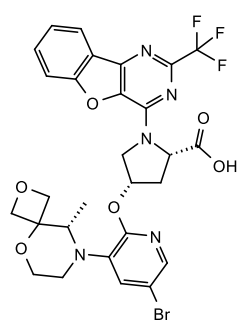
,



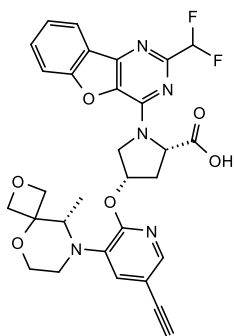
,



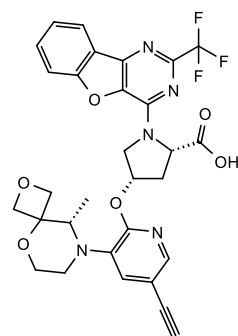
,



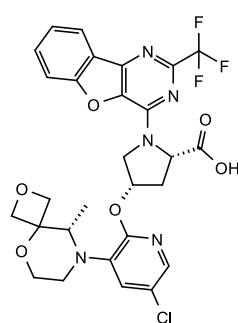
,



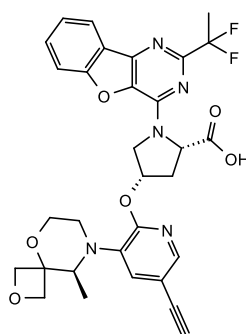
,



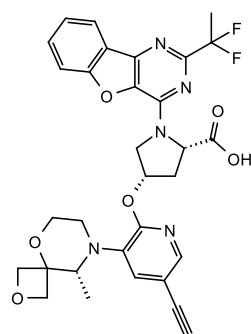
,



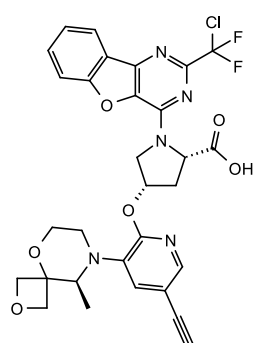
,



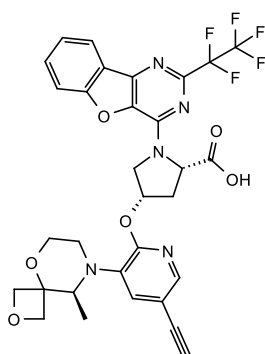
,



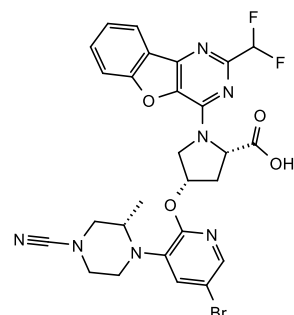
,



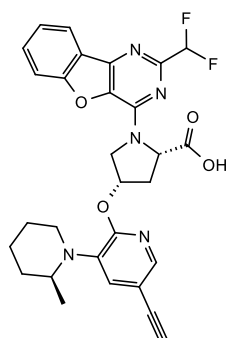
,



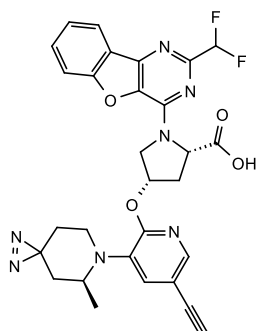
,



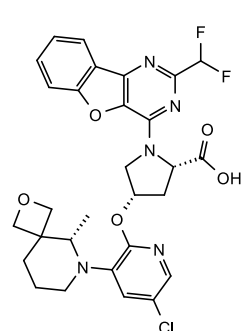
,



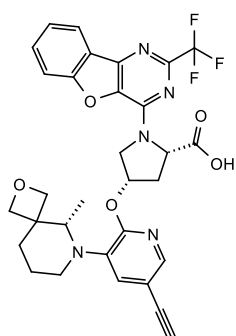
,



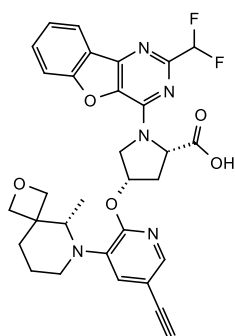
,



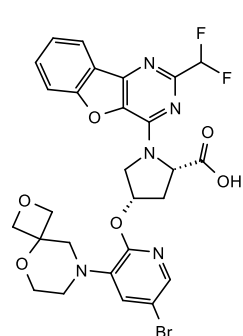
,



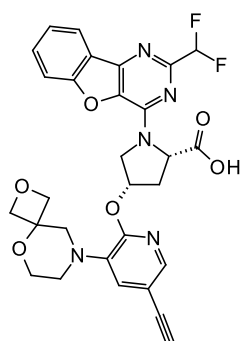
,



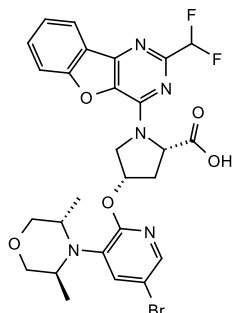
,



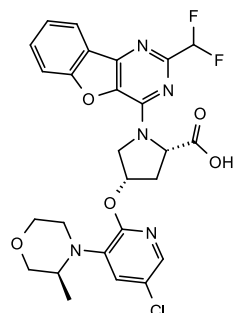
,



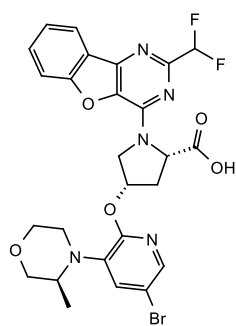
,



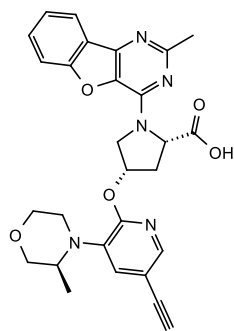
,



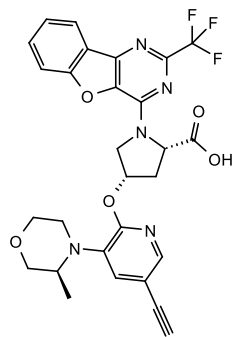
,



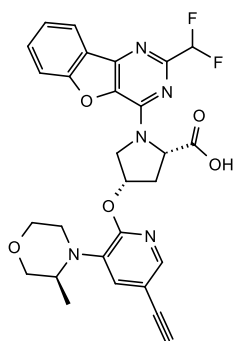
,



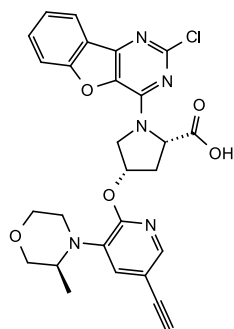
,



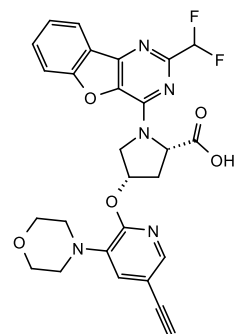
,



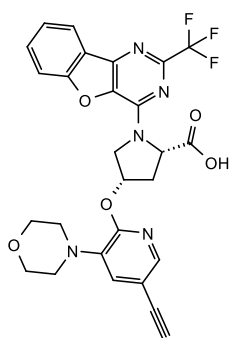
1



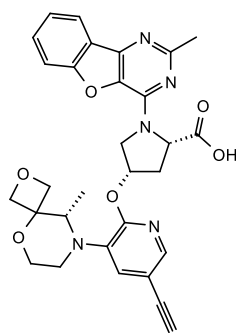
1



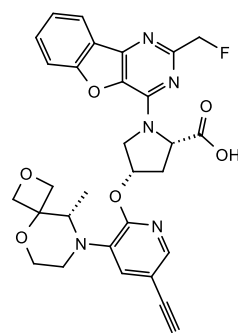
1



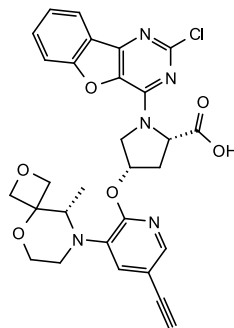
1



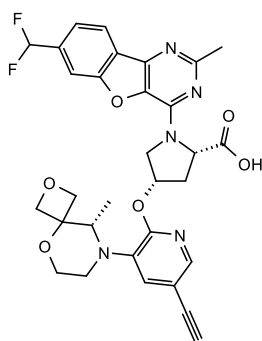
1



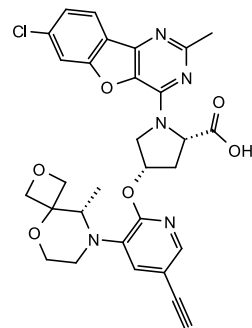
1



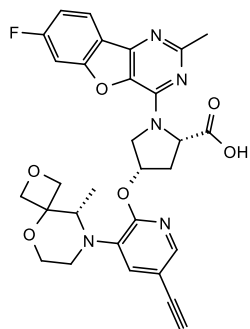
1



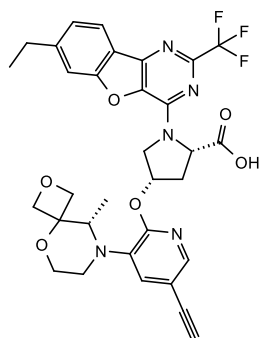
1



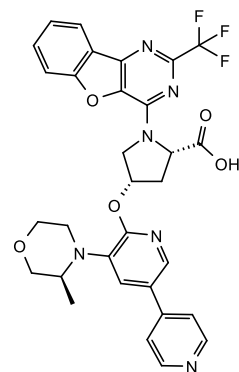
1



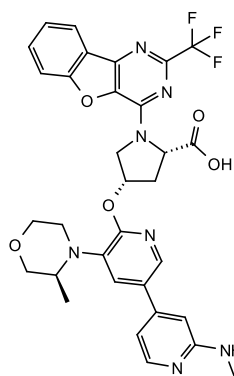
1



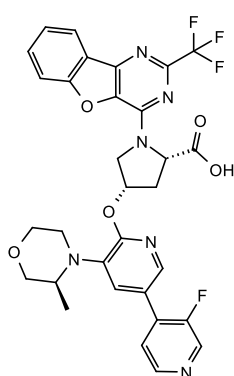
1



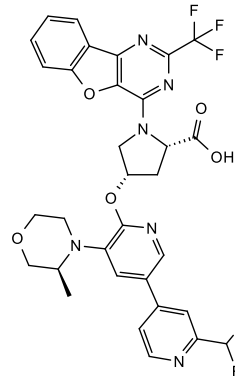
1



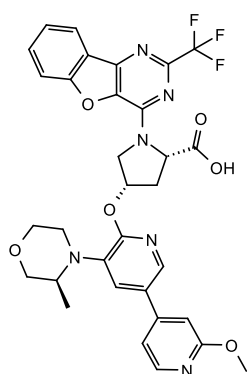
,



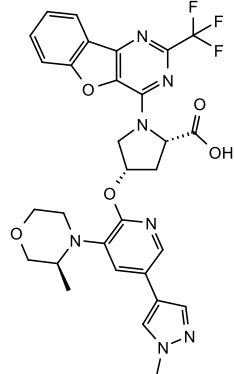
,



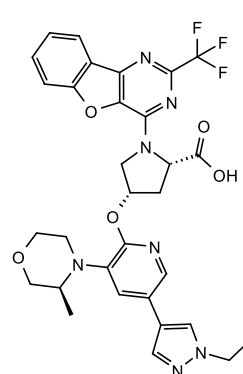
,



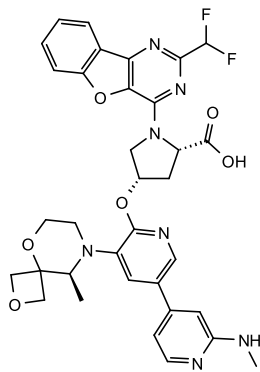
,



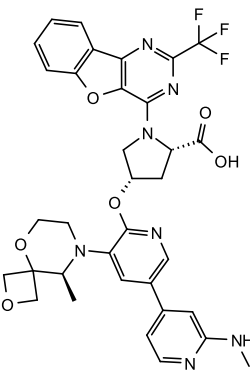
,



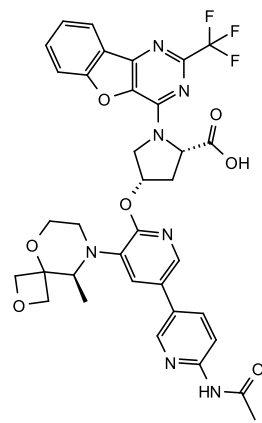
,



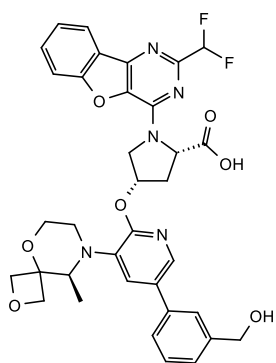
,



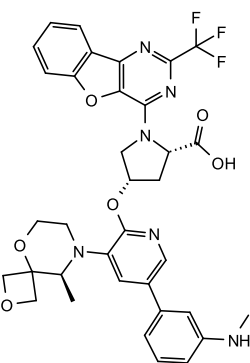
,



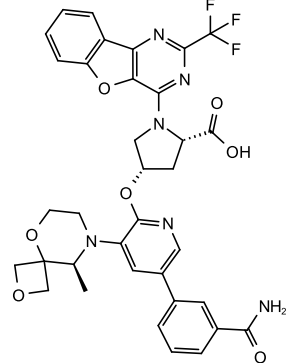
,



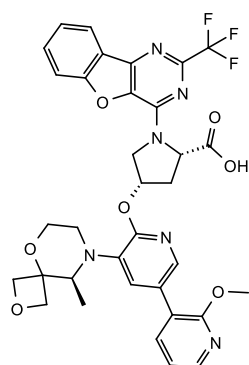
,



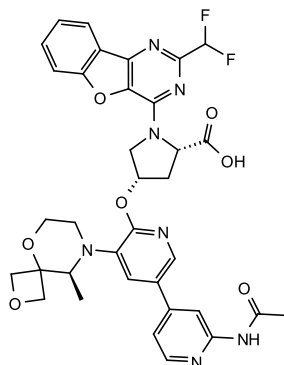
,



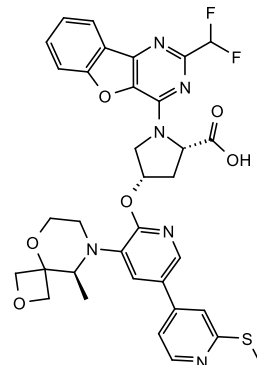
,



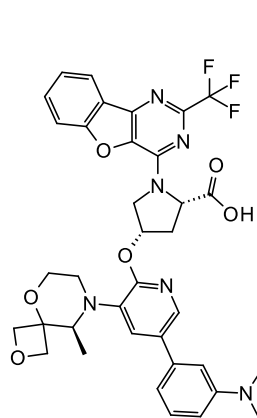
,



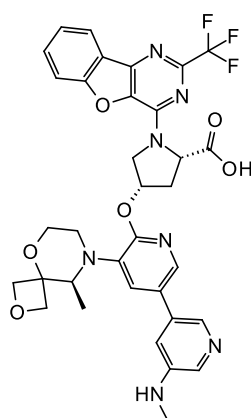
,



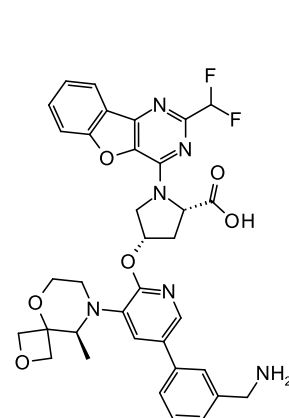
,



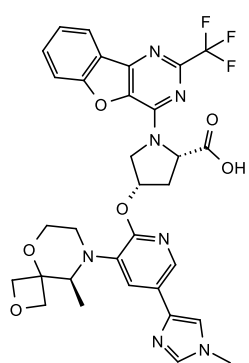
,



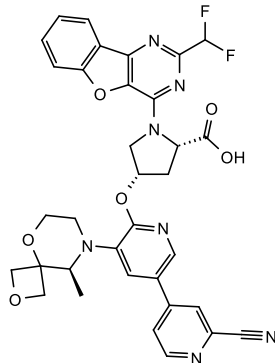
,



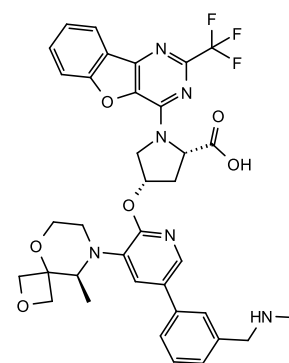
,



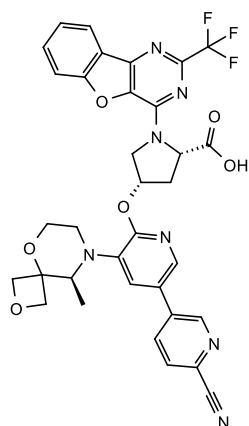
,



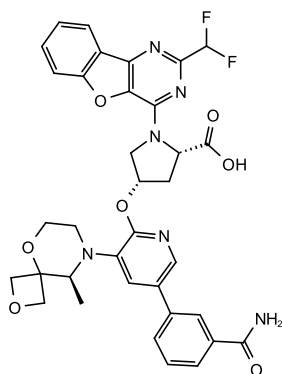
,



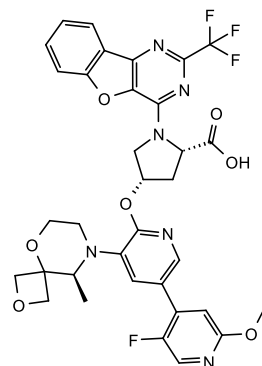
,



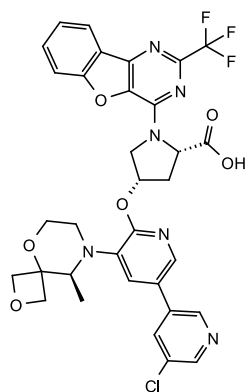
1



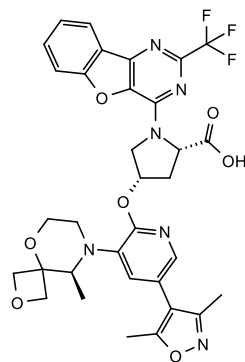
1



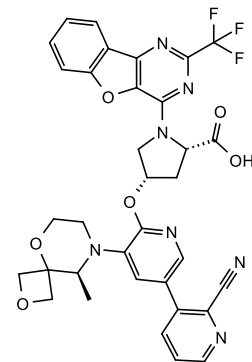
1



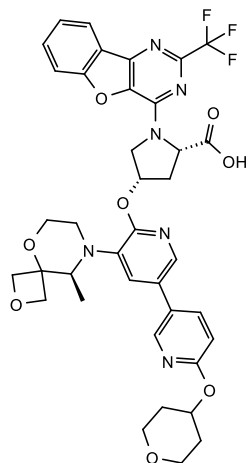
1



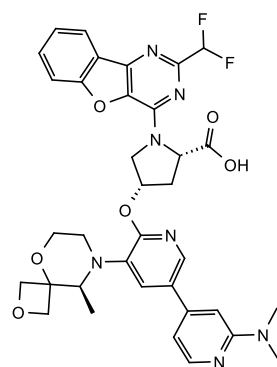
1



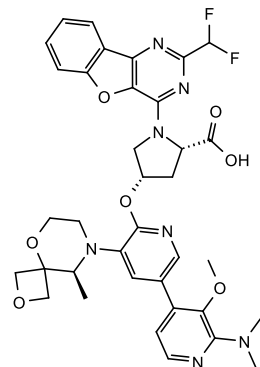
1



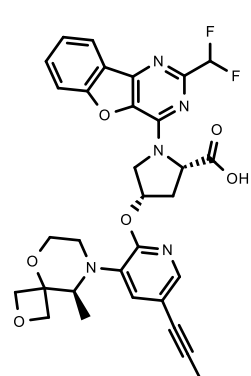
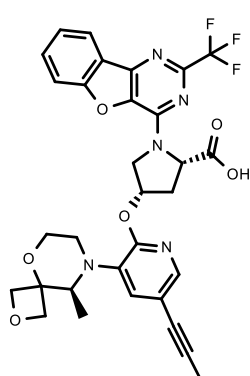
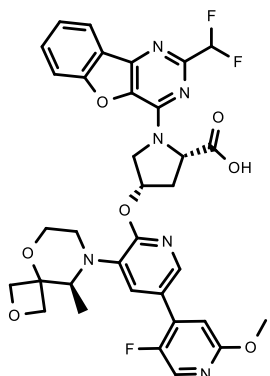
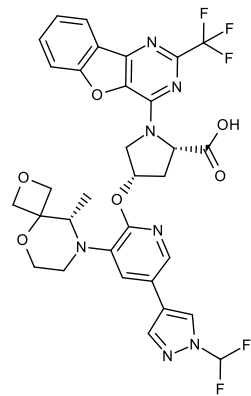
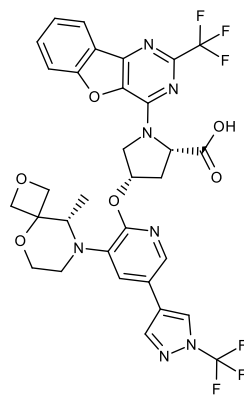
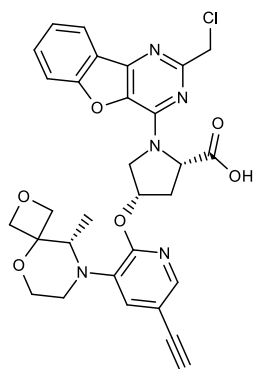
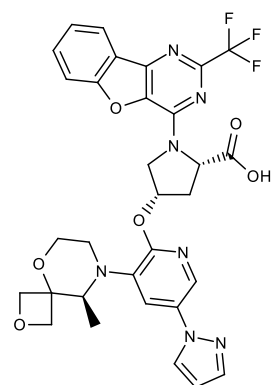
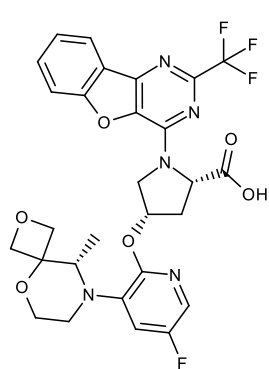
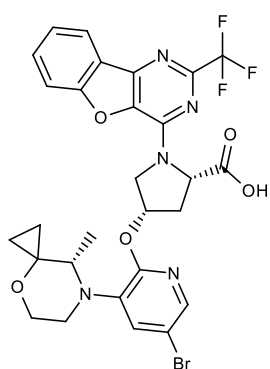
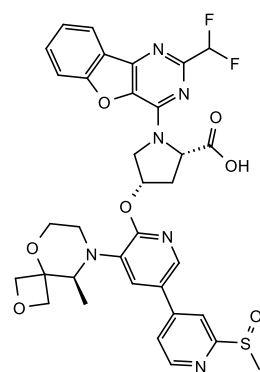
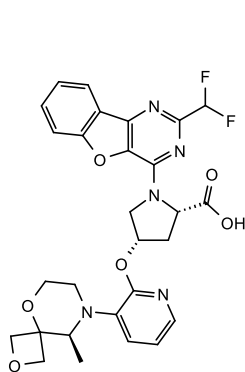
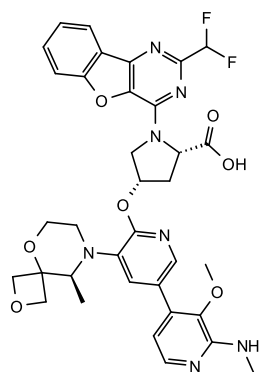
1

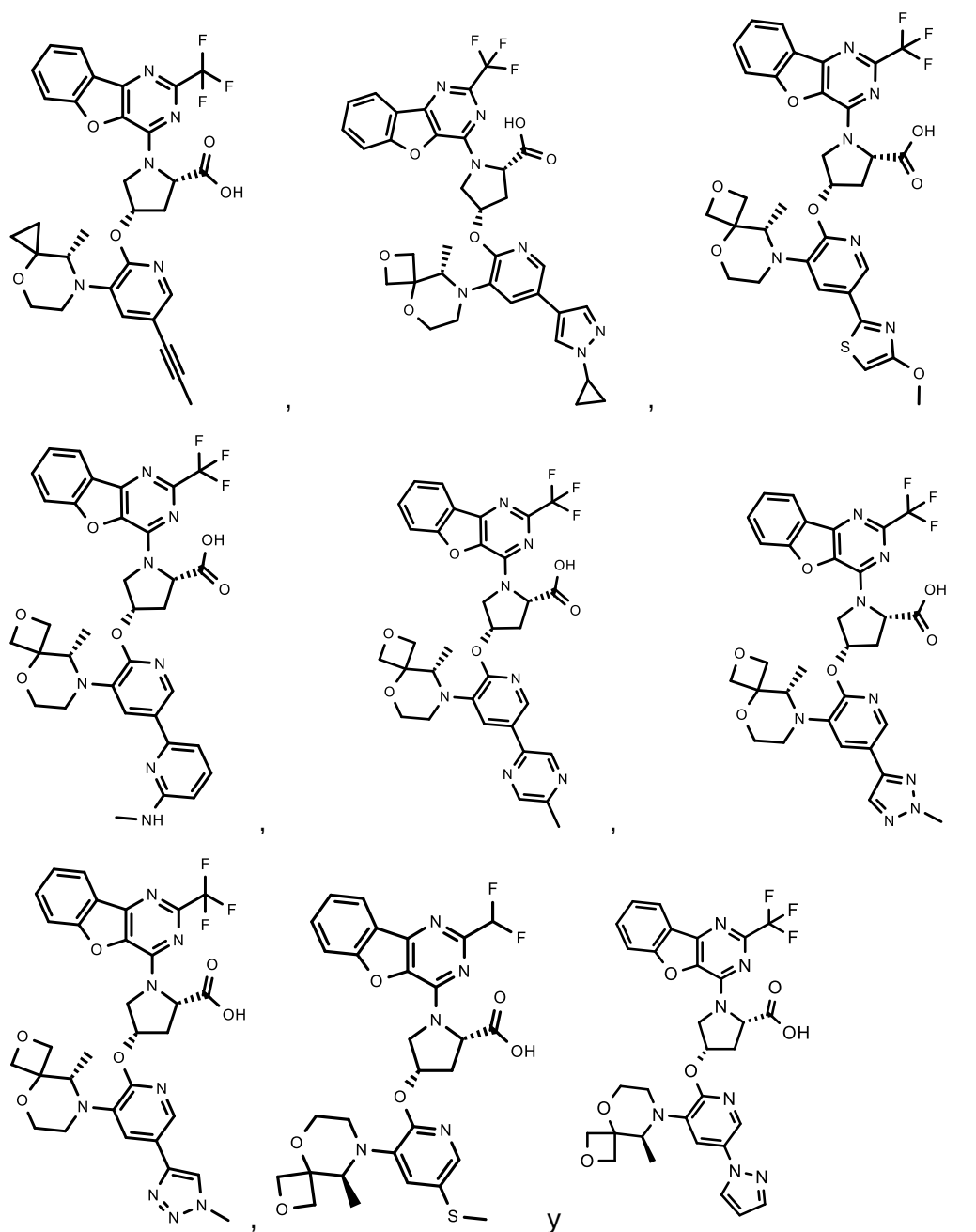


1



1





y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos compuestos.

En otra forma de realización, la invención se relaciona con los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') mencionados anteriormente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad que puede tratarse mediante la inhibición de cGAS.

En una forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') mencionados anteriormente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en lupus sistémico eritematoso (SLE), interferonopatías, síndrome de Aicardi-Goutières,

degeneración macular relacionada con la edad (AMD), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de Bloom, síndrome de Sjogren, enfermedad de Parkinson, insuficiencia cardíaca y cáncer, esclerosis sistémica (SSc), hepatitis esteatósica no alcohólica (NASH), enfermedad pulmonar intersticial (ILD), preferentemente enfermedad pulmonar intersticial fibrosante progresiva (PF-ILD), en particular fibrosis pulmonar idiopática (IPF).

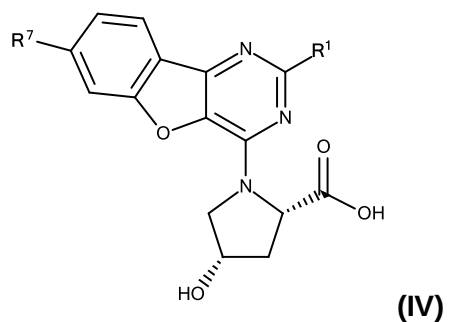
En una forma de realización de mayor preferencia, la invención se refiere a los compuestos de la Fórmula **(I)** o de la Fórmula **(I')** mencionados anteriormente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en lupus sistémico eritematoso (SLE), interferonopatías, síndrome de Aicardi-Goutières, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de Bloom, síndrome de Sjogren y enfermedad de Parkinson.

En una forma de realización de mayor preferencia, la invención se refiere a los compuestos de la Fórmula **(I)** o de la Fórmula **(I')** mencionados anteriormente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad fibrosante seleccionada del grupo que consiste en esclerosis sistémica (SSc), interferonopatías, hepatitis esteatósica no alcohólica (NASH), enfermedad pulmonar intersticial (ILD), preferentemente enfermedad pulmonar intersticial fibrosante progresiva (PF-ILD), en particular fibrosis pulmonar idiopática (IPF).

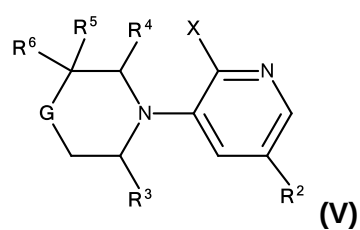
En otra forma de realización de mayor preferencia, la invención se refiere a los compuestos de la Fórmula **(I)** o de la Fórmula **(I')** mencionados anteriormente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad (AMD), insuficiencia cardíaca, infección por COVID-19/SARS-CoV-2, inflamación renal, fibrosis renal, dismetabolismo, enfermedades vasculares, enfermedades cardiovasculares y cáncer.

En otra forma de realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos mencionados anteriormente de la Fórmula **(I)** o de la Fórmula **(I')** y opcionalmente uno o más portadores y/o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

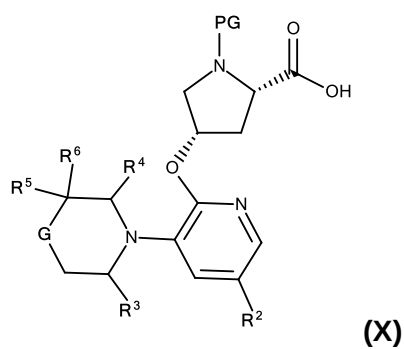
En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a un intermediario de la Fórmula **(IV)**



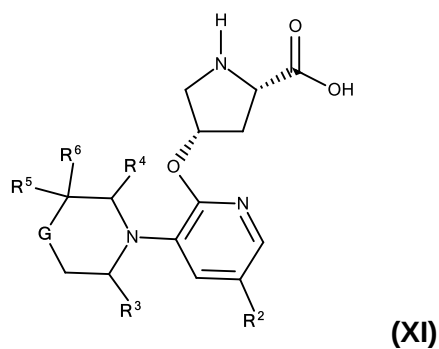
de acuerdo con el Esquema de síntesis 1,
o la Fórmula **(V)**



de acuerdo con el Esquema de síntesis 1,
o la Fórmula **(X)**



de acuerdo con el Esquema de síntesis 2,
o la Fórmula **(XI)**



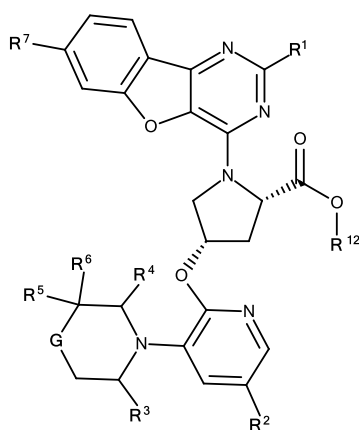
de acuerdo con el Esquema de síntesis 2,
en donde **G**, **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶** y **R⁷** se definen como se describió
anteriormente

y en donde **X** es F o NO₂,

y en donde **PG** es un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en *ter*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc), aliloxicarbonilo (Alloc), bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 3,4 -metoxibencilo (DMPM), p-metoxifenilo (PMP), tosilo (Ts), cloroformiato de tricloroetilo (Troc), acetilo (Ac) o benzoilo (Bn).

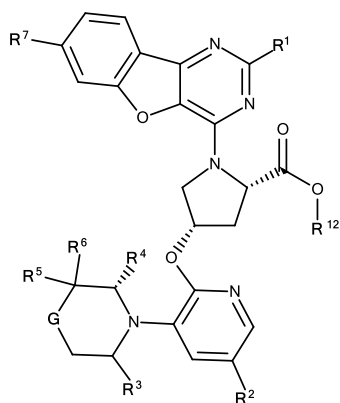
En una forma de realización adicional preferida, la invención se refiere a un profármaco de cualquiera de los compuestos de la Fórmula **(I)** o de la Fórmula **(I')**, mencionados anteriormente,

en donde este profármaco está dentro del alcance de la Fórmula **(A)**



(A)

o dentro del alcance de la Fórmula **(A')**



(A'),

en donde **G**, **R**¹, **R**², **R**³, **R**⁴, **R**⁵, **R**⁶ y **R**⁷ se definen como se describió anteriormente

en donde **R**¹² es C₁₋₄-alquilo, arilo, -CH₂-arilo, NH-SO₂-C₁₋₃-alquilo.

En particular, la invención se refiere a los profármacos de la Fórmula **(A)** o de la Fórmula **(A')** mencionados anteriormente, en donde **R**¹² es metilo.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a una

combinación de un compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') y uno o más agentes activos seleccionados del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios, agentes antifibróticos, agentes antialérgicos/antihistamínicos, broncodilatadores, agonistas beta 2/betamiméticos, agonistas adrenérgicos, agentes anticolinérgicos, metotrexato, micofenolato mofetilo, moduladores de leucotrienos, inhibidores de JAK, anticuerpos antiinterleucina, inmunoterapéuticos no específicos tales como interferones u otras citoquinas/quimioquinas, moduladores de los receptores de citoquinas/quimiocinas, agonistas de receptores tipo toll, reguladores de puntos de control inmunitarios, un anticuerpo anti-TNF tal como Humira™, un anticuerpo anti-BAFF tal como Belimumab y Etanercept.

En otra forma de realización particularmente preferida, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') y uno o más agentes antifibróticos seleccionados del grupo que consiste en Pirfenidon y Nintedanib.

En una forma de realización adicional particularmente preferida, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') y uno o más agentes antiinflamatorios seleccionados del grupo que consiste en NSAID y corticosteroides.

En una forma de realización adicional particularmente preferida, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') y uno o más agentes activos seleccionados del grupo de broncodilatadores, agonistas beta 2/betamiméticos, agonistas adrenérgicos y agentes anticolinérgicos.

En una forma de realización adicional particularmente preferida, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') y uno o más anticuerpos anti-interleucina seleccionados del grupo que consiste en anticuerpos anti-IL23 tales como Risankizumab, anticuerpos anti-IL17, anticuerpos anti-IL1, anticuerpos anti-IL4, anticuerpos anti-IL13, anticuerpos anti-IL-5, anticuerpos anti-IL-6 tales como Actemra™, anticuerpos anti-IL-12 y anticuerpos anti-IL-15.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') combinado con cualquiera de los agentes activos mencionados anteriormente.

3 EXPRESIONES Y DEFINICIONES UTILIZADAS

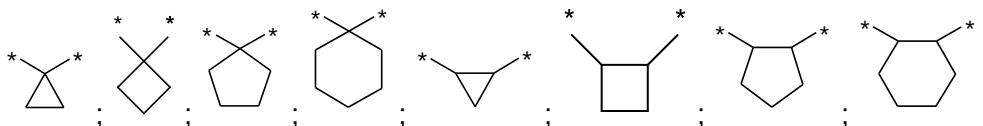
A menos que se indique lo contrario, todos los sustituyentes son independientes entre sí. Si, por ejemplo, varios grupos C₁₋₆-alquilo son posibles

sustituyentes en un grupo, en el caso de tres sustituyentes, por ejemplo, C₁₋₆-alquilo podría representar, independientemente uno del otro, un metilo, un n-propilo y un *ter*-butilo.

Por la expresión "C₁₋₆-alquilo" (que incluye los que forman parte de otros grupos) se entienden los grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono y por la expresión "C₁₋₃-alquilo" se entienden los grupos alquilo ramificados y no ramificados de 1 a 3 átomos de carbono. En consecuencia, "C₁₋₄-alquilo" indica grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren los grupos alquilo con 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de estos incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, *ter*-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo y hexilo. Las abreviaturas Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, etc., también pueden utilizarse opcionalmente para los grupos mencionados anteriormente. A menos que se indique lo contrario, las definiciones de propilo, butilo, pentilo y hexilo incluyen todas las posibles formas isoméricas de los grupos en cuestión. Así, por ejemplo, propilo incluye n-propilo e iso-propilo, butilo incluye iso-butilo, sec-butilo y *ter*-butilo, etc.

Por la expresión "C₁₋₆-alquileo" (que incluye los que forman parte de otros grupos) se entienden los grupos alquileo ramificados y no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono y por la expresión "C₁₋₄-alquileo" se entienden los grupos alquileo ramificados y no ramificados de 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren los grupos alquileo con 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de estos incluyen metileno, etileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno, pentileno, 1,1-dimetilpropileno, 2,2-dimetilpropileno, 1,2-dimetilpropileno, 1,3-dimetilpropileno y hexileno. A menos que se indique lo contrario, las definiciones de propileno, butileno, pentileno y hexileno incluyen todas las posibles formas isoméricas de los grupos en cuestión con la misma cantidad de carbonos. Así, por ejemplo, propilo incluye también 1-metiletileno y butileno incluye 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno, etc.

Si la cadena de carbono está sustituida por un grupo que junto con uno o dos átomos de carbono de la cadena de alquileo forma un anillo carbocíclico de 3, 5 o 6 átomos de carbono, esto incluye, entre otros, los siguientes ejemplos de anillos:



Por la expresión "C₂₋₆-alquileo" (que incluye los que forman parte de otros

grupos) se entienden los grupos alquenilo ramificados y no ramificados con 2 a 6 átomos de carbono y por la expresión "C₂₋₄-alquenilo" se entienden los grupos alquenilo ramificados y no ramificados con 2 a 4 átomos de carbono, siempre que tengan al menos un enlace doble. Se prefieren los grupos alquenilo con 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: etenilo o vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo. A menos que se indique lo contrario, las definiciones de propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo incluyen todas las posibles formas isómeras de los grupos en cuestión. Así, por ejemplo, propenilo incluye 1-propenilo y 2-propenilo, butenilo incluye 1-, 2- y 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, etc.

Por la expresión "C₂₋₅-alquinilo" (que incluye los que forman parte de otros grupos) se entienden los grupos alquinilo ramificados y no ramificados con 2 a 5 átomos de carbono y por la expresión "C₂₋₄-alquinilo" se entienden los grupos alquinilo ramificados y no ramificados con 2 a 4 átomos de carbono, siempre que tengan al menos un enlace triple. Se prefieren los grupos alquinilo con 2 a 4 átomos de carbono.

Por la expresión "C₂₋₆-alquenileno" (que incluye los que forman parte de otros grupos) se entienden los grupos alquenileno ramificados y no ramificados con 2 a 6 átomos de carbono y por la expresión "C₂₋₄-alquenileno" se entienden los grupos alquileno ramificados y no ramificados con 2 a 4 átomos de carbono. Se prefieren los grupos alquenileno con 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de estos incluyen: etenileno, propenileno, 1-metiletetileno, butenileno, 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletetileno, 1,2-dimetiletetileno, pentenileno, 1,1-dimetilpropenileno, 2,2-dimetilpropenileno, 1,2-dimetilpropenileno, 1,3-dimetilpropenileno y hexenileno. A menos que se indique lo contrario, las definiciones de propenileno, butenileno, pentenileno y hexenileno incluyen todas las posibles formas isómeras de los grupos en cuestión con la misma cantidad de carbonos. Así, por ejemplo, propenilo también incluye 1-metiletetileno y butenileno incluye 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletetileno, 1,2-dimetiletetileno.

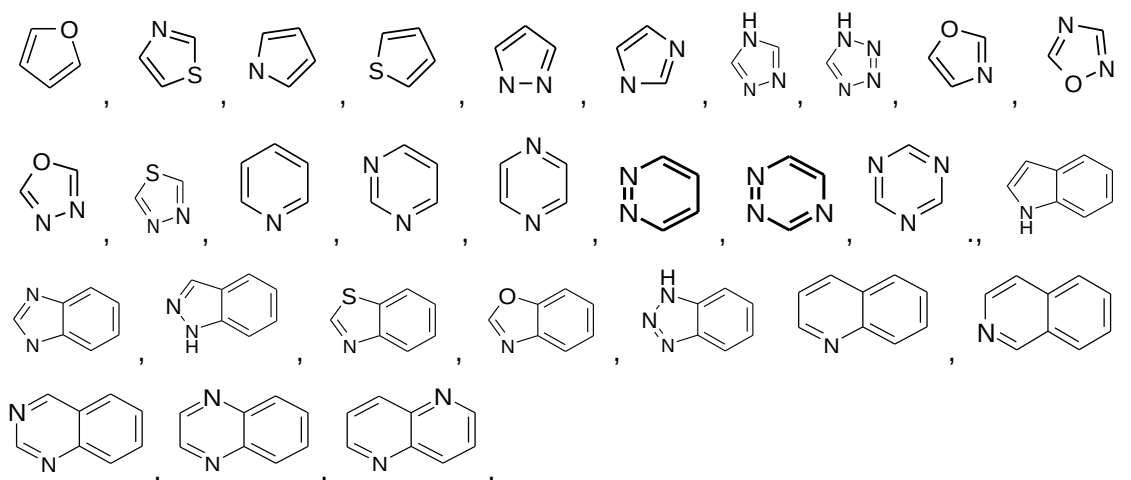
Por la expresión arilo (que incluye los que forman parte de otros grupos) se entienden sistemas de anillos aromáticos con 6 o 10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen fenilo o naftilo, en donde fenilo es el grupo arilo preferido. A menos que se indique lo contrario, los grupos aromáticos pueden estar sustituidos por uno o más grupos seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, *ter*-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

Por la expresión "aril-C₁₋₆-alquileno" (que incluye los que forman parte de otros grupos) se entienden grupos alquileno ramificados y no ramificados con 1 a 6 átomos

de carbono, que están sustituidos por un sistema de anillo aromático con 6 o 10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen bencilo, 1- o 2-feniletilo y 1- o 2-naftiletilo. A menos que se indique lo contrario, los grupos aromáticos pueden estar sustituidos por uno o más grupos seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, *ter*-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

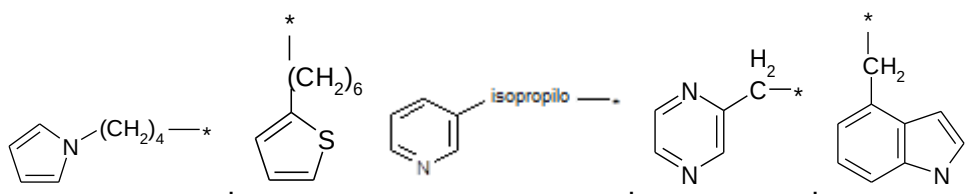
Por la expresión "heteroaril-C₁₋₆-alquileo" (que incluye los que forman parte de otros grupos) se entienden, aunque ya están incluidos en "aril-C₁₋₆-alquileo" grupos alquileo ramificados y no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono, que están sustituidos por un heteroarilo.

Si no se define específicamente de otro modo, un heteroarilo de este tipo incluye grupos aromáticos heterocíclicos de cinco o seis miembros o anillos heteroarilo bicíclicos de 5 a 10 miembros que pueden contener uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y contienen tantos enlaces dobles conjugados que se forma un sistema aromático. Los siguientes son ejemplos de grupos aromáticos heterocíclicos de cinco o seis miembros y anillos heteroarilo bicíclicos:



A menos que se indique lo contrario, estos heteroarilos pueden estar sustituidos por uno o más grupos seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, *ter*-butilo, hidroxilo, amino, nitro, alcoxi, flúor, cloro, bromo y yodo.

Los siguientes son ejemplos de heteroaril-C₁₋₆-alquilenos:



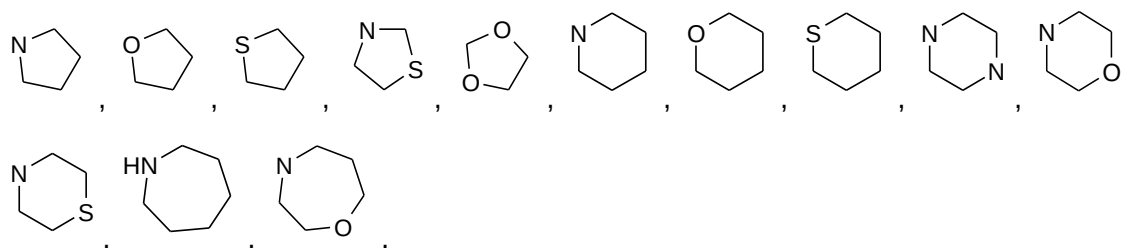
Por la expresión "aril-C₁₋₆-alquileo" (que incluye los que forman parte de otros

grupos) se entienden grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono, que están sustituidos por uno o más átomos de halógeno. Por la expresión "C₁₋₄-haloalquilo" se entienden grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono, que están sustituidos por uno o más átomos de halógeno. Se prefieren los grupos alquilo con 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃.

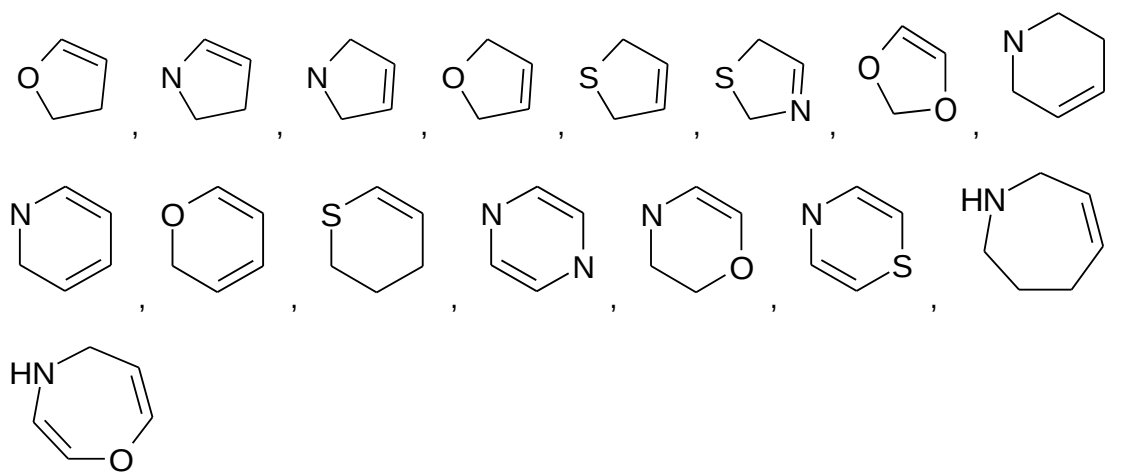
Por la expresión "C₃₋₇-cicloalquilo" (que incluye los que forman parte de otros grupos) grupos alquilo cíclicos con 3 a 7 átomos de carbono, si no se define específicamente de otro modo. Los ejemplos incluyen: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. A menos que se indique lo contrario, los grupos alquilo cíclicos pueden estar sustituidos por uno o más grupos seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, *ter*-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

Si no se define específicamente de otro modo, por la expresión "C₃₋₁₀-cicloalquilo" también se entienden grupos alquilo monocíclicos con 3 a 7 átomos de carbono y también grupos alquilo bicíclicos con 7 a 10 átomos de carbono, o grupos alquilo monocíclicos que están unidos por al menos un puente de C₁₋₃-carbono.

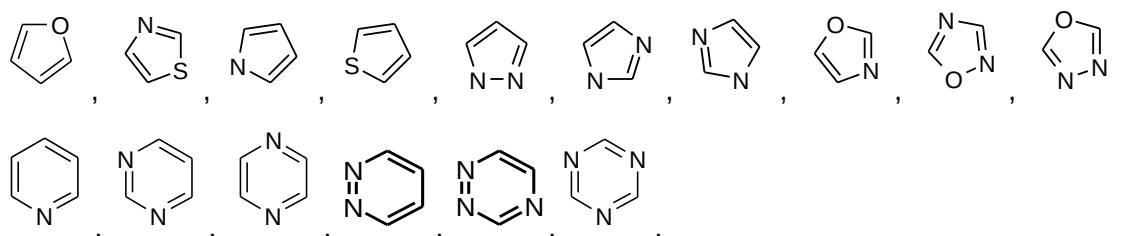
Por la expresión "anillos heterocíclicos" o "heterociclo" se entienden, a menos que se indique lo contrario, anillos heterocíclicos de cinco, seis o siete miembros, saturados, parcialmente saturados o insaturados que pueden contener uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, mientras que el anillo puede estar unido a la molécula a través de un átomo de carbono o a través de un átomo de nitrógeno, si lo hubiera. Si bien está incluida en la expresión "anillos heterocíclicos" o "heterociclos", la expresión "anillo heterocíclico saturado" se refiere a anillos saturados de cinco, seis o siete miembros. Los ejemplos incluyen:



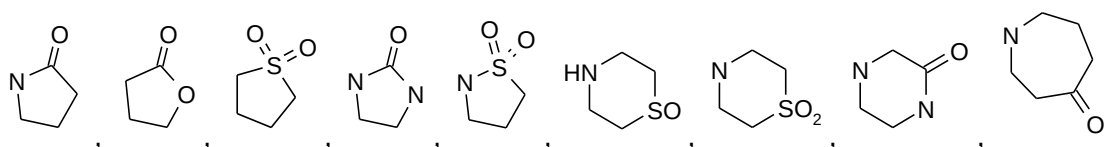
Si bien está incluida en la expresión "anillos heterocíclicos" o "grupo heterocíclico", la expresión "grupo heterocíclico parcialmente saturado" se refiere a anillos parcialmente saturados de cinco, seis o siete miembros que contienen uno o dos enlaces dobles, sin que se produzcan tantos enlaces dobles que se forme un sistema aromático, a menos que se defina específicamente lo contrario. Los ejemplos incluyen:



Si bien está incluida en la expresión "anillos heterocíclicos" o "heterociclos", la expresión "anillos aromáticos heterocíclicos", "grupo heterocíclico insaturado" o "heteroarilo" se refiere a grupos aromáticos heterocíclicos de cinco o seis miembros o a anillos heteroarilo bicíclicos de 5 a 10 miembros que pueden contener uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y que contienen tantos enlaces dobles conjugados como para que se forme un sistema aromático, a menos que se defina específicamente lo contrario. Los ejemplos de grupos aromáticos heterocíclicos de cinco o seis miembros incluyen:



A menos que se indique lo contrario, un anillo heterocíclico (o heterociclo) puede estar provisto de un grupo ceto. Los ejemplos incluyen:

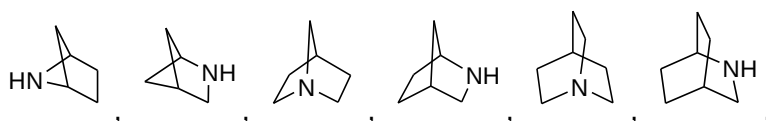


Si bien está cubierta por el término "cicloalquilo", la expresión "cicloalquilos bicíclicos" generalmente indica anillos de carbono bicíclicos de ocho, nueve o diez miembros. Los ejemplos incluyen:



Si bien ya está incluida en el término "heterociclo", la expresión "heterociclos

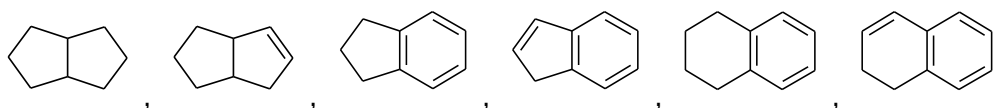
bicíclicos" generalmente denota anillos bicíclicos de ocho, nueve o diez miembros que pueden contener uno o más heteroátomos, preferentemente 1-4, con mayor preferencia 1-3, incluso con mayor preferencia 1-2, particularmente un heteroátomo, seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, a menos que no se defina específicamente lo contrario. El anillo puede estar unido a la molécula a través de un átomo de carbono del anillo o a través de un átomo de nitrógeno del anillo, si lo hubiera. Los ejemplos incluyen:



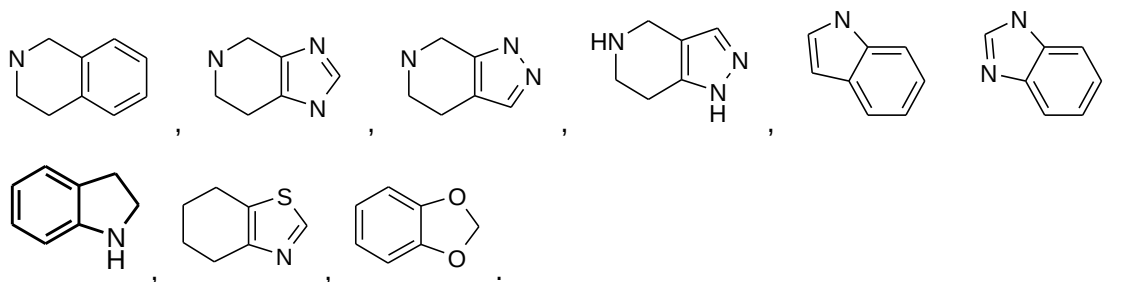
Si bien ya está incluida en el término "arilo", la expresión "arilo bicíclico" denota un anillo de arilo bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene suficientes enlaces dobles conjugados para formar un sistema aromático. Un ejemplo de un arilo bicíclico es naftilo.

Si bien ya está incluida en "heteroarilo", la expresión "heteroarilo bicíclico" denota un anillo heteroarilo bicíclico de 5-10 miembros que puede contener uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y contiene suficientes enlaces dobles conjugados para formar un sistema aromático, a menos que se defina específicamente lo contrario.

Si bien ya está incluida en la expresión "cicloalquilo bicíclicos" o "arilo bicíclico", la expresión "cicloalquilo fusionado" o "arilo fusionado" denota anillos bicíclicos en donde el puente que separa los anillos denota un enlace simple directo. Los siguientes son ejemplos de un cicloalquilo bicíclico fusionado:



Si bien ya está incluida en la expresión "heterociclos bicíclicos" o "heteroarilos bicíclicos", la expresión "heterociclos bicíclicos fusionados" o "heteroarilos bicíclicos fusionados" denota heteroanillos bicíclicos de 5-10 miembros que contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno y en donde el puente que separa los anillos denota un enlace simple directo. Los "heteroarilos bicíclicos fusionados" además contienen suficientes enlaces dobles conjugados para formar un sistema aromático. Los ejemplos incluyen pirrolizina, indol, indolizina, isoindol, indazol, purina, quinolina, isoquinolina, bencimidazol, benzofurano, benzopirano, benzotiazol, benzotiazol, benzoisotiazol, piridopirimidina, pteridina, pirimidopirimidina,



"Halógeno" dentro del alcance de la presente invención indica flúor, cloro, bromo o yodo. A menos que se indique lo contrario, flúor, cloro y bromo se consideran halógenos preferidos.

Como se mencionó anteriormente, los compuestos de las Formulas (I) o (I') pueden convertirse en sales, particularmente para su uso farmacéutico en sales aceptables desde el punto de vista fisiológico y farmacológico. La expresión "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se emplea en la presente para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosis que son, según el criterio médico aceptable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin causar toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, y proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Estas sales pueden estar presentes por un lado como sales de adición de ácido aceptables desde el punto de vista fisiológico y farmacológico de los compuestos de las Fórmulas (I) o (I') con ácidos inorgánicos u orgánicos. Por otro lado, el compuesto de las Fórmulas (I) o (I') puede convertirse por reacción con bases inorgánicas en sales aceptables desde el punto de vista fisiológico y farmacológico con cationes de metales alcalinos o alcalinotérreos como contraión. Las sales de adición de ácido pueden prepararse, por ejemplo, mediante el uso de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. También es posible utilizar mezclas de los ácidos mencionados anteriormente. Para preparar las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de los compuestos de las Fórmulas (I) o (I') se prefiere utilizar los hidróxidos e hidruros de metales alcalinos y alcalinotérreos, de los cuales se prefieren particularmente los hidróxidos e hidruros de metales alcalinos, sodio, potasio, magnesio, calcio, zinc y dietanolamina, mientras que se prefieren particularmente hidróxido de sodio y potasio.

La invención se refiere a los compuestos en cuestión, opcionalmente en forma de isómeros ópticos individuales, diastereómeros, mezclas de diastereómeros,

mezclas de enantiómeros individuales o racematos, en forma de tautómeros así como en forma de bases libres o las sales de adición de ácido correspondientes con ácidos aceptables desde el punto de vista farmacológico, tales como, por ejemplo, sales de adición de ácido con ácidos hidrohálidos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, o ácidos orgánicos, como por ejemplo, ácido oxálico, fumárico, diglicólico o metanosulfónico.

Los compuestos de las Fórmulas **(I)** o **(I')** de acuerdo con la invención pueden presentarse opcionalmente como mezclas de isómeros diastereoméricos pero también pueden obtenerse como diastereoisómeros puros. Se prefieren los compuestos con la estereoquímica específica de la Fórmula **(I')**.

4 MÉTODOS DE SÍNTESIS

Los compuestos de acuerdo con la invención y sus intermediarios pueden obtenerse a través de los métodos de síntesis que son conocidos por las personas del oficio de nivel medio y que se describen en la literatura de síntesis orgánica, por ejemplo.

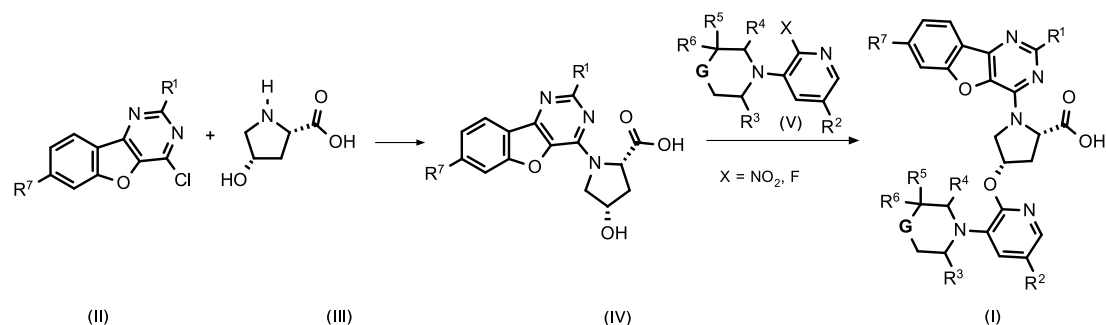
Además, la invención proporciona procesos para preparar un compuesto de la Fórmula **(I)** o de la Fórmula **(I')**.

Las condiciones de reacción óptimas y los tiempos de reacción pueden variar dependiendo de los reactivos particulares usados. A menos que se especifique lo contrario, una persona del oficio de nivel medio puede seleccionar con facilidad los solventes, la temperatura, las presiones y otras condiciones de reacción. Los procedimientos específicos se proporcionan en la sección de Ejemplos sintéticos. Normalmente, el progreso de la reacción puede controlarse mediante cromatografía en capa fina (TLC) o espectrometría de masas por cromatografía de líquidos (LC-MS), si se desea, y los intermediarios y productos pueden purificarse mediante cromatografía en gel de sílice, HPLC y/o recristalización. Los ejemplos que siguen son ilustrativos y, como reconocerá una persona del oficio de nivel medio, los reactivos o condiciones particulares podrían modificarse según sea necesario para compuestos individuales sin experimentación indebida. Los materiales de inicio y los intermediarios utilizados en los métodos siguientes están disponibles en el comercio o las personas del oficio de nivel medio los preparan fácilmente a partir de materiales disponibles en el comercio.

Se puede preparar un compuesto de la Fórmula **(I)** a través de los métodos descritos en los Esquemas 1- 4, en donde **R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹** y **G** se definen como se mencionó anteriormente y en donde PG es un grupo protector

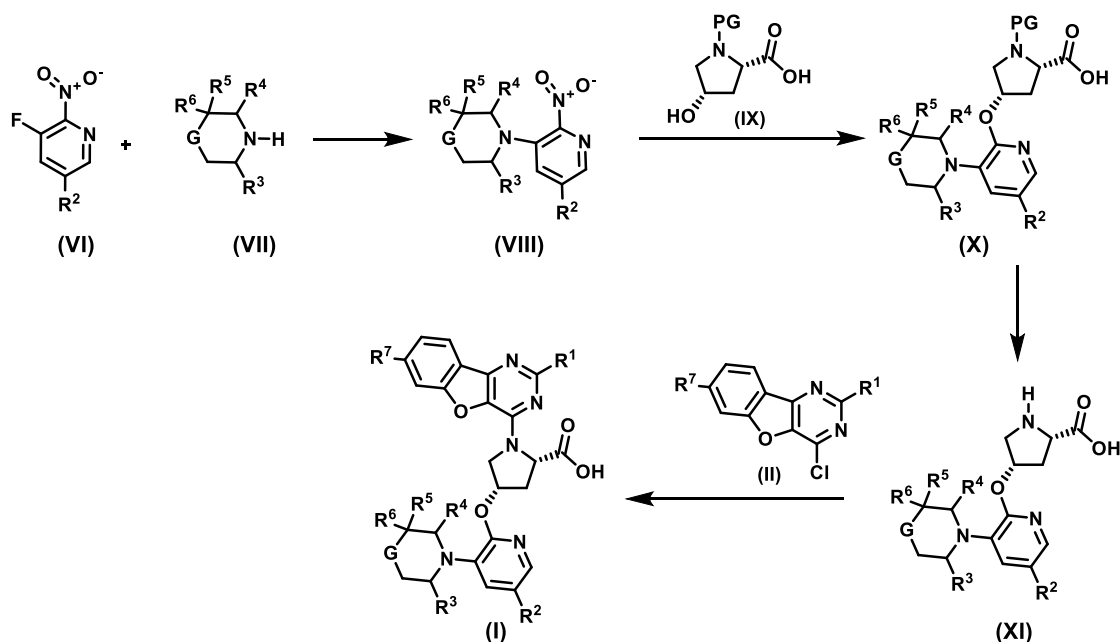
preferentemente seleccionado del grupo que consiste en *ter*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetilenooxicarbonilo (Fmoc) y aliloxicarbonilo (Alloc):

Esquema 1:



Como se ilustra en el Esquema 1, la reacción del ácido (2S,4S)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (III) con cloropirimidina (II) en presencia de una base adecuada tal como diisopropiletilamina, carbonato de potasio o hidruro de sodio en un solvente adecuado tal como DMSO proporciona un derivado de hidroxiprolina de la Fórmula (IV). La reacción de la hidroxiprolina (IV) con una piridina de la Fórmula (V) (en la que X es F o NO₂) en presencia de una base adecuada tal como NaH en un solvente adecuado tal como DMA, DMF o NMP proporciona un compuesto de la Fórmula (I).

Esquema 2:



Como se ilustra en el Esquema 2, la reacción de fluoronitropiridina (VI) con una amina cíclica (VII) en presencia de una base adecuada tal como K₂CO₃ en un solvente adecuado tal como acetonitrilo proporciona una nitropiridina de la Fórmula (VIII). Esta

nitropiridina (VIII) puede reaccionar con una hidroxiprolina de la Fórmula (IX), en donde el grupo protector PG puede ser, por ejemplo, *ter*-butoxicarbonilo (BOC), en presencia de una base adecuada tal como NaH en un solvente adecuado tal como DMF, NMP o DMA para proporcionar un compuesto de la Fórmula (X). La eliminación del grupo protector PG de (X) en condiciones estándar proporciona un derivado de prolina de la Fórmula (XI), es decir, si PG es BOC, la desprotección puede llevarse a cabo mediante el uso de TFA en un solvente adecuado tal como acetonitrilo. La reacción del compuesto (XI) con una cloropirimidina de la Fórmula (II) en presencia de una base adecuada tal como diisopropiletilamina, carbonato de potasio o hidruro de sodio en un solvente adecuado tal como DMSO o DMF proporciona un compuesto de la Fórmula (I).

Siguiendo este Esquema de reacción general 2, el sustituyente R^2 puede estar en su lugar desde el comienzo de la secuencia de reacción en el compuesto (VI) y permanecer sin cambios hasta que se obtiene el compuesto (I) (es decir, si R^2 es H, Br, Cl, arilo o alquínilo), o puede introducirse en una etapa posterior durante la síntesis a través del acoplamiento de Suzuki u otras reacciones de arilación conocidas por las personas del oficio de nivel medio. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (VI), (VIII), (X) o (I) en donde R^2 es Br, I u OTf se puede hacer reaccionar con un boronato de arilo adecuado (éster/ácido) en presencia de una base adecuada tal como Na_2CO_3 , K_3PO_4 o KOH y un catalizador adecuado tal como $Pd(dppf)Cl_2$ o $Pd(PPh_3)_4$ (mediante el uso de un ligando adecuado tal como Xphos) en un solvente adecuado tal como dioxano o DMF para obtener el compuesto respectivo en donde R^2 es arilo.

Alternativamente, un compuesto de la Fórmula (VI), (VIII), (X) o (I) en donde R^2 es halógeno u OTf puede reaccionar con un reactivo de borilación tal como bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador adecuado tal como $Pd(dppf)Cl_2$ y una base adecuada tal como acetato de potasio para proporcionar un éster borónico. Este éster borónico puede reaccionar con un halogenuro de arilo adecuado en un acoplamiento de Suzuki en presencia de una base adecuada tal como Na_2CO_3 , K_3PO_4 o KOH y un catalizador adecuado tal como $Pd(dppf)Cl_2$ o $Pd(PPh_3)_4$ (mediante el uso de un ligando tal como Xphos) en un solvente adecuado tal como dioxano o DMF para proporcionar el compuesto respectivo en donde R_2 es arilo.

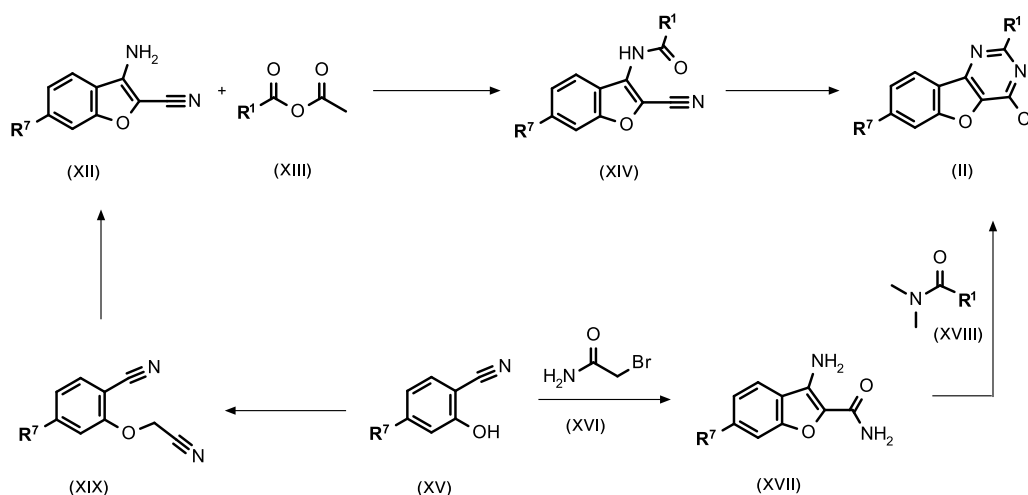
Alternativamente, un compuesto de la Fórmula (VI), (VIII), (X) o (I) en donde R^2 es halógeno puede reaccionar con un alquino adecuado tal como etiniltris(propan-2-ilo)silano en presencia de un catalizador adecuado tal como $PdCl_2(PPh_3)_2$ y yoduro de cobre (I) y en presencia de una base adecuada tal como DIPEA en un solvente

adecuado tal como THF para proporcionar el compuesto respectivo en donde R² es alquino.

La funcionalidad de ácido carboxílico del motivo de prolina (es decir, en un compuesto de la Fórmula (X) o (I)) puede protegerse con un grupo protector adecuado, tal como un éster de alquilo, durante reacciones específicas en esta secuencia, es decir, un éster de *ter*-butilo es un grupo protector adecuado para introducir una porción arilo en R².

Se puede preparar un compuesto de Fórmula (II) como se ilustra en el Esquema 3.

Esquema 3:



La reacción de un carbonitrilo de la Fórmula (XII) con un anhídrido de la Fórmula (XIII) o el ácido correspondiente en un solvente adecuado tal como piridina proporciona la amida (XIV). Tras la reacción con un reactivo de cloración adecuado tal como pentacloruro de fósforo en un solvente adecuado tal como sulfolano, la amida (XIV) se cicla para formar un compuesto de la Fórmula (II).

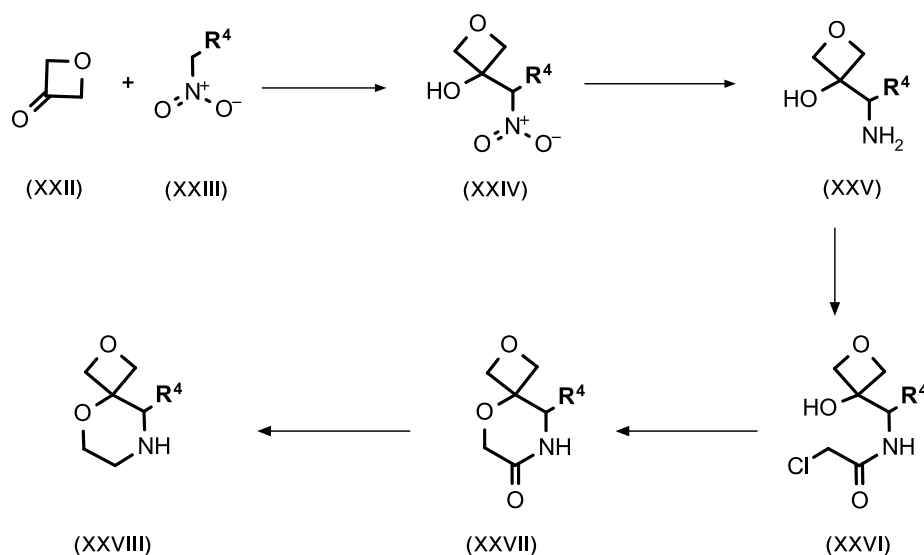
En una secuencia sintética alternativa, un compuesto de la Fórmula (XV) reacciona con 2-bromoacetamida en presencia de una base adecuada tal como K₂CO₃ o KOH en un solvente adecuado tal como etanol para proporcionar un compuesto de la Fórmula (XVII). El compuesto (XVII) reacciona con una dimetilamida de la Fórmula (XVIII) en presencia de un reactivo de cloración adecuado tal como oxiclórico de fósforo y forma un compuesto de la Fórmula (II).

En otra secuencia sintética alternativa, un compuesto de la Fórmula (XV) reacciona con bromoacteonitrileína en presencia de una base adecuada tal como K₂CO₃ en un solvente adecuado tal como DMF para proporcionar un compuesto de la Fórmula (XIX). Este compuesto se cicla en presencia de una base adecuada tal como

ter-butóxido en un solvente adecuado tal como THF para formar carbonitrilo (XII), y puede convertirse en un compuesto de la Fórmula (XIV) y posteriormente en un compuesto de la Fórmula (II) como se describió anteriormente.

Los compuestos de la Fórmula (VII) están disponibles en el comercio o pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de la literatura o se describen como se ejemplifica en la sección experimental. Un compuesto de la Fórmula (VII), ejemplificado mediante un compuesto de la Fórmula (XXIII), se puede preparar como se ilustra en el Esquema 4:

Esquema 4:



Oxetan-3-ona (XXII) reacciona con un nitroalcano de la Fórmula (XXIII) en un solvente adecuado tal como metanol y forma un compuesto de la Fórmula (XXIV). La hidrogenación del compuesto (XXIV) en presencia de hidrógeno y un catalizador adecuado tal como $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ en un solvente adecuado tal como etanol proporciona un compuesto de la Fórmula (XXV). La reacción del compuesto (XXV) con cloruro de cloroacetilo y en presencia de una base adecuada como trietilamina en un solvente adecuado tal como acetonitrilo proporciona el compuesto (XXVI) que se cicla bajo tratamiento con una base adecuada tal como *ter*-butóxido en un solvente adecuado tal como alcohol *ter*-amílico para formar una lactama de la Fórmula (XXVII). La reducción del compuesto (XXVII) con un reactivo reductor adecuado tal como hidruro de litio y aluminio en un solvente adecuado tal como dietiléter proporciona un compuesto de morfolina de la Fórmula (XXVIII).

Se pueden usar otras modificaciones de los compuestos de la Fórmula (I) a través de métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio e ilustrados en

los Ejemplos más adelante, para preparar compuestos adicionales de esta invención.

Las vías sintéticas presentadas pueden basarse en el uso de grupos protectores. Por ejemplo, los grupos potencialmente reactivos presentes, tales como hidroxilo, carbonilo, carboxi, amino, alquilamino o imino, pueden protegerse durante la reacción mediante grupos protectores convencionales que se escinden nuevamente después de la reacción. Los grupos protectores adecuados para las funcionalidades respectivas y su eliminación son bien conocidos por las personas del oficio de nivel medio y se describen en la literatura de síntesis orgánica, por ejemplo, en "Protecting Groups, 3.^a Edición", Philip J. Kocienski, Thieme, 2005 o "Protective Groups in Organic Synthesis, 4.^a Edición", Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, John Wiley and Sons, 2007.

Los compuestos de la Fórmula general (I) se pueden resolver en sus diastereoisómeros (ds) como se menciona a continuación. Así, por ejemplo, las mezclas *cis/trans* pueden resolverse en sus isómeros *cis* y *trans*.

Las mezclas *cis/trans* pueden resolverse, por ejemplo, mediante cromatografía en el isómero *cis* y *trans* de estas. Las mezclas diastereoisómeras de compuestos de la Fórmula general (I) pueden resolverse en sus diastereoisómeros al aprovechar sus diferentes propiedades fisicoquímicas mediante el uso de métodos conocidos *per se*, por ejemplo, cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Los intermediarios racémicos se resuelven preferentemente por cromatografía en columna sobre fases quirales o por cristalización en un solvente ópticamente activo o por reacción con una sustancia ópticamente activa que forma sales o derivados tales como ésteres o amidas con el compuesto racémico. Las sales se pueden formar con ácidos enantioméricamente puros para compuestos básicos y con bases enantioméricamente puras para compuestos ácidos. Los derivados diastereoisómeros se forman con compuestos auxiliares enantioméricamente puros, por ejemplo, ácidos, sus derivados activados o alcoholes. La separación de la mezcla diastereoisómera de sales o derivados así obtenidos se puede lograr al aprovechar sus diferentes propiedades físicoquímicas, por ejemplo, diferencias en solubilidad; los antípodas libres pueden liberarse de las sales o derivados diastereoisómeros puros por la acción de agentes adecuados. Los ácidos ópticamente activos comúnmente utilizados para tal fin, así como los alcoholes ópticamente activos aplicables como residuos auxiliares, son conocidos por las personas del oficio de nivel medio.

Como se mencionó anteriormente, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden convertir en sales, particularmente para su uso farmacéutico en las sales aceptables

desde el punto de vista farmacéutico. Como se usa en la presente, "sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto original se modifica al formar sales ácidas o básicas aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este. La frase "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se emplea en la presente para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosis que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con el tejido de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, y proporcionados con una relación beneficio/riesgo razonable. Los ejemplos de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen, entre otros, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares.

Por ejemplo, tales sales incluyen sales de ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido gentísico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido 4-metil-bencenosulfónico, ácido fosfórico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido sulfúrico y ácido tartárico.

Se pueden formar otras sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico con cationes de amoníaco, L-arginina, calcio, 2,2'-iminobisetanol, L-lisina, magnesio, N-metil-D-glucamina, potasio, sodio y tris(hidroximetil)-aminometano.

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto parental que contiene una porción básica o ácida a través de métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar al hacer reaccionar la forma de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base o ácido apropiado en agua o en un diluyente orgánico como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, o una mezcla de estos.

Las sales de otros ácidos distintos de los mencionados anteriormente que, por ejemplo, son útiles para purificar o aislar los compuestos de la presente invención (por ejemplo, sales de trifluoroacetato) también comprenden una parte de la invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden obtenerse ventajosamente a través de los métodos descritos en los ejemplos siguientes, que también pueden combinarse para este fin con métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio a partir de la literatura.

OBSERVACIONES TÉCNICAS GENERALES

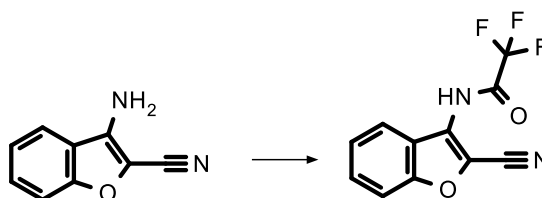
La expresión "temperatura ambiente" y el término "RT" se usan de manera indistinta y designan una temperatura de alrededor de 20 °C, por ejemplo, de 15 a 25 °C.

Por regla general, se han obtenido espectros de ^1H NMR y/o espectros de masas de los compuestos preparados. A menos que se indique lo contrario, todas las operaciones cromatográficas se realizaron a temperatura ambiente.

SÍNTESIS DE INTERMEDIARIOS

INTERMEDIARIO 1.1.I

N-(2-Ciano-1-benzofuran-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida



Int 1.1.I

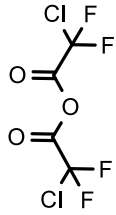
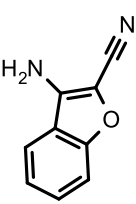
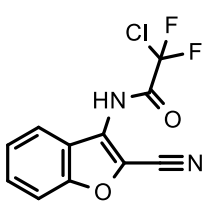
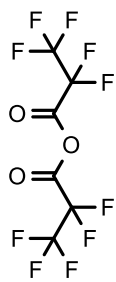
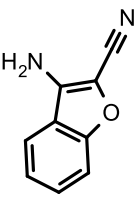
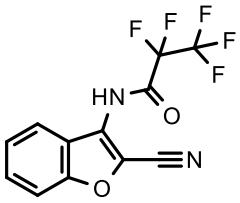
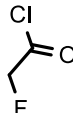
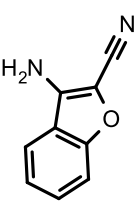
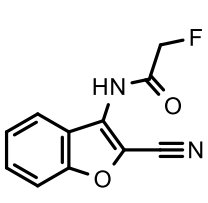
Se agregó TFAA (5,31 g, 25,3 mmol) a una mezcla de 3-amino-1-benzofuran-2-carbonitrilo (4,00 g, 25,3 mmol) en piridina (40,0 ml) a RT. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 h y luego se concentró a presión reducida, se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; PE/EtOAc = 20/1 a 5/1).

ESI-MS: 254,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

R_t (HPLC): 0,56 min (método A)

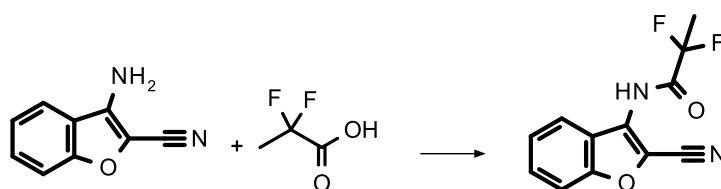
Los siguientes intermediarios se prepararon de acuerdo con el procedimiento general (INTERMEDIARIO 1.1.I) descrito anteriormente:

Int.	Materiales de inicio		Estructura	ESI-MS	R_t (HPLC) o R_f (TLC):	Condiciones de reacción
1.1.II				237 $[\text{M}+\text{H}]^+$	R_f (TLC): 0,6 (PE/EtOAc = 2/1)	

1.1.IV				271 [M+H] ⁺	R _f (TLC): 0,6 (PE/EtOAc = 3/1)	
1.1.V				323 [M+H] ⁺	R _t (HPLC): 1,02 min: método (C)	sin piridina 70 °C; 15 h;
1.1.VI				217 [M+H] ⁺	R _t (HPLC): 1,19 min método O	solvente: DCM

INTERMEDIARIO 1.1.III

N-(2-Ciano-1-benzofuran-3-il)-2,2-difluoropropanamida



Int. 1.1.III

A una mezcla de ácido 2,2-difluoropropiónico (300 mg, 2,73 mmol) y DIPEA (1,41 ml, 8,18 mmol) en 2,00 ml de DMF a RT se le agregó HATU (1,04 g, 2,73 mmol), seguido de 3-amino-1 -benzofurano-2-carbonitrilo (474 mg, 3,00 mmol). Después de agitar la reacción a RT durante 1,5 h, se agregó una mezcla de ácido 2,2-difluoropropiónico (300 mg, 2,73 mmol), DIPEA (1,41 ml, 8,18 mmol) y HATU (1,04 g, 2,73 mmol) en 2,0 ml a la mezcla de reacción y se continuó agitando. Se agregaron DCM y agua a la mezcla de reacción y se extrajo el producto. Las fases se separaron y concentraron al vacío y el producto crudo se purificó mediante RP-HPLC (X-Bridge C18, ACN/H₂O/TFA).

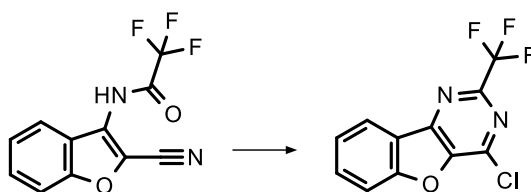
ESI-MS:

249 [M-H]⁻

R_t (HPLC): 0,53 min (método A)

INTERMEDIARIO 1.2.I

6-Cloro-4-(trifluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno



Int. 1.1.I

Int. 1.2.I

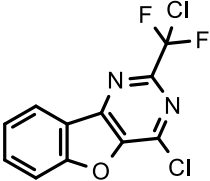
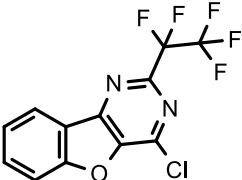
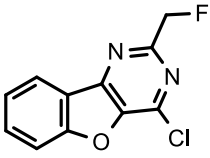
A una solución de N-(2-ciano-1-benzofuran-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (INTERMEDIARIO 1.1.I, 4,00 g, 15,7 mmol) en sulfolano (10,0 ml) se le agregó pentacloruro de fósforo (13,1 g, 63,0 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; PE/EtOAc = 20/1 a 10/1).

ESI-MS: 273 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0,71 min (método A)

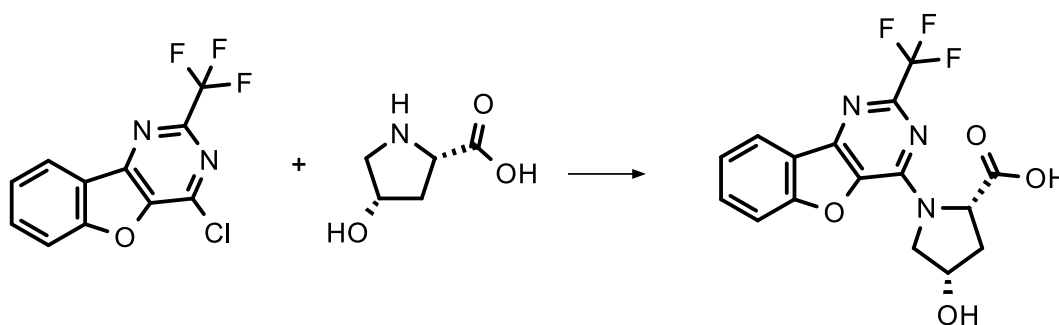
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general (INTERMEDIARIO 1.2.I) descrito anteriormente:

Int.	Material de inicio	Estructura	ESI-MS	R _t (HPLC) o R _f (TLC):
1.2.II	1.1.II		255 / 257 [M+H] ⁺	R _f (TLC): 0,6 (PE/EtOAc = 5/1)
1.2.III	1.1.III		269 / 271 [M+H] ⁺	R _f (TLC): 0,6 (PE/EtOAc = 5/1)

1.2.IV	1.1.IV		289 / 291 [M+H] ⁺	R _f (TLC): 0,6 (PE/EtOAc = 5/1)
1.2.V	1.1.V		323 / 325 [M+H] ⁺	R _t (HPLC): 1,20 min método (C)
1.2.VI	1.1.VI		237/239 [M+H] ⁺	R _t (HPLC): 3,20 min Método (A)

INTERMEDIARIO 1.3.I

Ácido (2S,4S)-4-hidroxi-1-[4-(trifluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]-trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-6-il]pirrolidina-2-carboxílico



Int. 1.2.I

Int. 1.3.I

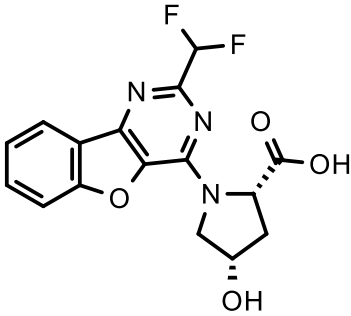
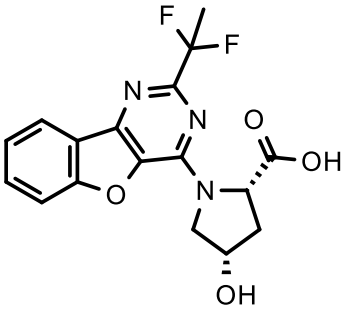
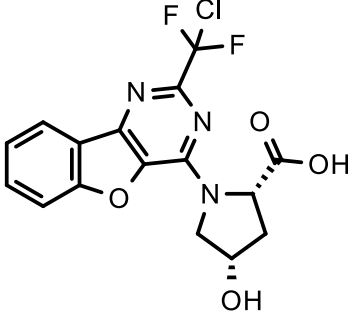
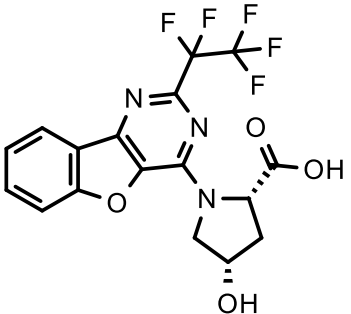
A una mezcla precalentada de ácido (2S,4S)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (1,44 g, 11,0 mmol) en DMSO (25,0 ml) a 110 °C se le agregó DIPEA (3,90 g, 30,0 mmol) y 6-cloro-4-(trifluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (INTERMEDIARIO 1.2.I, 2,73 g, 10,0 mmol). Se continuó agitando a 110 °C durante 10 min, antes de que la mezcla de reacción se agregara por goteo en agua y se acidificara con HCl 4 M. El precipitado se filtró y se secó.

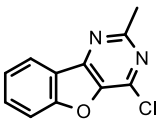
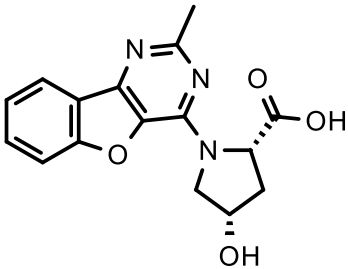
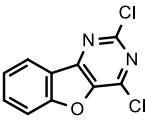
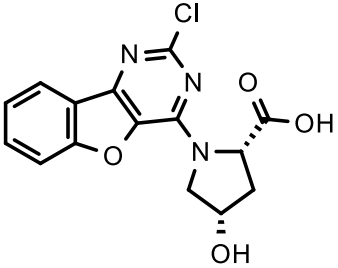
ESI-MS: 368 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0,50 min (método A)

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento

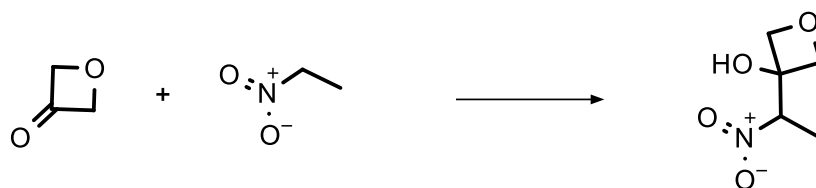
general (INTERMEDIARIO 1.3.I) descrito anteriormente:

Int.	Material de inicio	Estructura	ESI-MS	R _t (HPLC) [min] (método)	Condiciones de reacción
1.3.II	Int. 1.2.II		350 [M+H] ⁺	0,26 (F)	
1.3.III	Int. 1.2.III		364 [M+H] ⁺	0,46 (A)	tiempo: 1 h Purificación con HPLC
1.3.IV	Int. 1.2.IV		384 / 386 [M+H] ⁺	0,53 (A)	tiempo: 1 h Purificación con HPLC
1.3.V	Int. 1.2.V		418 [M+H] ⁺	0,85 (C)	Purificación con HPLC

1.3.VI			314 [M+H] ⁺	0,27 (A)	tiempo: 35 min
1.3.VI I			334/ 336 [M+H] ⁺	0,86 (M)	100 °C, 1 h

INTERMEDIARIO 2.1

3-(1-Nitroetil)oxetan-3-ol



Int. 2.1

Una mezcla de nitroetano (27,3 g, 364 mmol) en 50 ml de metanol se enfrió a 0 °C. Se agregó por goteo TEA (9,74 ml, 69,4 mmol) con enfriamiento, seguido de la adición por goteo de oxetan-3-ona (25,0 g, 347 mmol). Se retiró el enfriamiento, la mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 hora y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; CH/EtOAc = 75/25 a 50/50).

ESI-MS: r 146 [M-H]⁻

R_t (EI): 3,38 min

INTERMEDIARIO 2.2

3-(1-Aminoetil)oxetan-3-ol



Int. 2.1

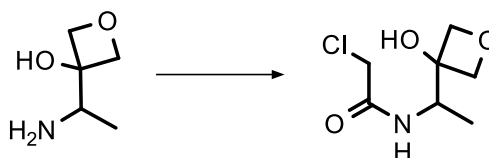
Int. 2.2

Una mezcla de 3-(1-nitroetil)oxetan-3-ol (INTERMEDIARIO 2.1, 24,5 g, 157 mmol), 280 ml de etanol y Pd(OH)₂/C 5 % molar (5,52 g, 7,87 mmol) se colocó bajo presión de hidrógeno (50 psi) en un aparato Parr durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

ESI-MS: 118 [M+H]⁺

R_f (TLC): 0,20 (PE/EtOAc = 0/1)

INTERMEDIARIO 2.3

2-Cloro-N-[1-(3-hidroxioxetan-3-il)etil]acetamida

Int. 2.2

Int. 2.3

Se enfrió a 0 °C una mezcla de 3-(1-aminoetil)oxetan-3-ol (INTERMEDIARIO 2.2, 32,4 g, 262 mmol) en 500 ml de ACN y se agregó TEA (44,2 ml, 315 mmol), seguido de la adición por goteo de cloruro de cloroacetilo (23,0 ml, 289 mmol). Se permitió que la mezcla alcance RT y se agitó durante 3 h. El precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se diluyó con 50 ml de metanol y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/metanol = 97/3 a 85/15).

ESI-MS: 194 [M+H]⁺

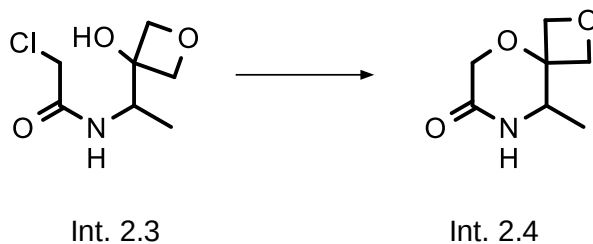
R_t (HPLC): 0,27 min (método E)

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general (INTERMEDIARIO 2.3) descrito anteriormente:

Int.	Material de inicio	Estructura	ESI-MS	R _t (HPLC) [min] (método)	Condiciones de reacción
2.3.1	 (US2014/66453)		178 [M+H] ⁺	0,33 (E)	como el intermediario 2.3

INTERMEDIARIO 2.4

9-Metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonan-7-ona



En argón a RT, se agregó por goteo una solución desgasificada de 2-cloro-N-[1-(3-hidroxioxetan-3-il)etil]acetamida (INTERMEDIARIO 2.3, 1,24 g, 6,02 mmol) en 24,0 ml de alcohol *ter*-amílico a una solución agitada y desgasificada de *ter*-butóxido de potasio (1,01 g, 9,03 mmol) en 12,0 ml de alcohol *ter*-amílico en 30 min. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h más a RT. Luego, se agregaron MeOH (5,0 ml) y agua (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 20 min a RT. Después de la evaporación de los volátiles, el residuo se absorbió en DCM y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/metanol = 99/1 a 90/10).

ESI-MS: 158 [M+H]⁺

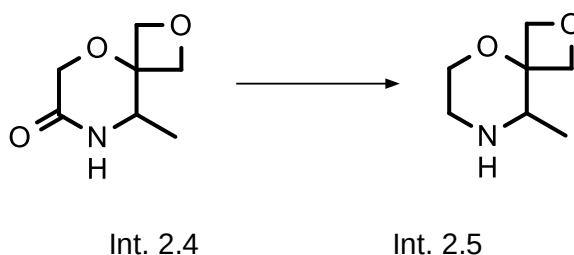
R_t (HPLC): 0,24 min (método E)

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general (INTERMEDIARIO 2.4) descrito anteriormente:

Int.	Material de inicio	Estructura	ESI-MS	R _t (HPLC) [min] (método)	Condiciones de reacción
2.4.I	Int. 2.3.I		142 [M+H] ⁺	0,34 (E)	como el intermediario 2.4

INTERMEDIARIO 2.5

9-Metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonano



En argón, se agregó por goteo una solución 1,0 M de LiAlH₄ en dietiléter a una mezcla desgasificada de 9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonan-7-ona (INTERMEDIARIO 2.4, 3,80 g, 23,0 mmol) en 90,0 ml de THF mientras la temperatura

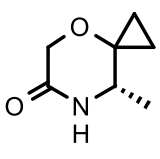
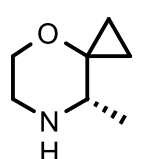
se mantuvo por debajo de 0 °C. Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a RT y se agitó durante 16 h adicionales a esta temperatura.

La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se diluyó con 60 ml de dietiléter anhidro y se trató sucesivamente con 1,33 ml de agua, 1,33 ml solución acuosa de NaOH 4N y por último con 4 ml de agua. Se dejó que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se la agitó durante 15 min adicionales. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio, luego se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El residuo restante se coevaporó dos veces con ACN para eliminar el agua residual.

ESI-MS: 144 [M+H]⁺

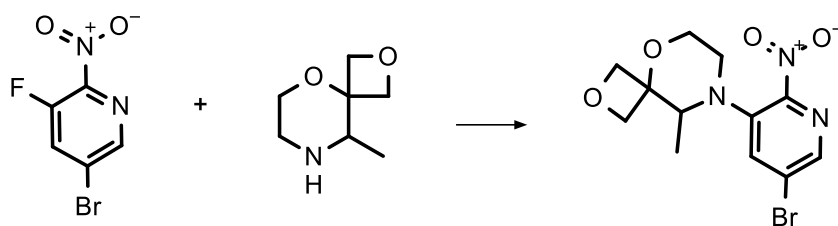
R_t (HPLC): 0,17 min (método E)

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general (INTERMEDIARIO 2.5) descrito anteriormente:

Int.	Material de inicio	Estructura	ESI-MS	R _t (HPLC) [min] (método)	Condiciones de reacción
2.5.I	 2.4.I		128 [M+H] ⁺	0,14 (E)	como el Int. 2.5

INTERMEDIARIO 2.6.I

8-(5-Bromo-2-nitropiridin-3-il)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonano



Int. 2.5

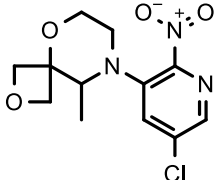
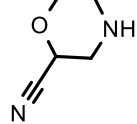
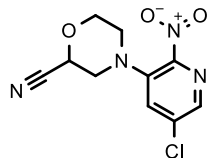
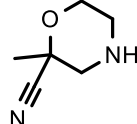
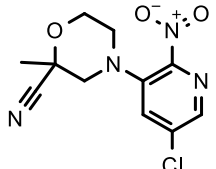
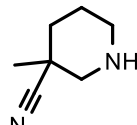
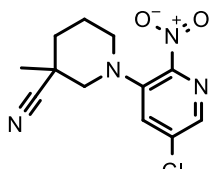
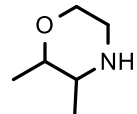
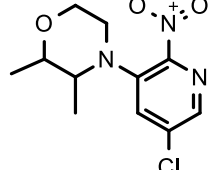
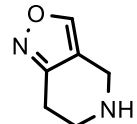
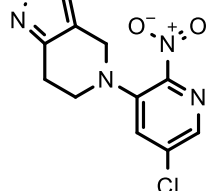
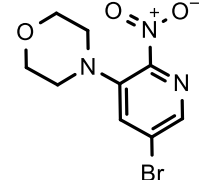
Int. 2.6.I

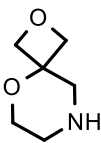
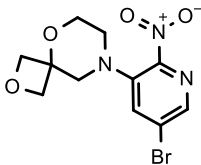
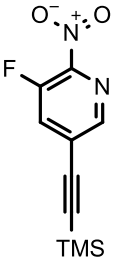
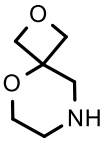
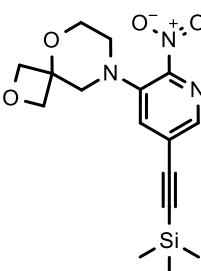
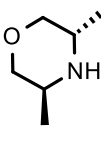
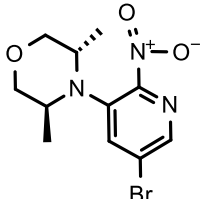
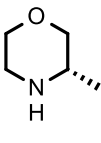
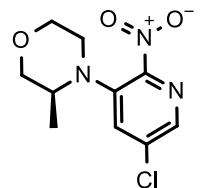
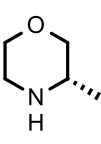
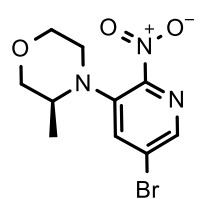
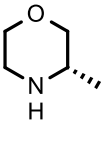
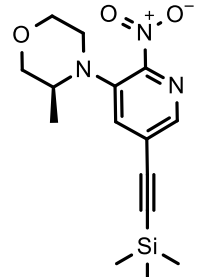
A una mezcla de 5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina (1,00 g, 4,53 mmol) en 20,0 ml de ACN se le agregó K₂CO₃ (1,88 g, 13,58 mmol) y 9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]-nonano (INTERMEDIARIO 2.5, 777 mg, 5,43 mmol). La mezcla se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 16,5 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se agregó agua. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron.

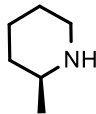
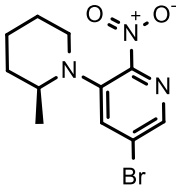
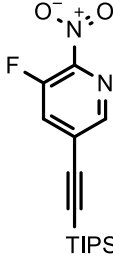
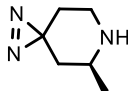
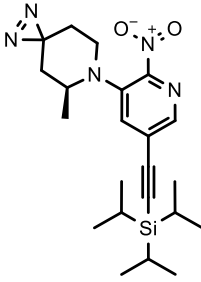
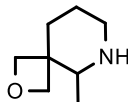
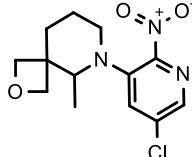
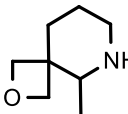
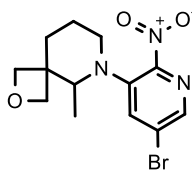
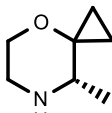
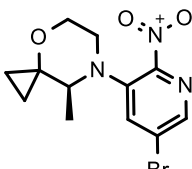
ESI-MS: 344/346 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0,85 min (método B)

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general (INTERMEDIARIO 2.6.I) como se describió anteriormente:

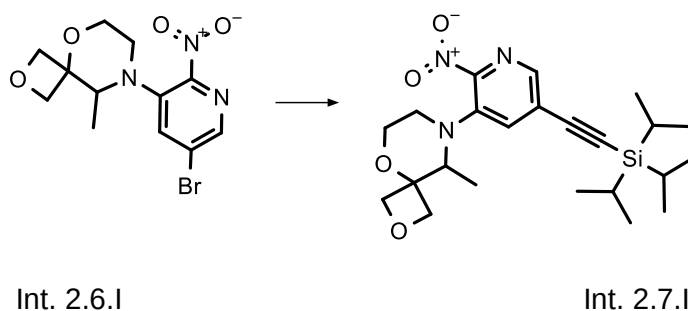
Int.	Materiales de inicio		Estructura	ESI-MS	R _t (HPLC) [min] (método)	Condiciones de reacción
2.6.II	5-cloro-3-fluoro-2-nitropiridina	Int. 2.5		300/302 [M+H] ⁺	0,51 (A)	solvente: ACN, K ₂ CO ₃ : 3,0 eq., 60 °C, 2 h
2.6.III	5-cloro-3-fluoro-2-nitropiridina			269 [M+H] ⁺	0,71 (E)	solvente: DMF, DIPEA: 10 eq., RT, 2 días
2.6.IV	5-cloro-3-fluoro-2-nitropiridina			283 [M+H] ⁺	0,79 (E)	DIPEA: 3,0 eq. solvente: DMF, RT, 2 días
2.6.V	5-cloro-3-fluoro-2-nitropiridina			281 / 283 [M+H] ⁺	0,90 (E)	DIPEA: 3,0 eq. solvente: DMF, RT, durante la noche
2.6.VI	5-cloro-3-fluoro-2-nitropiridina			272 / 274 [M+H] ⁺	1,01 (C)	solvente: ACN, K ₂ CO ₃ : 3,0 eq., 60 °C, 1 h Purificación: HPLC: Sunfire ACN/H ₂ O/TF A
2.6.VII	5-cloro-3-fluoro-2-nitropiridina			281/283 [M+H] ⁺	0,50 (A)	solvente: ACN, K ₂ CO ₃ : 1,5 eq., 60 °C, 16 h
2.6.VIII	5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina	morfolina		288 / 290 [M+H] ⁺	0,94 (C)	solvente: ACN, sin K ₂ CO ₃ , RT, 30 min

2.6.IX	5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina			330/332 [M+H] ⁺	0,48 (A)	solvente: ACN, K ₂ CO ₃ : 1,5 eq., 60 °C, 1,5 h
2.6.X	 TMS Int 2.7.III			348 [M+H] ⁺	0,70 (A)	solvente: ACN, K ₂ CO ₃ : 1,5 eq., 60 °C, 1,5 h
2.6.XI	5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina			316/318 [M+H] ⁺	1,02 (C)	TEA: 5,0 eq. solvente: ACN, 2 días, 80 °C
2.6.XII	5-cloro-3-fluoro-2-nitropiridina			258/260 [M+H] ⁺	0,56 (A)	solvente: ACN, K ₂ CO ₃ : 1,5 eq., 60 °C, 1,5 h
2.6.XIII	5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina			302/304 [M+H] ⁺	0,57 (A)	solvente: ACN, K ₂ CO ₃ : 1,5 eq., 60 °C, 1,5 h
2.6.XIV	Int. 2.7.III			320 [M+H] ⁺	1,21 (C)	solvente: ACN, DIPEA: 2,0 eq. 90 °C, 30 min

2.6.XV	5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina			300/302 [M+H] ⁺	0,72 (C)	solvente: ACN, K ₂ CO ₃ : 1,5 eq., 60 °C, 1,5 h
2.6.XVI	 TIPS Int. 2.7.V	 Int. 12.2		428 [M+H] ⁺	1,39 (C)	solvente: ACN, TEA: 4,0 eq. 70 °C, 5 h, Purificación RP-HPLC, ACN/H ₂ O/TF A
2.6.XVII	5-cloro-3-fluoro-2-nitropiridina	 Int. 13.6		298 /300 [M+H] ⁺	0,57 (A)	solvente: ACN, K ₂ CO ₃ : 3,0 eq., 60 °C, 1,5 h
2.6.XVIII	5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina	 Int. 13.6		342 /344 [M+H] ⁺	0,60 (A)	solvente: ACN, K ₂ CO ₃ : 3,0 eq., 60 °C, 1,5 h
2.6.XIX	5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina	 Int. 2.5.I		328 /330 [M+H] ⁺	0,63 (A)	solvente: ACN, K ₂ CO ₃ : 3,0 eq., 60 °C, 1,5 h

INTERMEDIARIO 2.7.I

9-Metil-8-(2-nitro-5-{2-[tris(propan-2-il)silil]etnil}piridin-3-il)-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonano

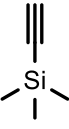
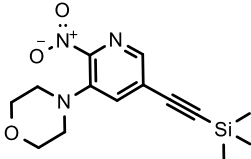
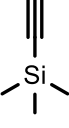
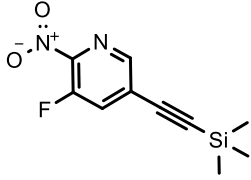
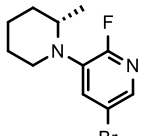
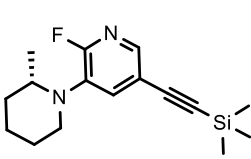
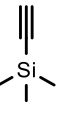
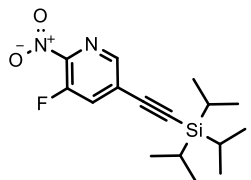
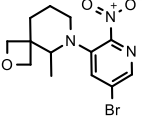
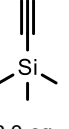
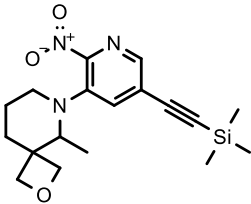


A una solución desgasificada de 8-(5-bromo-2-nitropiridin-3-il)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonano (INTERMEDIARIO 2.6.I, 584 mg, 1,70 mmol) en 6,80 ml de THF en argón se le agregó DIPEA (2,31 ml, 12,8 mmol), seguido de (trisisopropilsilil)-acetileno (0,780 ml, 3,40 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (60 mg, 0,085 mmol) y yoduro de cobre (I) (49 mg, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con ACN, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; CH/EtOAc = 50/50 a 60/40).

ESI-MS: 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$

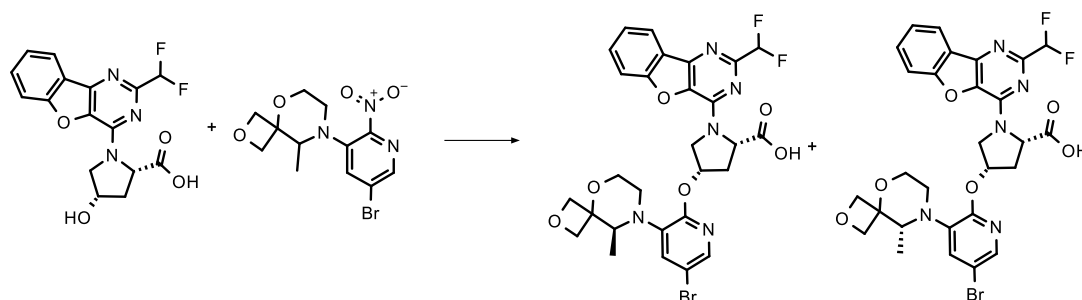
R_t (HPLC): 0,66 min (método G)

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general (INTERMEDIARIO 2.7.I) descrito anteriormente:

Int.	Materiales de inicio	Estructura	ESI-MS	R_t (HPLC) [min] (método)	Condiciones de reacción
2.7.II	 Int. 2.6.VIII	 1,2 eq.		306 $[\text{M}+\text{H}]^+$	1,91 (C) RT, durante la noche, Purificación: RP-HPLC, ACN/H ₂ O/TF A
2.7.III	5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina	 1,2 eq.		239 $[\text{M}+\text{H}]^+$	1,16 (C) RT, 1 h, Purificación: RP-HPLC, ACN/H ₂ O/TF A
2.7.I V	 Int. 7.1.II	 1,2 eq.		291 $[\text{M}+\text{H}]^+$	0,88 (A) 80 °C, 2 h, Purificación: RP-HPLC, ACN/H ₂ O/TF A
2.7.V	5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina	 1,2 eq.		323 $[\text{M}+\text{H}]^+$	1,33 (A) RT, 3 h Purificación: gel de sílice, CH/EtOAc = 99/1 - 90/10
2.7.V I	 Int. 2.6.XVIII	 2,0 eq.		360 $[\text{M}+\text{H}]^+$	0,79 (A) 80 °C, 1 h, Purificación: RP-HPLC, ACN/H ₂ O/TF A

INTERMEDIARIO 3.1.I (a)

(a): Ácido (2S,4S)-4-({5-bromo-3-[(9S)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]piridin-2-il}oxi)-1-[4-(difluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]-trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-6-il]pirrolidina-2-carboxílico



Int. 1.3.II

Int. 2.6.I

Int. 3.1.I (a)

Int. 3.1.I (b)

A una mezcla de ácido (2S,4S)-1-[4-(difluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]-trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-6-il]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (INTERMEDIARIO 1.3.II, 1,00 g, 2,72 mmol) y 8-(5-bromo-2-nitropiridin-3-il)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonano (INTERMEDIARIO 2.6.I, 2,00 g, 5,44 mmol) en 20 ml de DMA a RT se le agregó NaH (326 mg, 8,16 mmol). La mezcla se agitó a RT durante la noche. Se agregó agua y la mezcla se acidificó con TFA. El precipitado se recolectó mediante filtración y se secó al vacío. El producto crudo se purificó mediante RP-HPLC (Sunfire C18, ACN/H₂O/TFA) para proporcionar dos diastereómeros (a) y (b). El diastereoisómero (a) se usó en la etapa siguiente.

ESI-MS: 646/648 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 1,03 min (método C) –diastereómero (a)

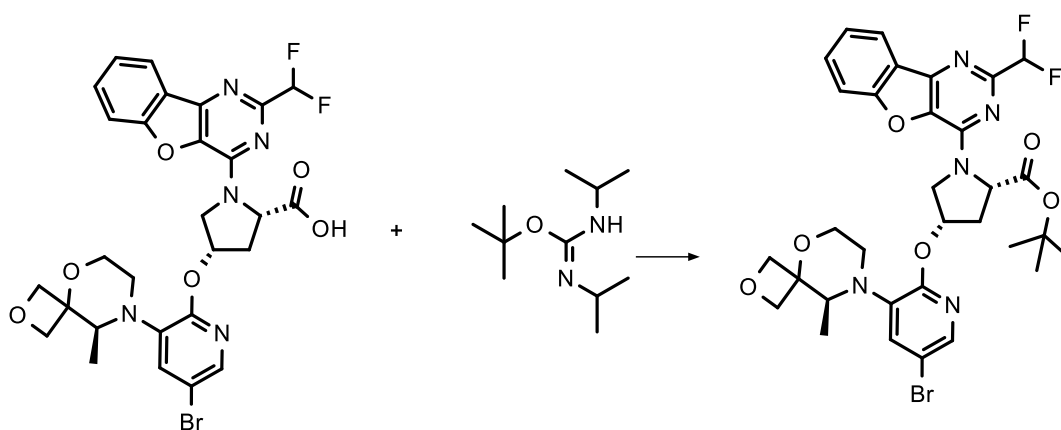
1,08 min (método C) –diastereómero (b)

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general (INTERMEDIARIO 3.1.I) descrito anteriormente:

Int.	Materiales de inicio		Estructura	ESI-MS	R _t (HPLC) [min] (método)	Condiciones de reacción
3.1.II	Int. 1.3.I 1,0 eq.	Int. 2.6.XIII 1,5 eq.		622 / 624 [M+H] ⁺	1,163 (B)	solvente: DMA, NaH: 3,0 eq., 80 °C 10 min, RT durante la noche

INTERMEDIARIO 3.2

ter-Butil (2S,4S)-4-({5-bromo-3-[(9S)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]piridin-2-il}oxi)-1-[4-(difluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]-trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-6-il]pirrolidina-2-carboxilato



Int. 3.1.I (a)

Int. 3.2

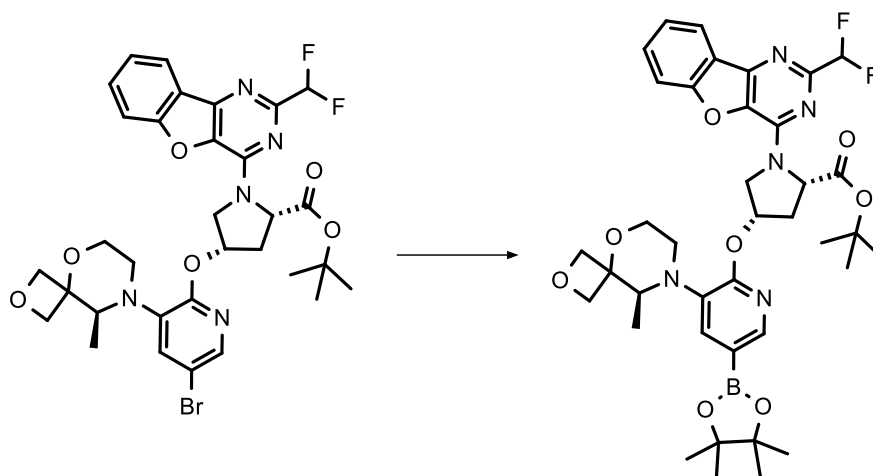
A ácido (2S,4S)-4-({5-bromo-3-[(9S)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]piridin-2-il}oxi)-1-[4-(difluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]-trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-6-il]pirrolidina-2-carboxílico (INTERMEDIARIO 3.1.I (a), 110 mg, 0,170 mmol) en 2,30 ml de THF se le agregó 2-ter-butil-1,3-diisopropilisourea (162 µl, 0,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 h en un horno microondas. El precipitado se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; CH/EtOAc = 93/7 a 60/40).

ESI-MS: 702/704 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0,87 min (método A)

INTERMEDIARIO 3.3

ter-Butil (2S,4S)-1-[4-(difluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]-trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-6-il]-4-({3-[(9S)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il}oxi)pirrolidina-2-carboxilato



Int. 3.2

Int. 3.3

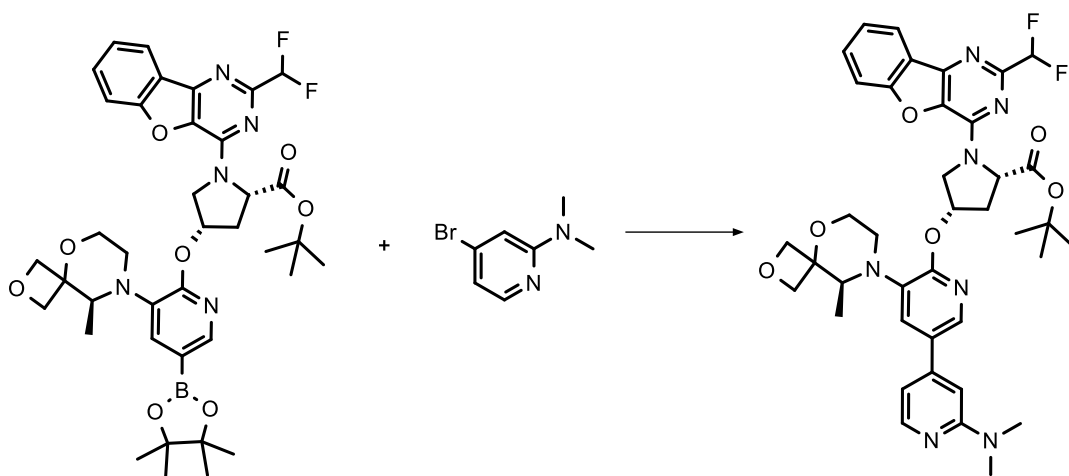
A ter-butyl (2S,4S)-4-({5-bromo-3-[(9S)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]piridin-2-il}oxi)-1-[4-(difluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-6-il]pirrolidina-2-carboxilato (INTERMEDIARIO 3.2, 132 mg, 0,150 mmol) en 2,00 ml de dioxano en argón se le agregó bis(pinacolato)-diboro (113 mg, 0,445 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (12,0 mg, 0,0160 mmol) y acetato de potasio (58,0 mg, 0,591 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM/metanol. Las fases orgánicas se trataron mediante el uso de un separador de fases ISOLUTE ® y se concentraron a presión reducida.

ESI-MS: 750 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0,90 min (método A)

INTERMEDIARIO 3.4.I

ter-Butil(2S,4S)-1-[4-(difluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-6-il]-4-({N,N-dimetil-5-[(9S)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]-[3,4'-bipiridin]-2'-il}oxi)pirrolidina-2-carboxilato



Int. 3.3

Int. 3.4.I

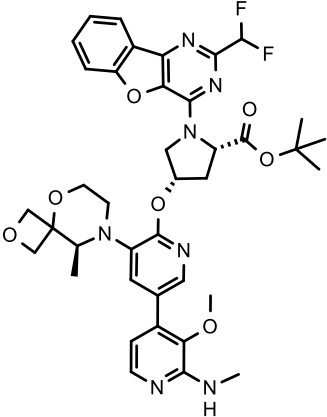
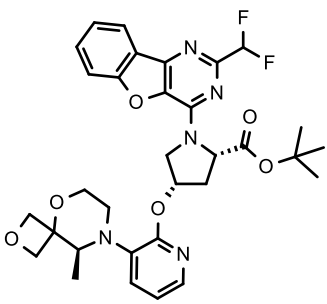
A ter-butil (2S,4S)-1-[4-(difluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-6-il]-4-({3-[(9S)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il}oxi)pirrolidina-2-carboxilato (INTERMEDIARIO 3.3, 105 mg, 0,0700 mmol) en 2,00 ml de dioxano en argón se le agregó 4-bromo-N,N-dimetilpiridin-2-amina (22,0 mg, 0,109 mmol), Pd(PPh₃)₄ (9,7 mg, 0,0080 mmol), Xphos de 3.^a gen. (6,0 mg, 0,0070 mmol) y 2 mol/l de solución de carbonato de sodio (105 µl, 0,210 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con ACN/agua, se filtró y se purificó mediante RP-HPLC (Xbridge-C18, ACN/H₂O/0,1 % de NH₄OH).

ESI-MS: 744 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0,64 min (método A)

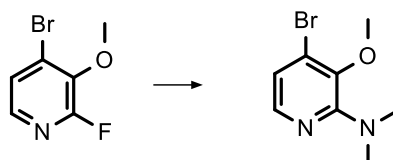
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general (INTERMEDIARIO 3.4.I) descrito anteriormente:

Int.	Materiales de inicio		Estructura	ESI-MS	R _t (HPLC) [min] (método)	Condiciones de reacción
3.4.II	Int. 3.3	Int. 4.1		774 [M+H] ⁺	0,65 (A)	solvente: dioxano, 100 °C, 3 h

3.4.II I	Int. 3.3	Int. 5,1		760 [M+H] ⁺	0,62 (A)	solvente: dioxano, 70 °C, 30 min
3.4.I V	Int. 3.3	5,1		624 [M+H] ⁺	0,87 (F)	solvente: dioxano, 5 eq. Na ₂ CO ₃ 0,2 eq. Xphos 0,24 eq. Pd(PPh ₃) ₄ , 100 °C, 5,5 h, 90 °C, 3,5 h

INTERMEDIARIO 4.1

4-Bromo-3-metoxi-N,N-dimetilpiridin-2-amina



Int. 4,1

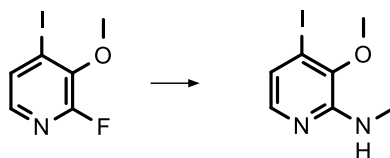
A 4-bromo-2-fluoro-3-metoxipiridina (200 mg, 0,97 mmol) en 3,00 ml de THF se le agregó dimetilamina (3,64 ml, 7,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche y luego se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título.

ESI-MS: 231/233 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0,30 min (método A)

INTERMEDIARIO 5.1

4-Iodo-3-metoxi-N-metilpiridin-2-amina



Int. 5,1

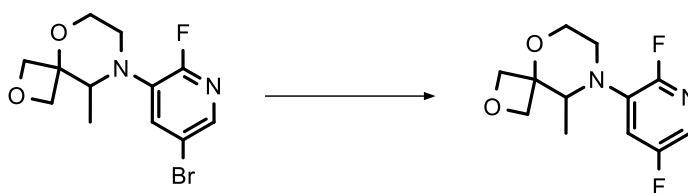
A 2-fluoro-4-iodo-3-metoxipiridina (500 mg, 1,98 mmol) en 8,00 ml de THF se le agregó una solución 2,0 M de metilamina en THF (7,90 ml, 15,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 55 °C durante 48 h y luego se concentró a presión reducida.

ESI-MS: 265 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0,26 min (método A)

INTERMEDIARIO 6.1

8-(2,5-difluoropiridin-3-il)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonano



7.1.III

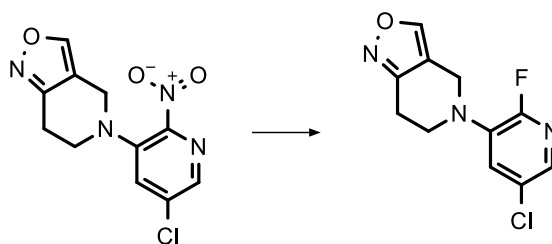
Int. 6.1

En una atmósfera de argón, se enfrió hasta 0 °C una solución desgasificada de 8-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonano (INTERMEDIARIO 7.1.III, 668 mg; 2,00 mmol) en THF (13,4 ml). Luego, se agregó por goteo una solución de complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio en THF (1,92 ml; 2,5 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 horas. Se agregó más complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio en THF (0,45 ml; 0,59 mmol) y se continuó la agitación durante 1,5 h más. La mezcla se concentró al vacío, luego se absorbió en DCM (5,00 ml) y se enfrió hasta -78 °C. Se agregó por goteo una solución de N-fluorobencenosulfonamida (863 mg, 2,60 mmol) en una mezcla de DCM (7,50 ml) y perfluorodecalina (2,50 ml) con agitación a -78 °C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C, se agitó durante 30 min, luego se calentó hasta RT y se agitó durante 1 h más. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de NH₄Cl y se agitó durante 5 min. La mezcla se filtró a través de celite y después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con DCM y la fase orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en ACN/H₂O, se filtró y se purificó mediante RP-HPLC.

ESI-MS: 257 [M+H]⁺
 R_t (HPLC): 0,45 min (método A)

INTERMEDIARIO 7.1.I

5-Cloro-2-fluoro-3-{4H,5H,6H,7H-[1,2]oxazolo[4,3-c]piridin-5-il}piridina



Int. 2.6.VII

Int. 7.1.I

A 5-cloro-2-nitro-3-{4H,5H,6H,7H-[1,2]oxazolo[4,3-c]piridin-5-il}piridina (INTERMEDIARIO 2.6.VII, 210 mg, 0-750 mmol) en 2,00 ml de DMF se agregó una solución 1,0 M de TBAF en THF (1,50 ml, 1,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a RT, luego durante 3 h a 50 °C. De nuevo, se agregó TBAF (1,50 ml, 1,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a 50 °C. Se agregó ACN/agua a la mezcla de reacción, el precipitado se recolectó mediante filtración y se purificó mediante RP-HPLC (Xbridge C18, ACN/H₂O/TFA).

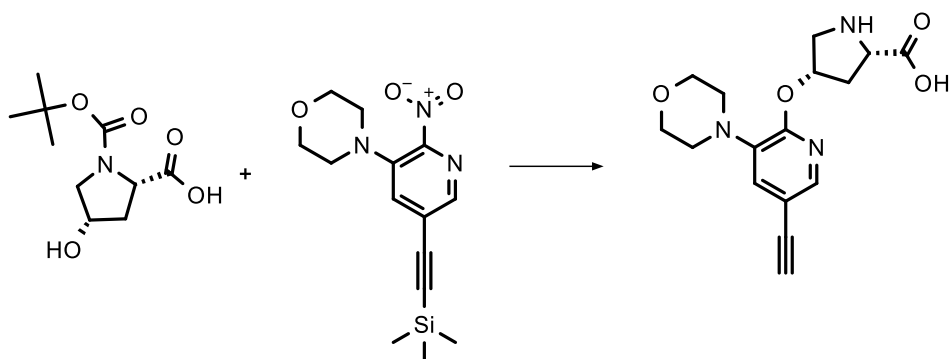
ESI-MS: 254/256 [M+H]⁺
 R_t (HPLC): 0,77 min (método E)

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general (INTERMEDIARIO 7.1.I) descrito anteriormente:

Int.	Material de inicio	Estructura	ESI-MS	R _t (HPLC) [min] (método)	Condiciones de reacción
7.1.II	Int. 2.6.XV		273 / 275 [M+H] ⁺	0,72 (A)	3 eq. TBAF, RT 16 h; 3 eq. TBAF, 50 °C, 20 h
7.1.III	Int. 2.6.I		317/319 [M+H] ⁺	0,55 (A)	2 eq. TBAF, DMF, 50 °C, 3 h

INTERMEDIARIO 8.1

Ácido (2S,4S)-4-[[5-etinil-3-(morfolin-4-il)piridin-2-il]oxi]pirrolidina-2-carboxílico



Int. 2.7.II

Int. 8.1

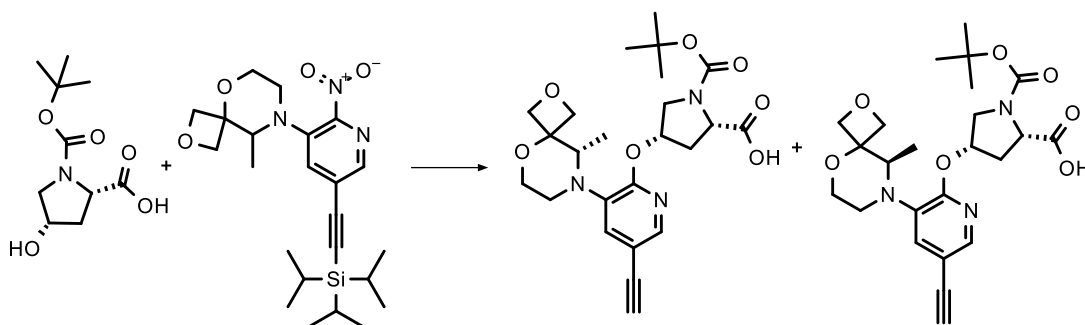
A ácido (2S,4S)-1/(ter-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (202 mg, 0,83 mmol) en 3,00 ml de DMA se le agregó NaH (99,8 mg, 2,50 mmol). Esta mezcla se agitó a RT durante 30 min, antes se agregó una solución de 4-{2-nitro-5-[2-(trimetilsilil)etnil]-piridin-3-il}morfolina (INTERMEDIARIO 2.7.II, 127 mg, 0,42 mmol) en 2,00 ml de DMA. Después de agitar la mezcla de reacción a RT durante 2 h, se diluyó con ACN y se acidificó con TFA. El precipitado se recolectó mediante filtración y se purificó mediante RP-HPLC (Sunfire, ACN/H₂O/TFA). El residuo se diluyó en 10,0 ml de DCM y se agregó 1,00 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a RT y se concentró para obtener el compuesto del título.

ESI-MS: 318 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0,67 min (método C)

INTERMEDIARIO 9.1(a)

Ácido (2S,4S)-1-[(ter-Butoxi)carbonil]-4-({5-etnil-3-[(9S)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]piridin-2-il}oxi)pirrolidina-2-carboxílico



Int. 2.7.I

Int. 9.1 (a)

Int. 9.1 (b)

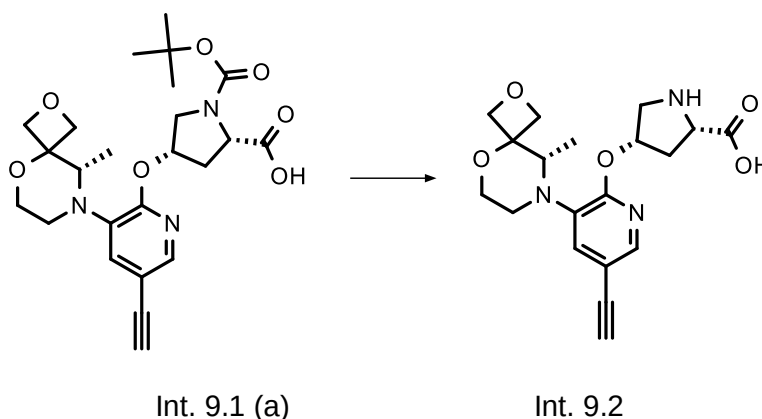
A una mezcla de ácido (2S,4S)-1-[(ter-butoxi)carbonil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (800 mg, 3,30 mmol) y 9-metil-8-(2-nitro-5-[2-[tris(propan-2-il)silil]etnil]piridin-3-il)-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonano (INTERMEDIARIO 2.7.I, 1,55 g, 3,30 mmol) en 31,0 ml de NMP se le agregó NaH (660 mg, 16,5 mmol). La mezcla de

reacción se agitó durante 1 h 20 min a RT. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se acidificó con HCl 1 N, se filtró y se extrajo con EtOAc tres veces. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se disolvió en 10 ml de THF, se agregaron 2 ml de solución de TBAF (1,0 M en THF) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con solución sat. de NH₄Cl dos veces. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC (Xbridge, ACN/H₂O/TFA).

ESI-MS:	474 [M+H] ⁺
R _t (HPLC):	0,63 min (método A) – diastereómero (a)
	0,66 min (método A) – diastereómero (b)

INTERMEDIARIO 9.2

Ácido (2S,4S)-4-({5-Etinil-3-[(9S)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]piridin-2-il}oxi)pirrolidina-2-carboxílico

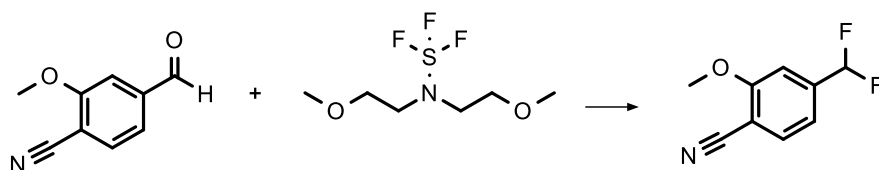


A ácido (2S,4S)-1-[(*ter*-butoxi)carbonil]-4-({5-etinil-3-[(9S)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]piridin-2-il}oxi)pirrolidina-2-carboxílico (INTERMEDIARIO 9.1 (a), 40 mg, 0,080 mmol) en 3,00 ml de ACN se le agregó TosOH (35 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 48 h. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

ESI-MS:	374 [M+H] ⁺
R _t (HPLC):	0,36 min (método A)

INTERMEDIARIO 10.1

4-(Difluorometil)-2-metoxibenzonitrilo



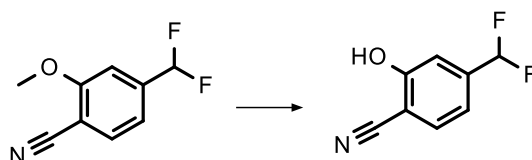
Int. 10.1

A 4-formil-2-metoxibenzonitrilo (806 mg, 5,00 mmol) en 3,00 ml de DCM se le agregó lentamente trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (solución al 50 % en tolueno, 3,13 ml, 8,50 mmol) y etanol (1,00 mmol, 57,6 μ l). La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. De nuevo, se agregó trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (920 μ l, 2,5 mmol) seguido de etanol (20,0 μ l, 0,5 mmol). Después de agitar esta mezcla a RT durante 1 h, se vertió sobre una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se agitó durante 5 min. Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron. El producto crudo se utilizó como tal en la siguiente etapa.

R_t (HPLC): 0,49 min (método A)

INTERMEDIARIO 10.2

4-(Difluorometil)-2-hidroxibenzonitrilo



Int. 10.1

Int. 10.2

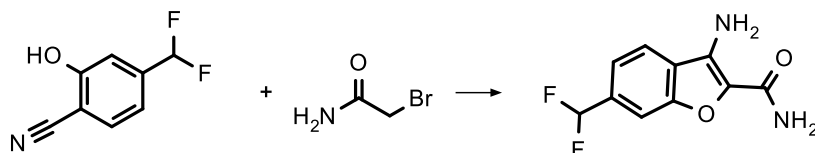
Se enfrió hasta 0 °C una mezcla de 2-(dietilamino)etanotiol (300 mg, 1,77 mmol) en 3,00 ml de DMF y se agregó ter-butóxido de sodio (340 mg, 3,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min. Luego, se retiró el baño de enfriamiento y se permitió que la mezcla alcanzara RT. Se agregó a RT una solución de 4-(difluorometil)-2-metoxibenzonitrilo (INTERMEDIARIO 10.1, 50,0 mg, 0,270 mmol) en 2,00 ml de DMF y la mezcla resultante se calentó con agitación hasta 160 °C durante 1,5 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se acidificó con HCl acuoso 1N. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante RP-HPLC (Xbridge, ACN/ H_2O /TFA).

ESI-MS: 170 $[\text{M}+\text{H}]^+$

R_t (HPLC): 0,41 min (método A)

INTERMEDIARIO 10.3.I

3-Amino-6-(difluorometil)-1-benzofuran-2-carboxamida



Int. 10.2

Int. 10.3.1

A 4-(difluorometil)-2-hidroxibenzonitrilo (120 mg, 0,71 mmol) en 5,00 ml etanol se le agregó K₂CO₃ (INTERMEDIARIO 10.2, 150 mg, 1,09 mmol) y 2-bromoacetamida (119 mg, 0,87 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Se permitió que la mezcla de reacción alcance RT y se agregó KOH (95,1 mg, 1,44 mmol). Luego, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar hasta RT, la mezcla de reacción se diluyó con agua. El etanol se evaporó al vacío, el precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó.

ESI-MS: 227 [M+H]⁺

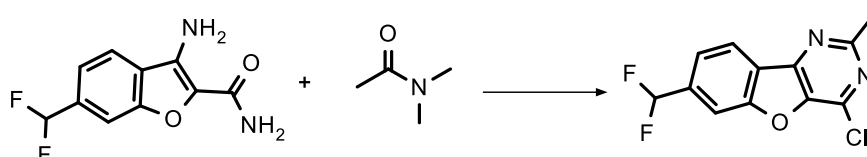
R_t (HPLC): 0,39 min (método A)

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general (INTERMEDIARIO 10.3.I) descrito anteriormente:

Int.	Material de inicio (carbonitrilo)	Estructura	ESI-MS	R _t (HPLC) [min] (método)	Condiciones de reacción
10.3.II			211/213 [M+H] ⁺	0,42 (A)	solvente: EtOH reflujo: 2 h, 16 h
10.3.III			195 [M+H] ⁺	0,51 (E)	solvente: EtOH, reflujo: 2 h, 2 h

INTERMEDIARIO 10.4.I

6-Cloro-11-(difluorometil)-4-metil-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno



Int. 10.3.I

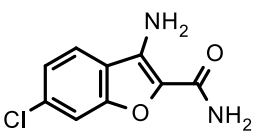
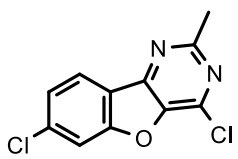
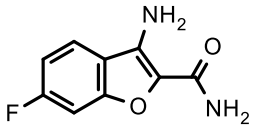
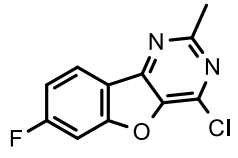
Int. 10.4.I

En una atmósfera de argón a 0 °C, se agitó durante 30 min una mezcla de oxiclورو de fósforo (92,0 µl, 1,01 mmol) y DMA (39,0 µl, 0,40 mmol). Esta mezcla se diluyó con 0,5 ml oxiclورو de fósforo y luego se agregó por goteo a 3-amino-6-(difluorometil)-1-benzofuran-2-carboxamida (INTERMEDIARIO 10.3.I, 76,0 mg, 0,34 mmol). Tras completar la adición, la mezcla se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 3 h. De nuevo, se agregó oxiclورو de fósforo (184 µl, 2,02 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se diluyó con agua helada y se neutralizó con solución acuosa de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con DCM, la fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó.

ESI-MS: 269 [M+H]⁺

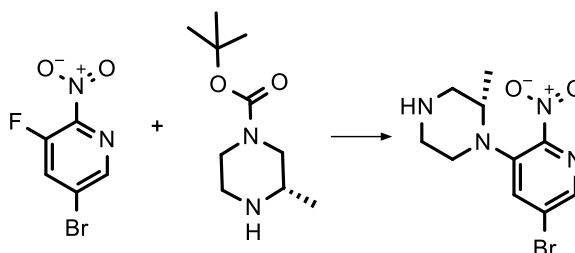
R_t (HPLC): 0,62 min (método A)

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general (INTERMEDIARIO 10.4.I) descrito anteriormente:

Int.	Material de inicio (carboxamida)	Estructura	ESI-MS	R _t (HPLC) [min] (método)
10.4.II			253/255 [M+H] ⁺	0,67 (A)
10.4.II I			237/239 [M+H] ⁺	0,60 (A)

INTERMEDIARIO 11.1

(2S)-1-(5-Bromo-2-nitropiridin-3-il)-2-metilpiperazina



Int. 11.1

A 5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina (200 mg, 0,91 mmol) en 4,00 ml de ACN se le

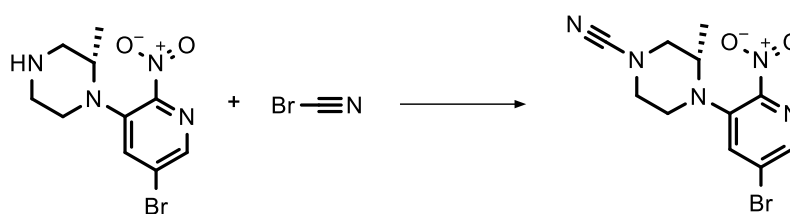
agregó *ter*-butil (3*S*)-3-metilpiperazina-1-carboxilato (272 mg, 1,36 mmol) y TEA (635 μ l, 4,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2,75 h. La mezcla de reacción se inactivó con EtOAc y se extrajo con solución semisaturada de NH_4Cl , solución semisaturada de NaHCO_3 y solución saturada de NaCl . La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se diluyó en HCl 4N en dioxano, se agitó a RT durante 45 min y se concentró para obtener el compuesto del título como sal.

ESI-MS: 301/303 $[\text{M}+\text{H}]^+$

R_t (HPLC): 0,70 min (método C)

INTERMEDIARIO 11.2

(3*S*)-4-(5-Bromo-2-nitropiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carbonitrilo



Int. 11.1

Int. 11.2

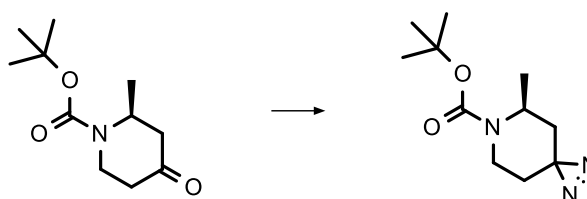
A clorhidrato de (2*S*)-1-(5-bromo-2-nitropiridin-3-il)-2-metilpiperazina (INTERMEDIARIO 11.1, 80,0 mg, 0,24 mmol) en 2,00 ml de DCM se le agregó DIPEA (103 μ l, 0,592 mmol) y bromuro de cianógeno (3 mol/l en DCM, 86,9 μ l, 0,261 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. De nuevo, se agregó a bromuro de cianógeno (3 mol/l en DCM, 86,9 μ l, 0,261 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación a RT durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa semisaturada de NaHCO_3 . Se separaron las fases y se extrajeron con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un separador de fases ISOLUTE® y se evaporaron.

ESI-MS: 326/328 $[\text{M}+\text{H}]^+$

R_t (HPLC): 0,83 min (método C)

INTERMEDIARIO 12.1

ter-Butil (5*S*)-5-metil-1,2,6-triazaspiro[2.5]oct-1-eno-6-carboxilato



Int. 12.1

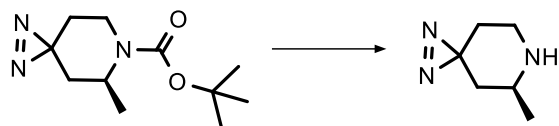
A 0 °C, 6,70 ml de amoníaco (7N en metanol) se le agregó a ter-butil (2S)-2-metil-4-oxopiperidine-1-carboxilato (1,00 g, 4,69 mmol). Se agitó la mezcla de reacción y se dejó que alcance RT durante la noche. La mezcla luego se enfrió hasta -20 °C y se agregó ácido hidroxilamina-O-sulfónico (1,33 g, 11,7 mmol) en porciones. Se permitió que la mezcla de reacción alcance RT y se agitó durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío. El concentrado se absorbió en EtOAc/TEA (20 ml-72 ml) y se extrajo con 10 % de Na₂CO₃ ac. (15 ml). La fase orgánica se extrajo con agua y se secó sobre un separador de fases ISOLUTE®.

La capa orgánica se diluyó con 10 ml de metanol y posteriormente se enfrió hasta -10 °C. Se agregó Yodo (1,31 g, 5,16 mmol) y se permitió que la mezcla de reacción alcance RT. La mezcla de reacción se inactivó con solución de sulfito de sodio al 5 % y se extrajo con solución acuosa de NaCl al 10 %. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto se purificó mediante HPLC (Sunfire, ACN/H₂O/TFA)

ESI-MS: 248 [M+Na]⁺
 R_t (HPLC): 1,09 min (método C)

INTERMEDIARIO 12.2

(5S)-5-Metil-1,2,6-triazaspiro[2.5]oct-1-eno



Int. 12.1

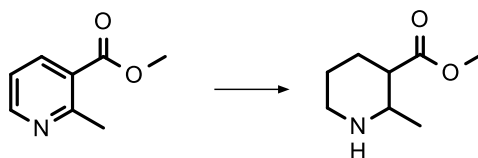
Int. 12.2

A ter-butil (5S)-5-metil-1,2,6-triazaspiro[2.5]oct-1-eno-6-carboxilato (INTERMEDIARIO 12.1, 440 mg, 1,95 mmol) en 5,00 ml de DCM se le agregó TFA (0,50 ml, 3,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 6 h, luego se concentró y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

ESI-MS: 126 [M+H]⁺
 R_t (HPLC): 0,11 min (método C)

INTERMEDIARIO 13.1

Acetato de metil 2-metilpiperidina-3-carboxilato



Int. 13.1

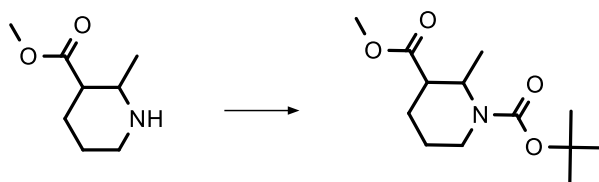
A metil 2-metilpiridina-3-carboxilato (10,0 g, 66,2 mmol) en 80,0 ml de ácido acético se le agregó $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (1,00 g) y la mezcla se hidrogenó en 3 bar a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

ESI-MS: 158 $[\text{M}+\text{H}]^+$

R_t (HPLC): 0,27 min (método N)

INTERMEDIARIO 13.2

1-ter-Butil 3-metil 2-metilpiperidina-1,3-dicarboxilato



Int 13.1

Int. 13.2

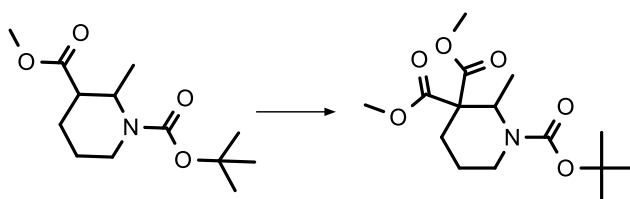
A metil 2-metilpiperidina-3-carboxilato (INTERMEDIARIO 13.1, 15,0 g, 60,4 mmol) en 90,0 ml de THF se le agregó TEA (8,49 ml, 60,4 mmol) y dicarbonato de di-ter-butilo (13,2 g, 60,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con solución semisaturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; CH/EtOAc = 99/1 a 1/99).

ESI-MS: 258 $[\text{M}+\text{H}]^+$

R_t (HPLC): 0,65 min (método F)

INTERMEDIARIO 13.3

1-ter-Butil 3,3-dimetil 2-metilpiperidina-1,3,3-tricarboxilato



Int. 13.2

Int. 13.3

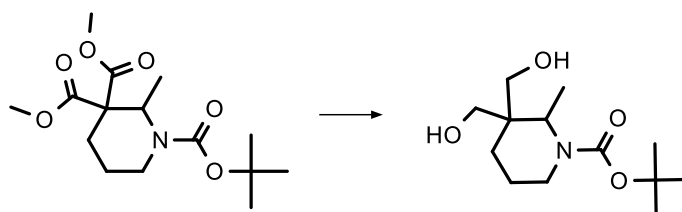
Una solución de 1-*ter*-butil 3-metil 2-metilpiperidina-1,3-dicarboxilato (INTERMEDIARIO 13.2, 5,00 g, 18,5 mmol) en 20,0 ml de THF se agregó a -78 °C en argón a una solución de diisopropilamida de litio (2 mol/l, 11,1 ml, 22,2 mmol) en 32,5 ml de THF. Se dejó que la mezcla de reacción alcance -20 °C y se agitó durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C y se agregó por goteo una solución de cloroformiato de metilo (2,25 ml, 27,7 mmol) en 10,0 ml de THF a la mezcla de reacción. Durante la adición, la temperatura se mantuvo por debajo de -65 °C. Después de completar la adición, se permitió que la mezcla de reacción alcance RT y se agitó a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución semisaturada de NH₄Cl y se agitó durante 10 min a RT. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; CH/EtOAc = 95/5 a 60/40).

ESI-MS: 316 [M+H]⁺

R_f (TLC): 0,29 (CH/EtOAc = 20/80)

INTERMEDIARIO 13.4

ter-Butil 3,3-bis(hidroximetil)-2-metilpiperidina-1-carboxilato



Int. 13.3

Int. 13.4

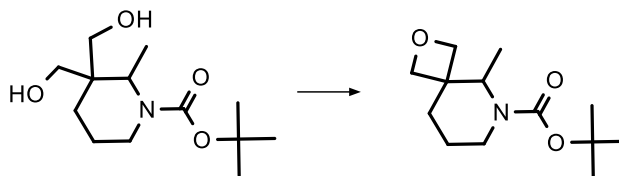
A una solución desgasificada de 1-*ter*-butil 3,3-dimetil 2-metilpiperidina-1,3,3-tricarboxilato (INTERMEDIARIO 13.3, 5-60 g, 16-9 mmol) en 44-8 ml de THF a RT se le agregó por goteo en argón LiAlH₄ (2,3 mol/l en 2-metiltetrahydrofurano, 14,6 ml, 33,7 mmol) y esta mezcla se agitó durante 1,5 h a RT. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se diluyó con 80,0 ml de dietiléter y se trató cuidadosamente con 1,25 ml de agua, luego 1,25 ml de NaOH 4 N y por último con 3,75 ml de agua. Se permitió que la mezcla de reacción alcance RT y se agitó durante 15 min. La mezcla se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; CH/EtOAc = 75/25 a 0/100).

ESI-MS: 260 [M+H]⁺

R_f (TLC): 0,14 (CH/EtOAc = 50/50)

INTERMEDIARIO 13.5

ter-Butil 5-metil-2-oxa-6-azaspiro[3.5]nonano-6-carboxilato



Int. 13.4

Int. 13.5

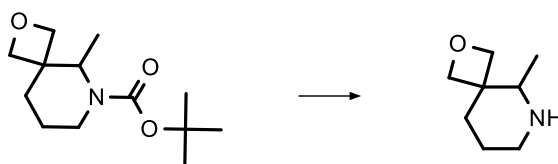
A ter-butil 3,3-bis(hidroximetil)-2-metilpiperidina-1-carboxilato (INTERMEDIARIO 13.4, 259 mg, 1,00 mmol) en 6-00 ml de THF se le agregó trifenilfosfina (525 mg, 2,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a RT. Luego, se agregaron Ziram (483 mg, 1,50 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (413 μ l, 2,00 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con solución ac. de NH₃ al 5 %. La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/EtOAc = 95/5 a 70/30). El residuo se purificó mediante HPLC (Sunfire, ACN/H₂O/TFA).

ESI-MS: 242 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0,80 min (método E)

INTERMEDIARIO 13.6

5-metil-2-oxa-6-azaspiro[3.5]nonano



Int. 13.5

Int. 13.6

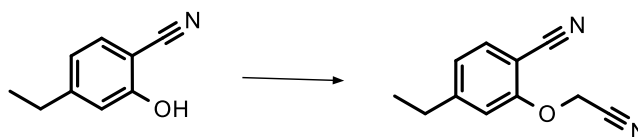
A ter-butil 5-metil-2-oxa-6-azaspiro[3.5]nonano-6-carboxilato (INTERMEDIARIO 13.5, 134 mg, 0,56 mmol) en 2,00 ml de DCM se le agregó TFA (500 μ l, 6,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 30 min, luego se concentró a presión reducida y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

ESI-MS: 142 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0,17 min (método E)

INTERMEDIARIO 14.1

2-(Cianometoxi)-4-etilbenzonitrilo



Int. 14.1

Se agregó bromoacetronitrilo (1,22 ml, 17,5 mmol) a una mezcla de 4-etil-2-hidroxibenzonitrilo (2,34 g, 16,2 mmol) y carbonato de potasio (4,83 g, 35,0 mmol) en 40,0 ml de DMF y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró al vacío y el producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

INTERMEDIARIO 14.2

3-Amino-6-etil-1-benzofuran-2-carbonitrilo



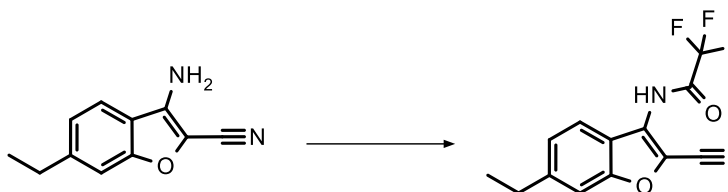
Int 14.1

Int 14.2

A una mezcla de 2-(cianometoxi)-4-etilbenzonitrilo (INTERMEDIARIO 14.1, 1,79 g, 10,0 mmol) en 40,0 ml de THF se le agregó *ter*-butóxido de potasio (108 mg, 0,964 mmol), y la mezcla se agitó a RT durante la noche. El solvente se evaporó al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía en columna y se usó como tal en la siguiente etapa.

INTERMEDIARIO 14.3

N-(2-Ciano-6-etil-1-benzofuran-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida



Int 14.2

Int. 14.3

Una mezcla de 3-amino-6-etil-1-benzofuran-2-carbonitrilo (INTERMEDIARIO 14.2, 1,40 g, 7,51 mmol) en 20 ml de TFAA se agitó a 50 °C durante 3 h. El solvente se evaporó hasta secarse a presión reducida. El residuo se absorbió en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y se concentró al vacío. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

INTERMEDIARIO 14.4

6-Cloro-11-etil-4-(trifluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2,4,6,9,11-hexaeno

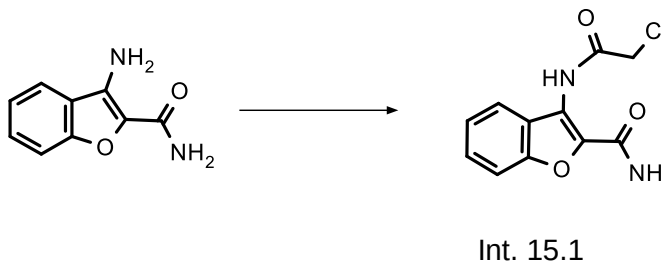


A una mezcla de *N*-(2-ciano-6-etil-1-benzofuran-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (INTERMEDIARIO 14.3, 2,00 g, 7,09 mmol) en 5,0 ml sulfolano se le agregó pentacloruro de fósforo (5,90 g, 28,3 mmol) a 45 °C. La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h, luego se vertió sobre agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; CH/EtOAc = 100/0 a 95/5).

ESI-MS: 301/303 [M+H]⁺
 R_t (HPLC): 0,79 min (método A)

INTERMEDIARIO 15.1

3-(2-Cloroacetamido)-1-benzofuran-2-carboxamida

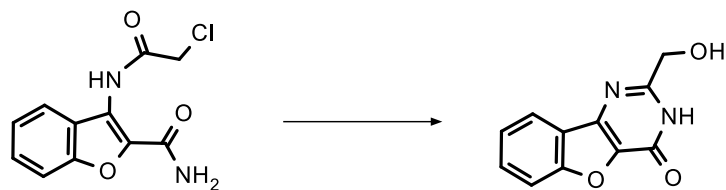


Una mezcla de 3-aminobenzofurane-2-carboxamida (3,52 g, 176 mmol) en cloruro de cloroacetilo (6,00 ml, 75 mmol) se agitó a 60 °C durante 10 min. Se agregó cloruro de cloroacetilo (4,00 ml, 50 mmol) y la agitación continuó durante 20 min a 60 °C. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada, el precipitado se recolectó mediante filtración, se volvió a suspender en agua, se filtró y se lavó con agua. El producto crudo se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional.

ESI-MS: 253 [M+H]⁺
 R_t (HPLC): 0,41 min (método A)

INTERMEDIARIO 15.2

4-(Hidroximetil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,10,12-pentaen-6-ona



Int. 15.1

Int. 15.2

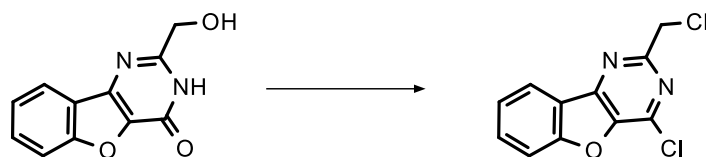
Una mezcla de 3-(2-cloroacetamido)-1-benzofuran-2-carboxamida (INTERMEDIARIO 15.1, 5,80 g, 23,0 mmol) en solución acuosa de NaOH 2M se agitó a 60 °C durante 10 min. Después de enfriar hasta RT, se continuó la agitación durante 10 h, luego el pH se ajustó a 1 mediante la adición de ácido clorhídrico conc. El precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con agua y se secó.

ESI-MS: 217 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0,59 min (método C)

INTERMEDIARIO 15.3

6-Cloro-4-(clorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno



Int. 15.2

Int. 15.3

Oxicloruro de fósforo (30 ml, 328 mmol) se agregó con agitación a 4-(hidroximetil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,10,12-pentaen-6-ona (INTERMEDIARIO 15.2, 5,00 g, 17,3 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se concentró al vacío. Se agregó acetato de etilo a los residuos, y la mezcla se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se filtró en celite, se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (ciclohexano / EtOAc = 88 / 12 → 0 / 100).

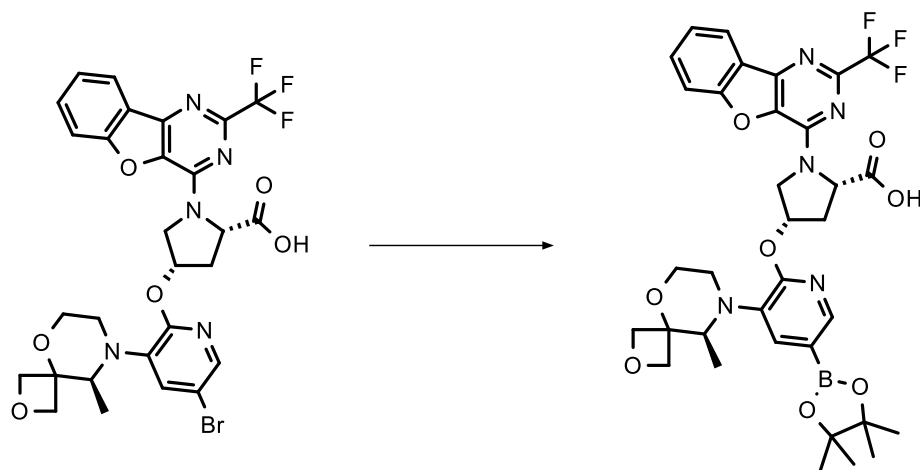
ESI-MS: 253 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 1,07 min (método C)

INTERMEDIARIO 16.1

Ácido (2S,4S)-4-({3-[(9S)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il}oxi)-1-[4-(trifluorometil)-8-oxa-3,5-

diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]-trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-6-il]pirrolidina-2-carboxílico



Ej. 1.10

Int. 16.1

A una mezcla desgasificada de mixture del Ej. 1.10 (1,50 g, 2,26 mmol), bis-(pinacolato)-diboro (630 mg, 2,48 mmol) y acetato de potasio (670 mg, 6,93 mmol) en 30 ml de dioxano en una atmósfera de argón se le agregó Pd(dppf)Cl₂ (165 mg, 0,226 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 3 h, luego se enfrió hasta RT, se vertió sobre agua helada y se extrajo con dietiléter / THF. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (EtOAc / MeOH = 10:1).

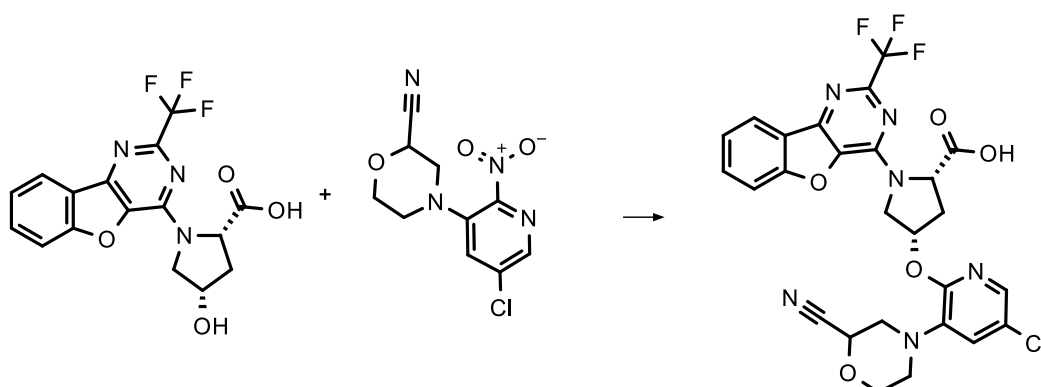
ESI-MS: 712 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 1,05 min (método A)

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS FINALES

EJEMPLO 1.01 (vía general)

Ácido (2S,4S)-4-[[5-Cloro-3-(2-cianomorfolin-4-il)piridin-2-il]oxi]-1-[4-(trifluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2,4,6,9,11-hexaen-6-il]pirrolidina-2-carboxílico



Int. 1.3.I

Int. 2.6.III

Ej. 1.01

A

ácido

(2S,4S)-4-hidroxi-1-[4-(trifluorometil)-8-oxa-3,5-

diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5, 10,12-hexaen-6-il]pirrolidina-2-carboxílico (INTERMEDIARIO 1.3.I, 58,0 mg, 0,15 mmol) en 2,00 ml de DMA se le agregaron 4-(5-cloro-2-nitropiridin-3-il)morfolina-2-carbonitrilo (INTERMEDIARIO 2.6.III, 80,6 mg, 0,30 mmol, 2,0 eq.) y NaH (18,0 mg, 0,45 mmol, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 80 °C. La mezcla de reacción se diluyó con ACN/agua, se acidificó con TFA, se filtró y se purificó mediante HPLC (ACN/H₂O/TFA). El producto se obtuvo como una mezcla de dos diastereoisómeros.

ESI-MS:

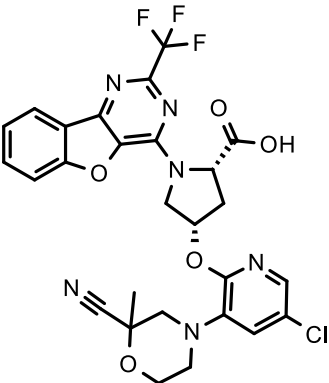
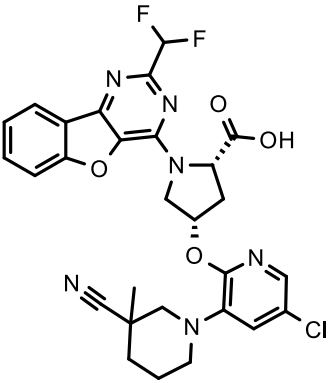
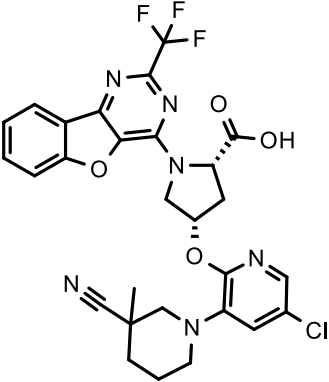
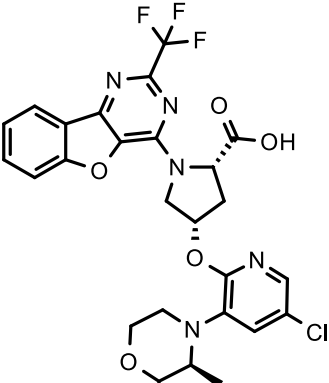
589 [M+H]⁺

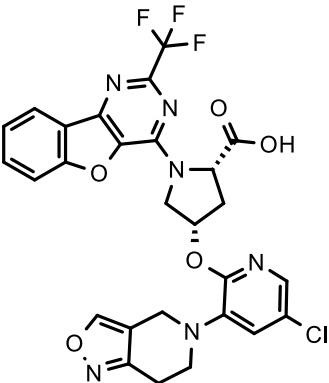
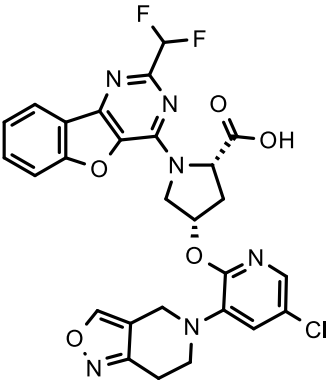
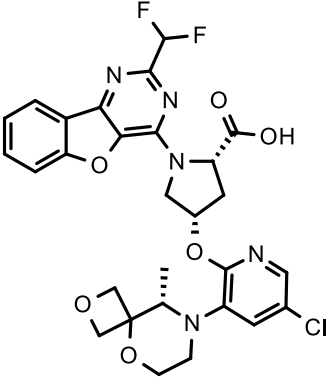
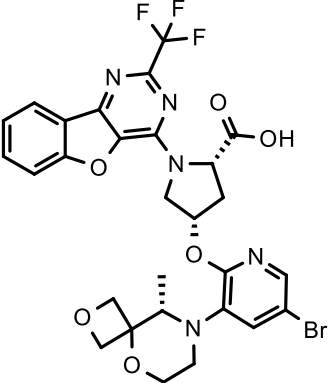
R_t (HPLC):

1,05 min (método H)

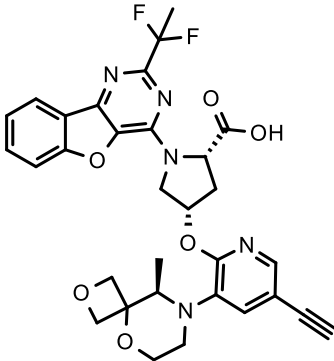
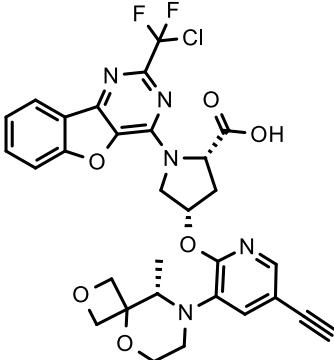
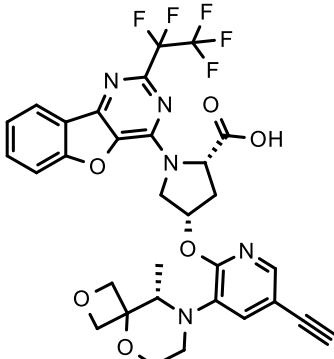
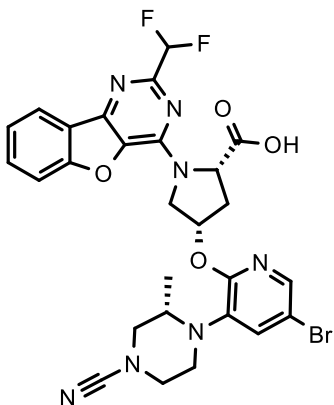
Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el procedimiento general (EJEMPLO 1.01) descrito anteriormente. Donde se indica en la tabla, los compuestos del EJEMPLO se aislaron como mezclas diastereoisómeras (ds-mix) o diastereoisómeros puros (se proporcionan las R_t para ambos diastereoisómeros aislados (EJEMPLO y 2.º diastereoisómero (2.º ds)).

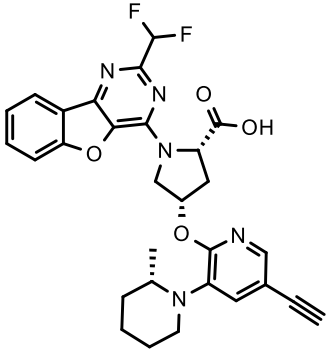
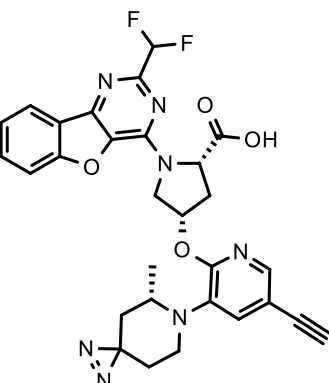
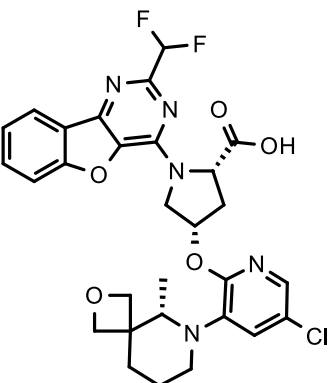
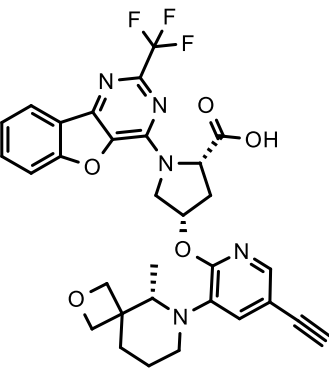
Ej.	Materiales de inicio	Estructura	Condiciones de reacción	ESI-MS	R _t (HPLC) [min] (método)	
					Ejemplo	2.º ds
1.02	Int.1.3.II + Int. 2.6.IV (2,0 eq.)		solvente: DMA, NaH: 2,0 eq., RT, 1 h	585 [M+H] ⁺	0,52 (D) ds-mix	-

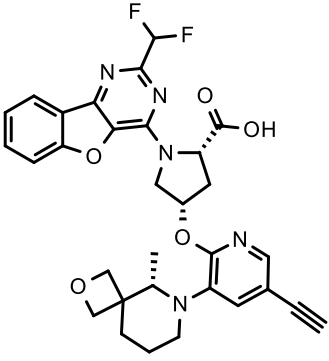
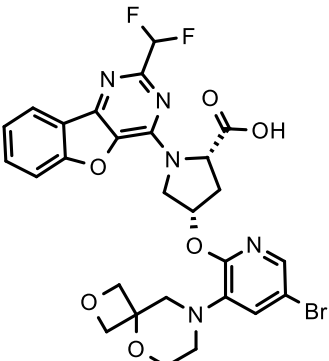
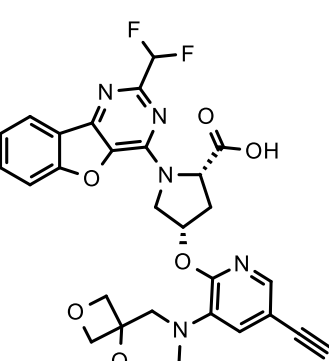
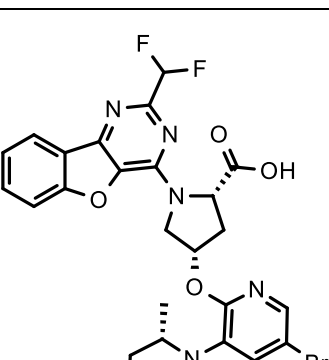
1.03	Int. 1.3.I + Int. 2.6.IV (2,0 eq.)		solvente: DMA, NaH: 2,0 eq., RT, 1 h	603 [M+H] ⁺	0,57 (D) ds-mix	-
1.04	Int. 1.3.II + Int. 2.6.V (2,0 eq.)		solvente: DMA, NaH: 2,0 eq., RT, 1 h	583 [M+H] ⁺	0,63 (D) ds-mix	-
1.05	Int. 1.3.I + Int. 2.6.V (2,0 eq.)		solvente: DMA, NaH: 2,0 eq., RT 1 h	601 [M+H] ⁺	0,67 (D) ds-mix	-
1.06	Int. 1.3.I + Int. 2.6.VI (1,0 eq.)		solvente: DMA, NaH: 3,0 eq., 85 °C, 45 min	592 / 594 [M+H] ⁺	2,72 (L)	2,81 (L)

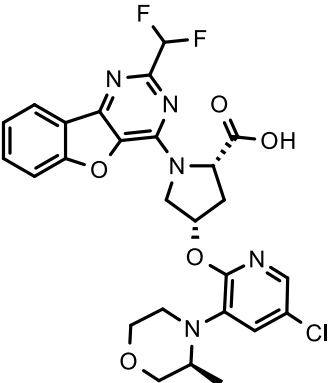
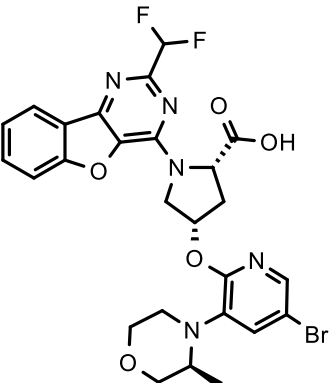
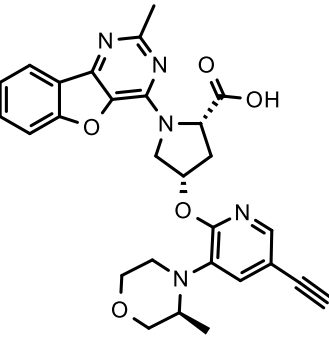
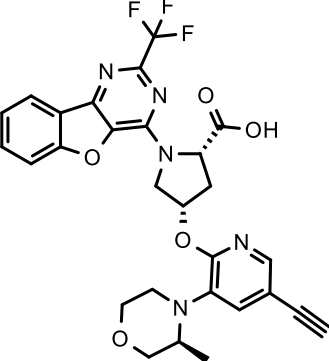
1.07	Int. 1.3.I + Int. 7.1.I (1,3 eq.)		solvente: NMP, NaH: 5,0 eq., RT, 1 h	601 [M+H] ⁺	0,74 (A)	-
1.08	Int. 1.3.II + Int. 7.1.I (1,3 eq.)		solvente: NMP, NaH: 5,0 eq., RT, 1 h	583 [M+H] ⁺	0,69 (A)	-
1.09	Int. 1.3.II + Int. 2.6.II		solvente: NMP, NaH: 5,0 eq., 80 °C, 1 h	602 / 604 [M+H] ⁺	0,70 (A)	0,74 (A)
1.10	Int. 1.3.I + Int. 2.6.I (1,3 eq.)		solvente: DMA, NaH: 3,0 eq., 80 °C 10 min, RT durante la noche	664 / 666 [M+H] ⁺	1,07 (B)	1,13 (B)

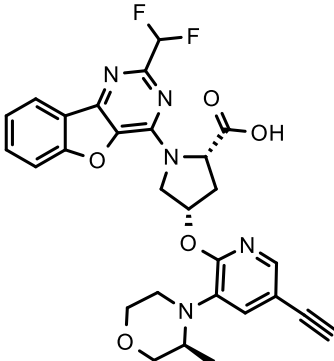
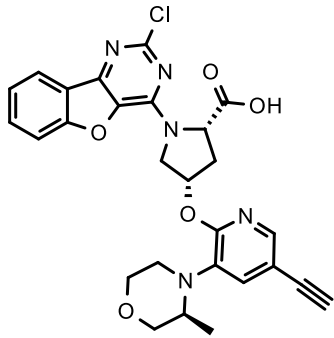
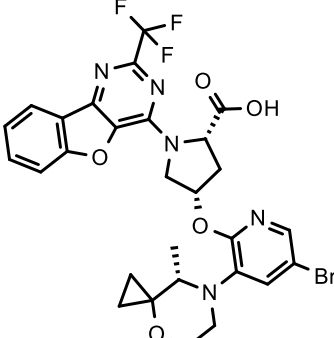
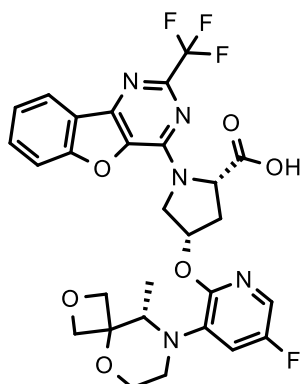
1.11	Int. 1.3.II + Int. 2.7.I (1,0 eq.)		solvente: NMP, NaH: 5,0 eq., RT, 10 min	592 [M+H] ⁺	0,67 (A)	0,71 (A)
1.12	Int. 1.3.I + Int. 2.7.I (1,0 eq.)		solvente: NMP, NaH: 5,0 eq., RT, 15 min	610 [M+H] ⁺	0,74 (A)	0,79 (A)
1.13	Int. 1.3.I + Int. 2.6.II (2,0 eq.)		solvente: NMP, NaH: 5,0 eq., 80 °C, 1 h	620 / 622 [M+H] ⁺	0,75 (A)	0,79 (A)
1.14	Int. 1.3.III + Int. 2.7.I (1,0 eq.)		solvente: NMP, NaH: 5,0 eq., RT, 25 min	606 [M+H] ⁺	0,69 (A)	0,73 (A)-

1.15	Int. 1.3.III + Int. 2.7.I (1,0 eq.)		solvente: NMP, NaH: 5,0 eq., RT, 25 min	606 [M+H] ⁺	0,73 (A)	0,69 (A)
1.16	Int. 1.3.IV + 2.7.I (1,0 eq.)		solvente: NMP, NaH: 5,0 eq., RT, 20 min	626 [M+H] ⁺	1,14 (B)	1,65 (B)
1.17	Int. 1.3.V + Int. 2.7.I (1,0 eq.)		solvente: NMP, NaH: 5,0 eq., RT, 30 min	660 [M+H] ⁺	1,04 (C)	1,09 (C)
1.18	Int. 1.3.II + Int. 11.2 (1,3 eq.)		solvente: DMF, NaH: 3,0 eq., RT, 1,25 h	628 [M+H] ⁺	1,12 (C)	-

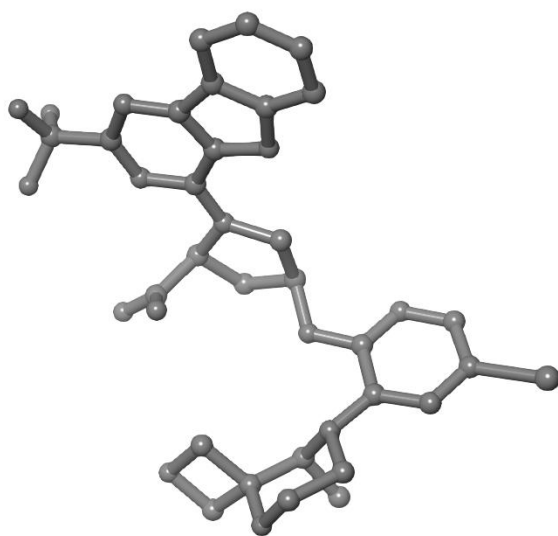
1.19	1.3.II + 2.7.IV (1,5 eq.)		solvente: DMA, NaH: 3,0 eq., RT, 30 min	548 [M+H] ⁺	0,71 (H)	-
1.20	Int. 1.3.II + Int. 2.6.XVI (1,0 eq.)		solvente: DMF, NaH: 3,0 eq., RT, 15 min	574 [M+H] ⁺	1,13 (C)	-
1.21	Int. 1.3.II + Int. 2.6.XVII (2,0 eq.)		solvente: NMP, NaH: 5,0 eq., 80 °C, 1 h	600/ 602 [M+H] ⁺	0,74 (A)	0,80 (A)
1.22	Int. 1.3.I + Int. 2.7.VI (1,0 eq.)		solvente: NMP, NaH: 5,0 eq., 80 °C, 1 h	608 [M+H] ⁺	0,78 (A)	0,85 (A)

1.23	Int. 1.3.II + Int. 2.7.VI (1,0 eq.)		solvente: NMP, NaH: 5,0 eq., 80 °C, 1 h	590 [M+H] ⁺	0,73 (A)	0,80 (A)
1.24	Int. 1.3.II + Int. 2.6.IX (2,0 eq.)		solvente: DMA NaH: 3,0 eq. 80 °C, 10 min	632 [M+H] ⁺	1,03 min (H)	-
1.25	Int. 1.3.II + Int. 2.6.X		solvente: DMA, 80 °C, 10 min	578 [M+H] ⁺	0,96 (H)	-
1.26	Int. 1.3.II + Int. 2.6.XI		solvente: DMA, RT durante la noche	618 [M+H] ⁺	1,028 (C)	-

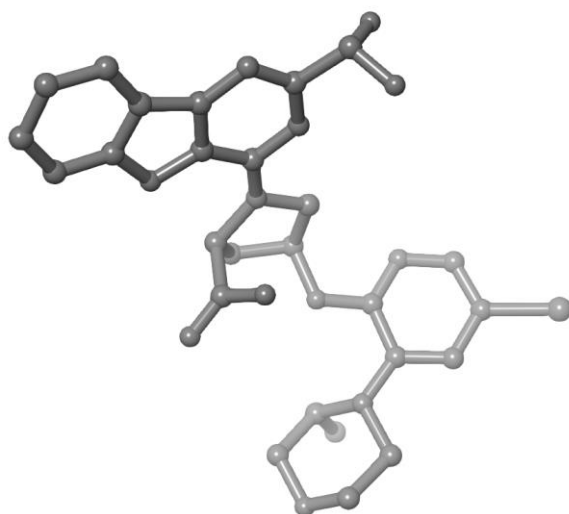
1.27	Int. 1.3.II + Int. 2.6.XII		solvente: DMA, 10 min 80 °C	560 [M+H] ⁺	0,53 (D)	-
1.28	Int. 1.3.II + Int. 2.6.XIII		solvente: DMA, 10 min 80 °C	604 [M+H] ⁺	1,05 (H)	-
1.29	Int. 1.3.VI + Int. 2.6.XIV		solvente: DMF, 30 min RT	514 [M+H] ⁺	0,86 (C)	-
1.30	Int. 1.3.I + Int. 2.6.XIV		solvente: DMF, 30 min RT	568 [M+H] ⁺	1,16 (C)	-

1.31	Int. 1.3.II + Int. 2.6.XIV		solvente: DMA, 45 min RT	550 [M+H] ⁺	1,18 (C)	-
1.32	Int. 1.3.VII + Int. 2.6.XIV		solvente: DMA, 45 min RT	534 [M+H] ⁺	1,11 (C)	-
1.33	Int. 1.3.I + Int. 2.6.XIX (1,1 eq.)		solvente: NMP 1,5 h, RT	648 / 650 [M+H] ⁺	0,79 (A)	
1.34	Int. 1.3.I + Int. 6.1 (1,2 eq.)		solvente: NMP 30 min, RT	604 [M+H] ⁺	0,70 (A)	0,75 (A)

La estereoquímica absoluta del Ejemplo 1.10 se confirmó mediante rayos X de molécula pequeña como se ilustra más adelante:

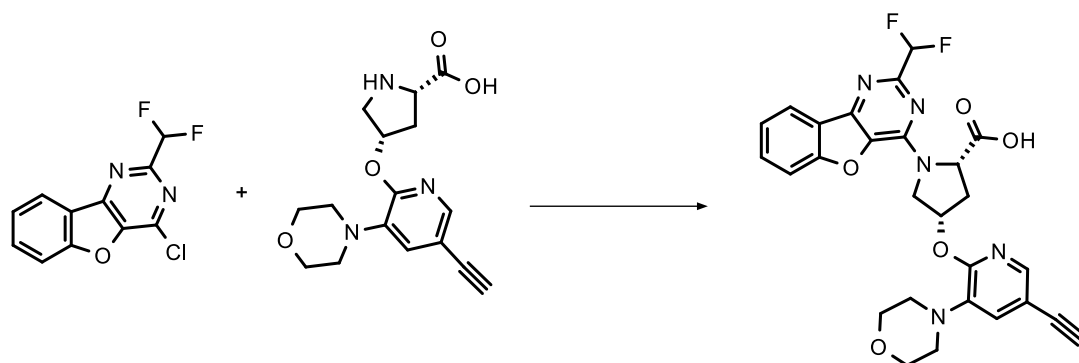


La estereoquímica absoluta del Ejemplo 1.28 se confirmó mediante rayos X de molécula pequeña como se ilustra más adelante:



EJEMPLO 2.01 (vía general)

Ácido (2S,4S)-1-[4-(Difluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2,4,6,9,11-hexaen-6-il]-4-[[5-etinil-3-(morfolin-4-il)piridin-2il]oxi]-pirrolidina-2-carboxílico



Int. 1.2.II

Int. 8.1

Ej. 2.01

A

6-cloro-4-(difluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (INTERMEDIARIO 1.2.II, 30,0 mg, 0,12 mmol) en 1,50 ml de DMSO se le agregaron ácido (2S,4S)-4-[[5-etinil-3-(morfolin-4-il)piridin-2-il]oxi]pirrolidina-2-carboxílico (INTERMEDIARIO 8.1, 55,9 mg, 0,13 mmol) y DIPEA (60,8 µl, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 110 °C. La mezcla de reacción se diluyó con ACN, se acidificó con TFA, se filtró y se purificó mediante HPLC (ACN/H₂O/TFA).

ESI-MS:

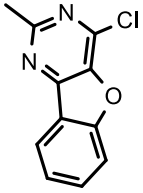
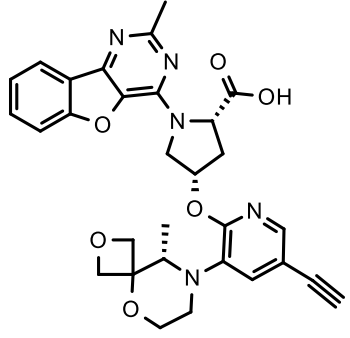
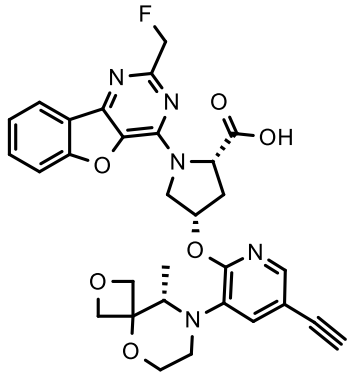
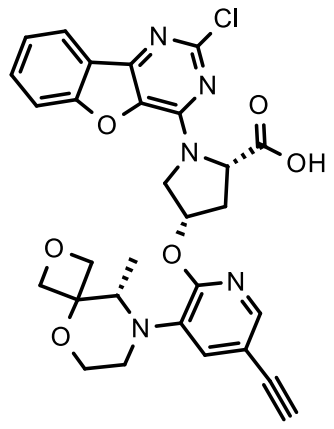
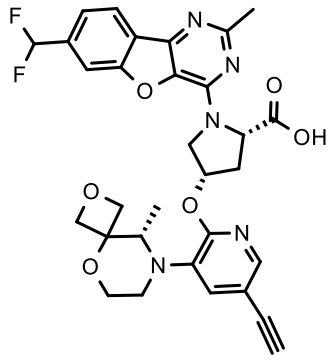
536 [M+H]⁺

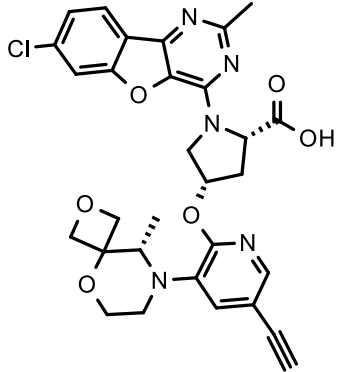
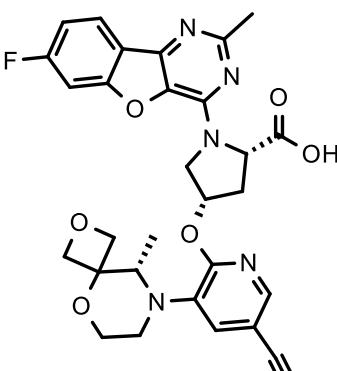
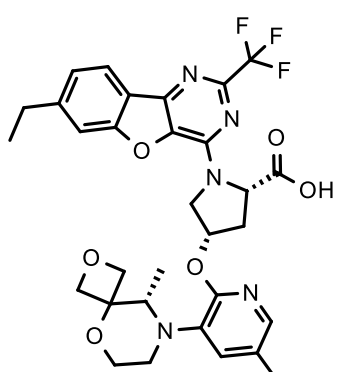
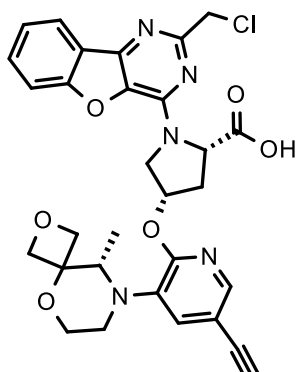
R_t (HPLC):

1,08 min (método C)

Los siguientes EJEMPLOS se prepararon de acuerdo con el procedimiento general (EJEMPLO 2.1) descritos anteriormente:

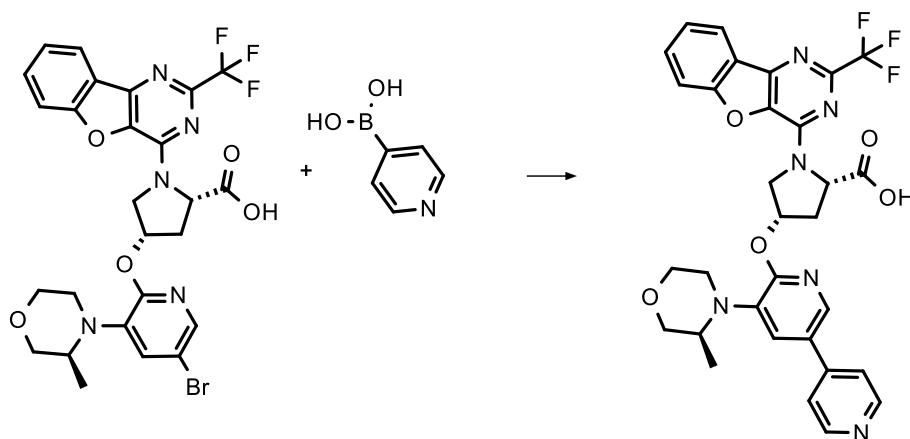
Ej.	Materiales de inicio	Estructura	Condiciones de reacción	ESI-MS	R _t (HPLC) [min] (método)
2.02	Int. 1.2.I + Int. 8.1 (1,1 eq.)		solvente: DMSO, DIPEA: 3,0 eq., 110 °C, 1 h	554 [M+H] ⁺	1,14 (C)

2.03	 + Int. 9.2 (1,0 eq.)		4 eq. Solvente K ₂ CO ₃ : DMF, RT, 1 h, 50 °C, 30 min	556 [M+H] ⁺	0,50 (A)
2.04	1.2.VI + Int. 9.2		4 eq. Solvente K ₂ CO ₃ : DMF, RT, 45 min, 50 °C, 30 min	574 [M+H] ⁺	0,58 (A)
2.05	Int. 1.3.VII + Int. 9.2		4 eq. Solvente K ₂ CO ₃ : DMF, RT, 2 h,	576 [M+H] ⁺	0,66 (A)
2.06	Int. 10.4.I + Int. 9.2		4 eq. Solvente K ₂ CO ₃ : DMF, RT, 2 h, 50 °C, 1 h	606 [M+H] ⁺	0,53 (A)

2.07	Int. 10.4.II + Int. 9.2		4 eq. Solvente K ₂ CO ₃ : DMF, RT, 2 h, 50 °C, 1 h	590 [M+H] ⁺	0,54 (A)
2.08	Int. 10.4.III + Int. 9.2		4 eq. Solvente K ₂ CO ₃ : DMF, RT, 1 h, 50 °C, 1 h	574 [M+H] ⁺	0,51 (A)
2.09	Int. 14.4 + Int. 9.2		4 eq. Solvente K ₂ CO ₃ : DMF, RT, 2 h, 50 °C, 4,5 h	638 [M+H] ⁺	0,78 (A)
2.10	Int. 15,3 + Int. 9.2		2,3 eq. K ₂ CO ₃ , DMF, RT, 6 h	590 / 592 [M+H] ⁺	0,68 (A)

Ejemplo 3.01 (vía general)

Ácido (2S,4S)-4-({5-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-[3,4'-bipiridin]-6-il}oxi)-1-[4-(trifluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-6-il]pirrolidina-2-carboxílico



Int. 3.1.II

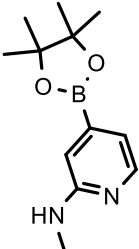
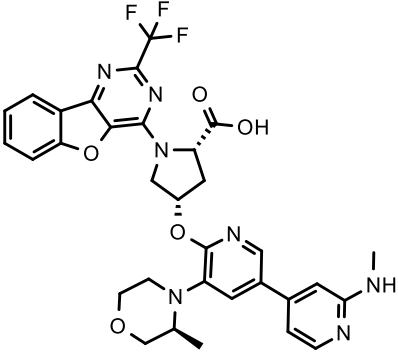
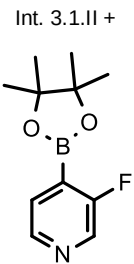
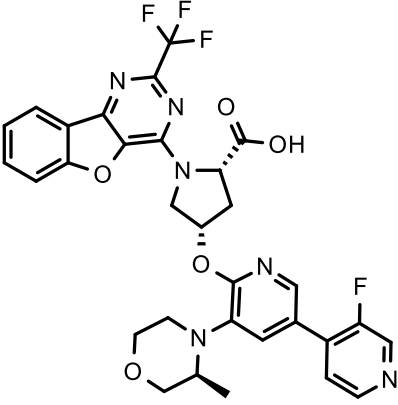
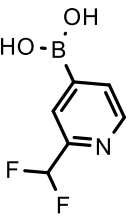
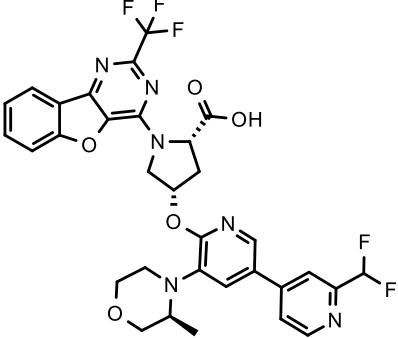
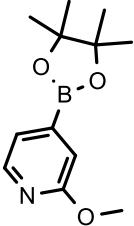
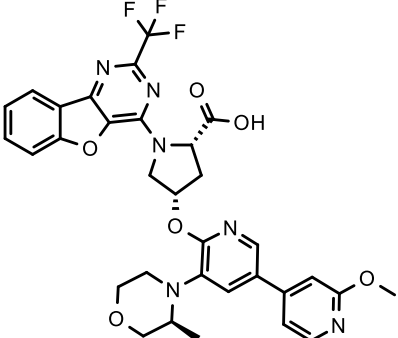
Ej. 3.01

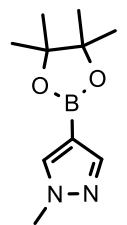
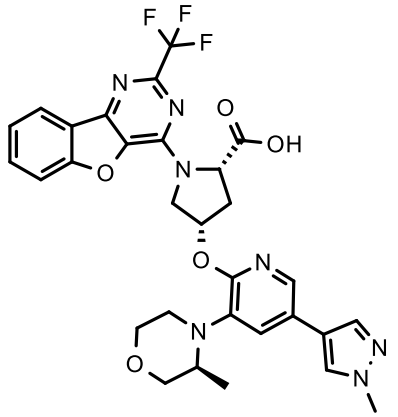
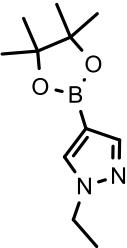
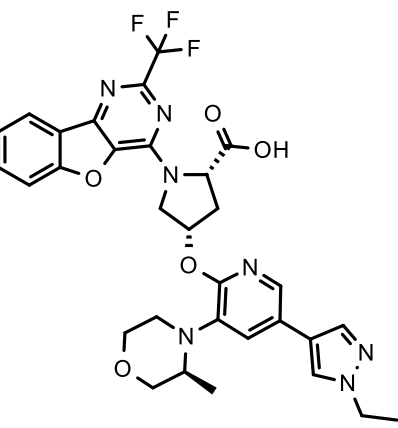
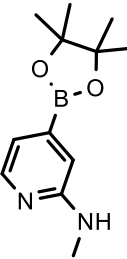
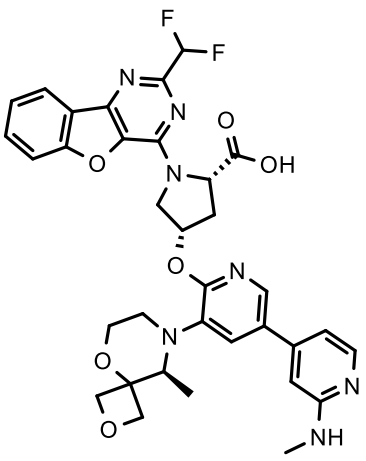
A una mezcla de ácido (2S,4S)-4-({5-bromo-3-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-2-il}oxi)-1-[4-(trifluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-6-il]pirrolidina-2-carboxílico (INTERMEDIARIO 3.1.II, 50,0 mg, 0,08 mmol), ácido (piridin-4-il)borónico (24,7 mg, 0,20 mmol), solución de Na₂CO₃ (2,0 M, 100 µl, 0,20 mmol), Xphos de 3.^a gen. (3,40 mg) y Pd(PPh₃)₄ (4,64 mg) se le agregó en argón 2,00 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 100 °C. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con ACN/metanol y se purificó mediante HPLC (Xbridge, ACN/H₂O/TFA).

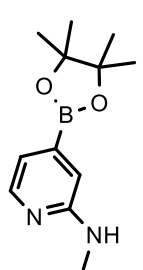
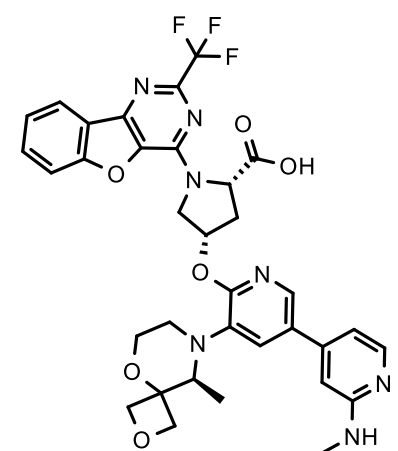
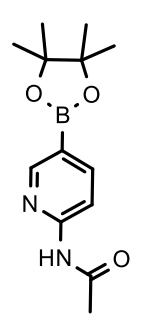
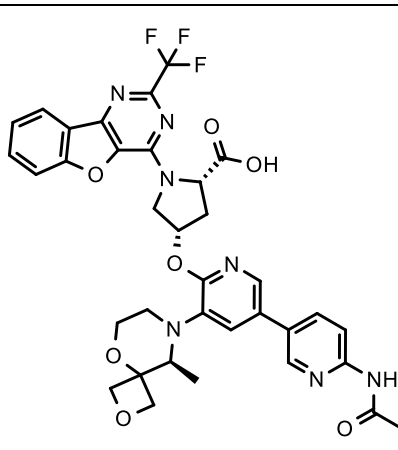
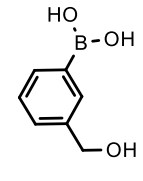
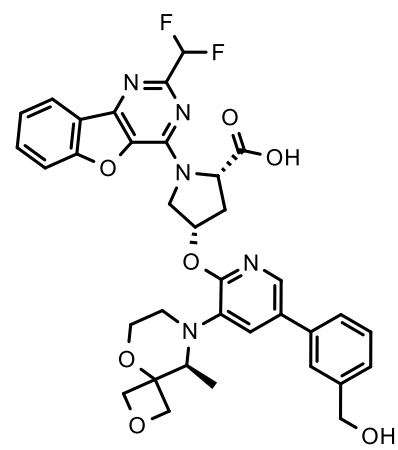
ESI-MS: 621 [M+H]⁺

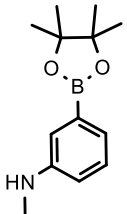
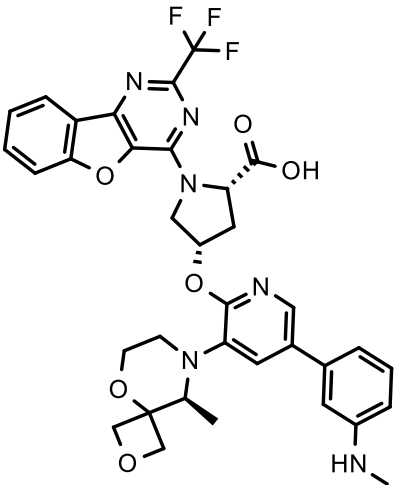
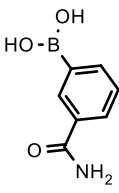
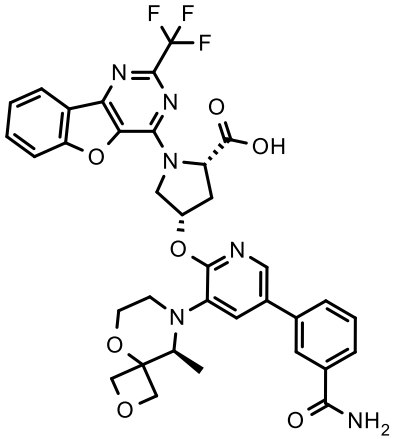
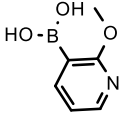
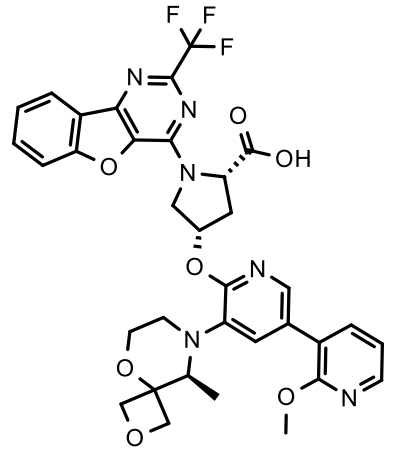
R_t (HPLC): 0,818 min (método B)

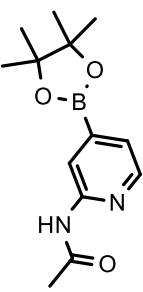
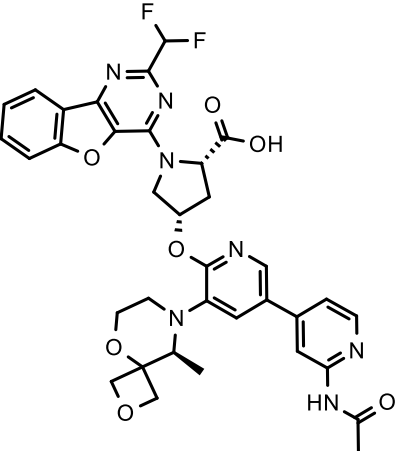
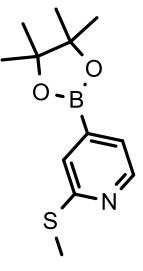
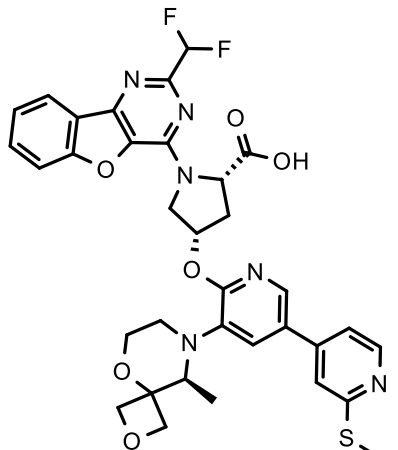
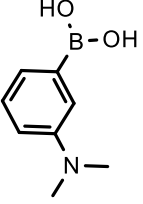
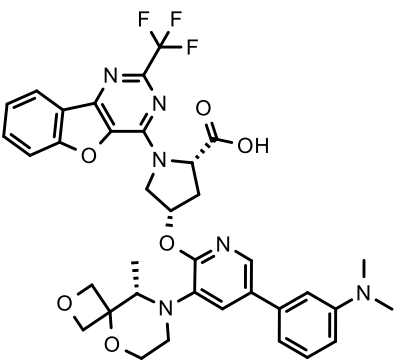
Los siguientes EJEMPLOS se prepararon de acuerdo con el procedimiento general (EJEMPLO 3.01) descritos anteriormente: Los boronatos o ácidos borónicos utilizados están disponibles en el comercio o pueden prepararse con facilidad como se describe en la literatura (ácido borónicos: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials, 1&2, 2.^a Edición, ISBN 9783527325986).

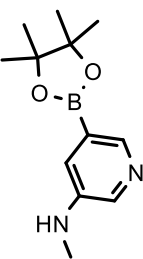
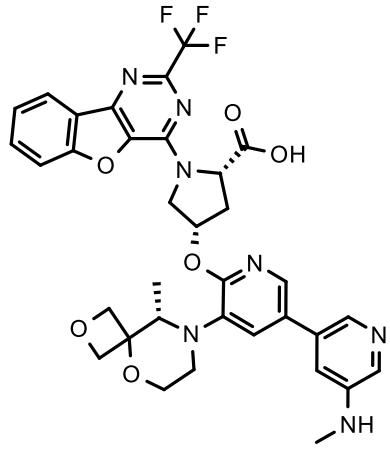
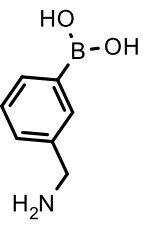
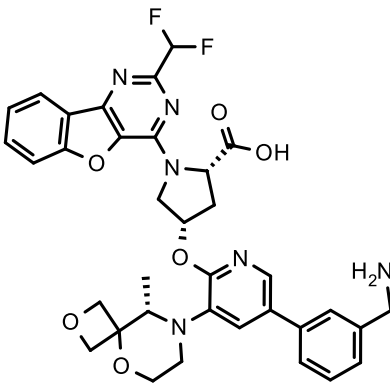
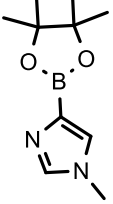
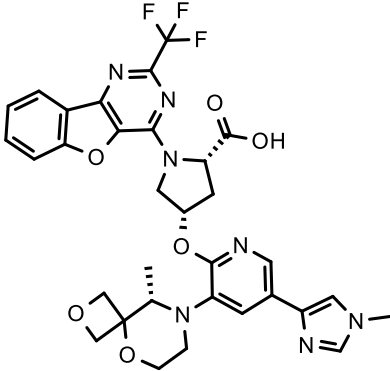
Ej.	Materiales de inicio	Estructura	Condiciones de reacción	ESI-MS	R _t (HPLC) [min] (método)
3.02	Int. 3.1.II + 		solvente: dioxano, 2 h, 100 °C, RT durante la noche	650 [M+H] ⁺	0,81 (B)
3.03	Int. 3.1.II + 		solvente: dioxano, 2 h, 100 °C	639 [M+H] ⁺	0,56 (K)
3.04	Int. 3.1.II + 		solvente: dioxano, 2 h, 100 °C	671 [M+H] ⁺	0,59 (K)
3.05	Int. 3.1.II + 		solvente: dioxano, 2 h, 100 °C	651 [M+H] ⁺	1,11 (B)

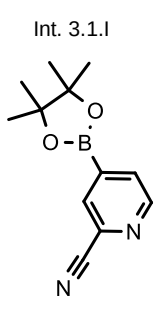
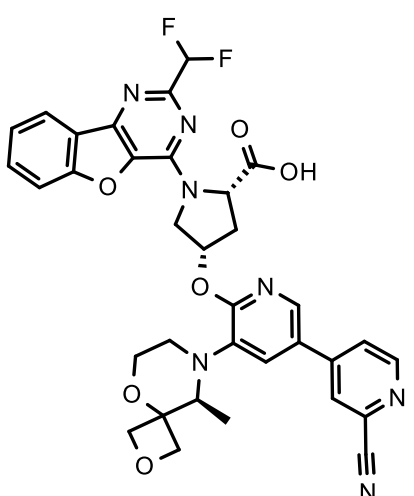
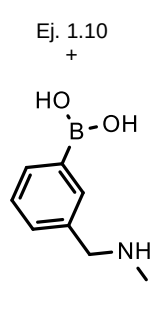
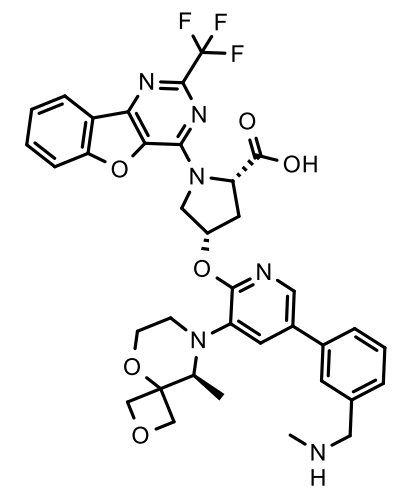
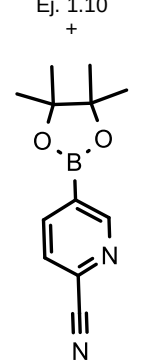
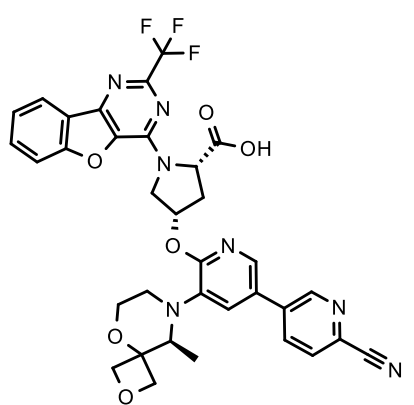
3.06	Int. 3.1.II + 		solvente: dioxano, 2 h, 100 °C, RT durante la noche	624 [M+H]⁺	0,91 (B)
3.07	Int. 3.1.II + 		solvente: dioxano, 2 h, 100 °C, RT durante la noche	638 [M+H]⁺	0,94 (B)
3.08	Int. 3.1.I + 		solvente: dioxano, 1,5h, 100 °C	674 [M+H]⁺	0,76 (I)

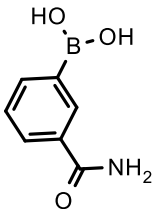
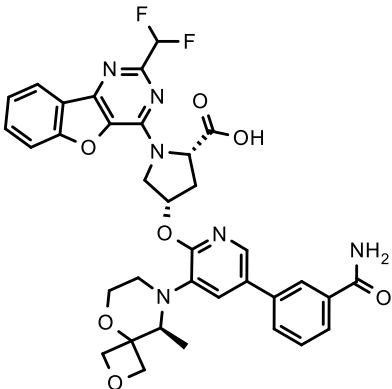
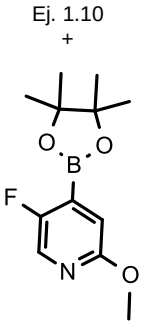
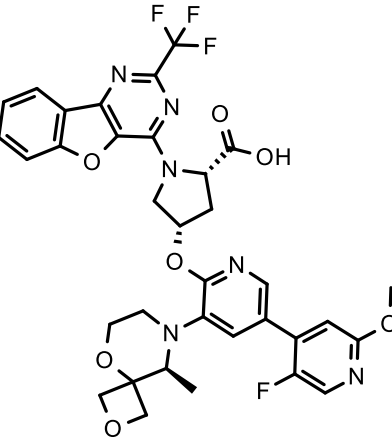
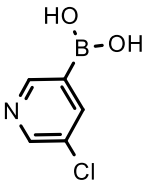
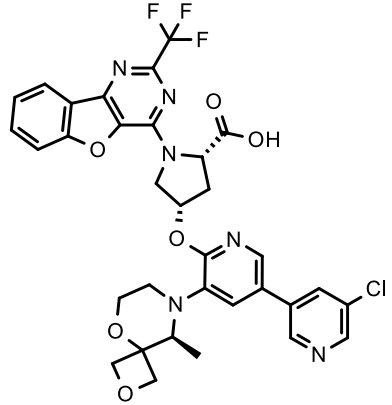
3.09	Ej. 1.10 + 		solvente: dioxano, 100 °C, 1,5 h	692 [M+H]⁺	0,72 (J)
3.10	Ej. 1.10 + 		solvente: dioxano, 100 °C, 1,5 h	720 [M+H]⁺	0,50 (K)
3.11	Ej. 1.10 HO B-OH + 		solvente: dioxano, 100 °C, 4 h	674 [M+H]⁺	0,92 (J)

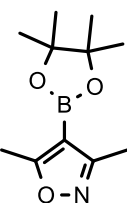
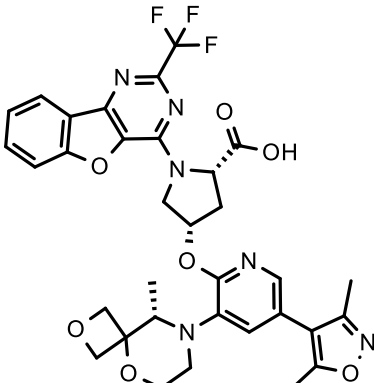
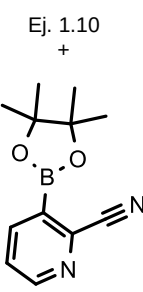
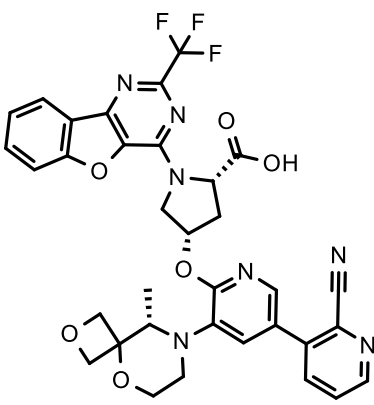
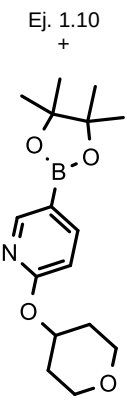
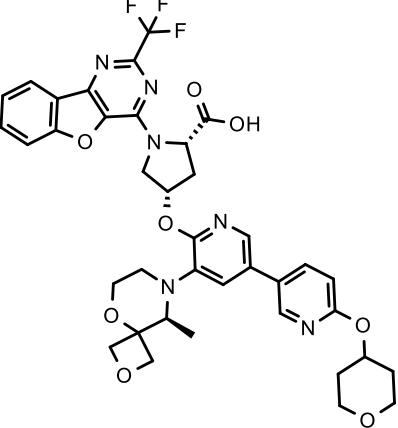
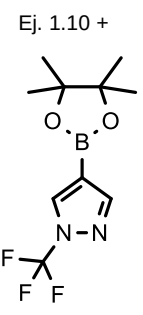
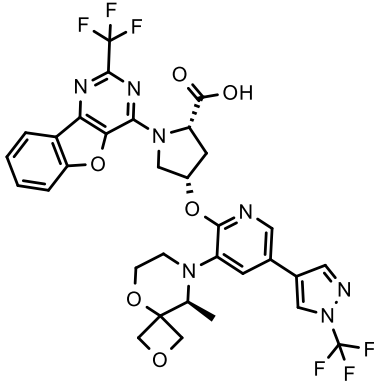
3.12	Ej. 1.10 + 		solvente: dioxano, 100 °C, 2 h	691 [M+H]⁺	0,58 (D)
3.13	Ej. 1.10  +		solvente: dioxano, 100 °C 1 h	705 [M+H]⁺	0,64 (A)
3.14	Ej. 1.10  +		solvente: dioxano, 100 °C, 1,5 h	693 [M+H]⁺	0,57 (K)

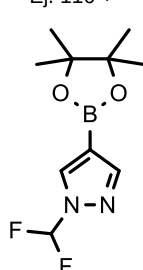
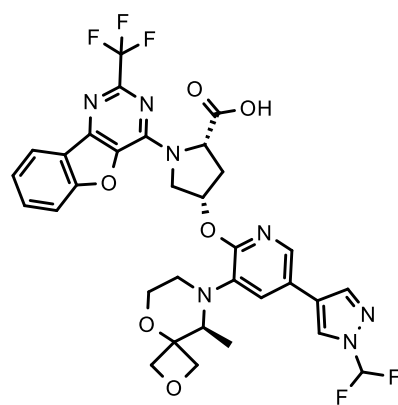
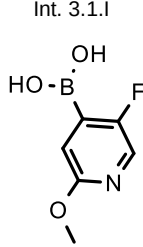
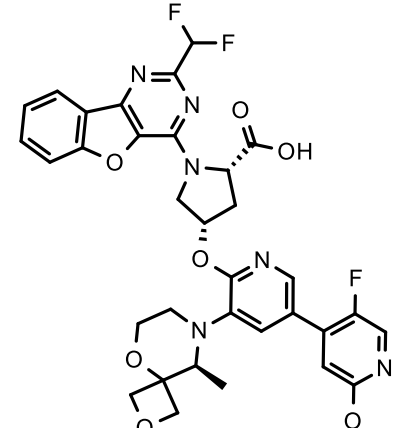
3.15	Int. 3.1.I 		solvente: dioxano, 100 °C, 1,5 h	702 [M+H]⁺	0,69 (H)
3.16	Int. 3.1.I 		solvente: dioxano, 100 °C, 1,5 h	691 [M+H]⁺	0,54 (D)
3.17	Ej. 1.10 + 		solvente: dioxano, 100 °C, 6 h	705 [M+H]⁺	0,83 (H)

3.18	Ej. 1.10 + 		solvente: dioxano, 100 °C, 1,5 h	692 [M+H]⁺	0,73 (H)
3.19	Int. 3.1.I 		solvente: dioxano, 100 °C durante la noche	673 [M+H]⁺	0,68 (H)
3.20	Ej. 1.10 + 		solvente: dioxano, 100 °C, 1,5 h	666 [M+H]⁺	0,69 (H)

3.21	Int. 3.1.I 		solvente: dioxano, 100 °C, 2,5 h, RT durante la noche	670 [M+H]⁺	0,50 (D)
3.22	Ej. 1.10 + 		solvente: dioxano, 100 °C, 3 h	705 [M+H]⁺	0,75 (H)
3.23	Ej. 1.10 + 		solvente: dioxano, 100 °C, 1,5 h	688 [M+H]⁺	1,01 (B)

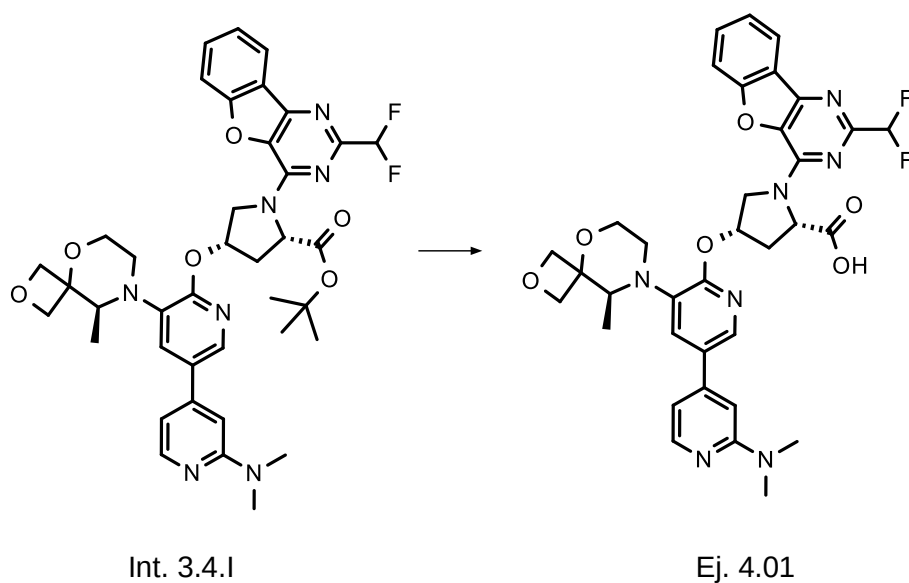
3.24	Int. 3.1.I 		solvente: dioxano, 100 °C, 2,5 h	687 [M+H]⁺	0,85 (J)
3.25	Ej. 1.10 + 		solvente: dioxano, 100 °C 1,5 h, RT durante la noche	711 [M+H]⁺	0,60 (D)
3.26	Ej. 1.10 + 		solvente: dioxano, 100 °C 1,5 h, RT durante la noche	697 [M+H]⁺	1,07 (J)

3.27	Ej. 1.10 + 		solvente: dioxano, 100 °C 1,5 h, RT durante la noche	681 [M+H]⁺	1,04 (J)
3.28	Ej. 1.10 + 		solvente: dioxano, 100 °C 1,5 h, RT durante la noche	688 [M+H]⁺	1,00 (J)
3.29	Ej. 1.10 + 		solvente: dioxano, 100 °C, 1,5 h	763 [M+H]⁺	0,59 (K)
3.30	Ej. 1.10 + 		solvente: dioxano, 100 °C, 2 h	720 [M+H]⁺	0,53 (A)

3.31	Ej. 110 + 		solvente: dioxano, 100 °C, 2 h	702 [M+H]⁺	0,55 (D)
3.32	Int. 3.1.I 		solvente: dioxano, 90 °C, 1 h	693 [M+H]⁺	1,05 (E)

EJEMPLO 4.01 (vía general)

Ácido (2S,4S)-1-[4-(Difluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-6-il]-4-({N,N-dimetil-5-[(9S)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]-[3,4'-bipiridin]-2'-il}oxi)pirrolidina-2-carboxílico

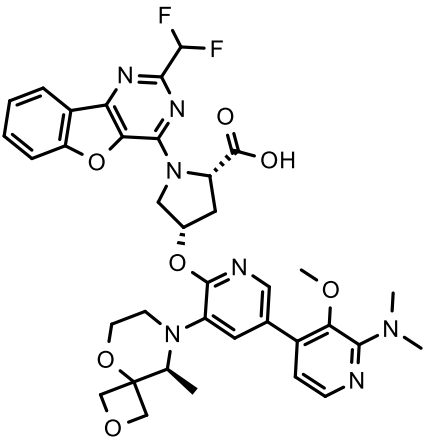
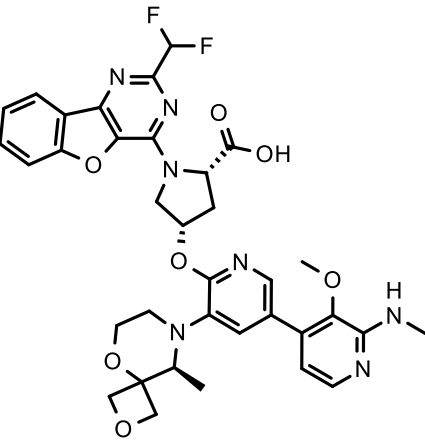


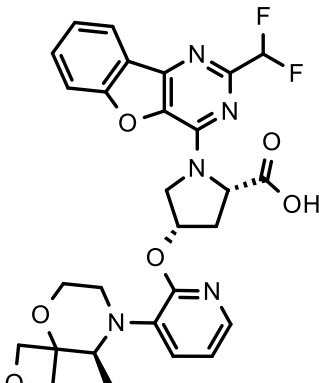
A ter-butil (2S,4S)-1-[4-(difluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-6-il]-4-({N,N-dimetil-5-[(9S)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]-[3,4'-bipiridin]-2'-il}oxi)pirrolidina-2-carboxilato (INTERMEDIARIO 3.4.I, 13 mg, 0,020 mmol) en 2,00 ml de DCM se le agregó ácido trifluoroacético durante un período de 1 día (650 μ l, 8,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a RT y luego se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC (Xbridge, ACN/H₂O/TFA).

ESI-MS: 688 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0,51 min (método A)

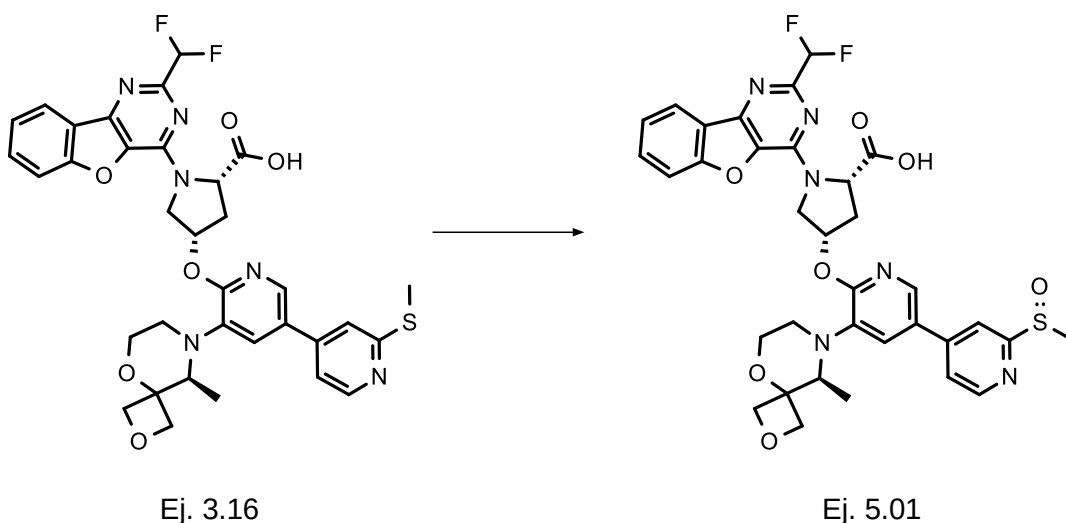
Los siguientes EJEMPLOS se prepararon de acuerdo con el procedimiento general (EJEMPLO 4.1) descritos anteriormente:

Ej.	Material de inicio	Estructura	Condiciones de reacción	ESI-MS	R _t (HPLC) [min] (método)
4.02	Int. 3.4.II		solvente: DCM, RT durante la noche	718 [M+H] ⁺	0,53 (A)
4.03	Int. 3.4.III		solvente: DCM, RT durante la noche	704 [M+H] ⁺	0,51 (A)

4.04	Int. 3.4.IV		solvente: DCM, RT durante la noche	568 [M+H] ⁺	0,63 (A)
------	-------------	---	---	------------------------	-------------

EJEMPLO 5.01

Ácido (2S,4S)-1-[4-(difluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-6-il]-4-({2'-metanesulfinil-5-[(9S)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]-[3,4'-bipiridin]-6-il}oxi)pirrolidina-2-carboxílico



A una solución enfriada de (2S,4S)-1-[4-(difluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-6-il]-4-({5-[(9S)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]-2'-(metilsulfanil)-[3,4'-bipiridin]-6-il}oxi)-pirrolidina-2-ácido carboxílico (EJEMPLO 3.16, 25,0 mg, 0,04 mmol) en 1,00 ml de DCM se le agregó a -15 °C ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (7,30 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 10 min y posteriormente se purificó mediante HPLC (Xbridge, ACN/H₂O/TFA).

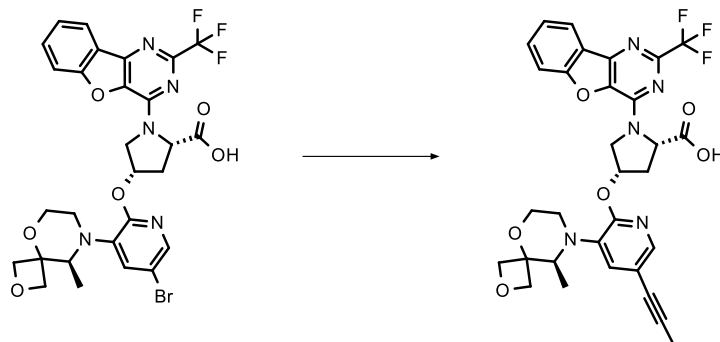
ESI-MS: 707 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0,85 min (método H)

EJEMPLO 6.01

Ácido (2S,4S)-4-({3-[(9S)-9-Metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]-5-(prop-1-in-

1-il)piridin-2-il}-oxi)-1-[4-(trifluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12hexaen-6-il]pirrolidina-2-carboxílico



Ej. 1.10

Ej. 6.01

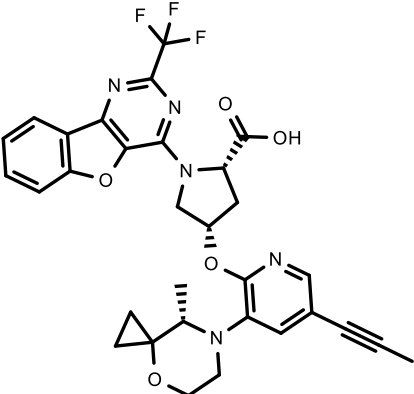
A una solución desgasificada de ácido (2S,4S)-4-({5-bromo-3-[(9S)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]piridin-2-il}oxi)-1-[4-(trifluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-6-il]pirrolidina-2-carboxílico (EJEMPLO 1.10, 150 mg, 0,230 mmol) en 5,00 ml de THF se le agregó yoduro de cobre (I) (4,3 mg, 0,023 mmol) seguido de Pd(dppf)Cl₂ (33 mg, 0,050 mmol)). Después de agitar durante unos minutos, se agregó una solución de metilacetileno 1M en THF (1,35 ml, 1,35 mmol) y la mezcla se calentó hasta 75 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con ACN, se acidificó con ácido acético, se filtró y se purificó mediante HPLC (Xbridge, ACN/H₂O/TFA).

ESI-MS: 624 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 1,08 min (método E)

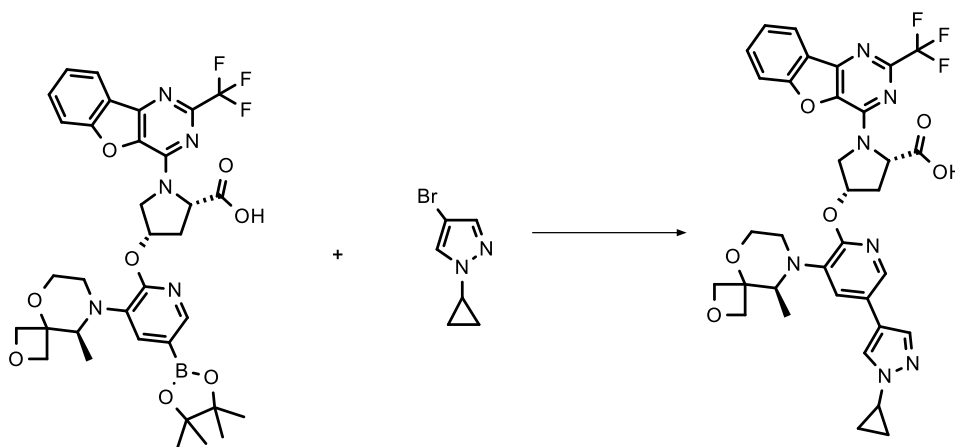
Los siguientes EJEMPLOS se prepararon de acuerdo con el procedimiento general (EJEMPLO 6.01) descritos anteriormente:

Ej.	Material de inicio	Estructura	Condiciones de reacción	ESI-MS	R _t (HPLC) [min] (método)
6.02	Ej. 1.10		como el Ej. 6.01	606 [M+H] ⁺	1,01 (E)

6.03	Ej. 1.33		como el Ej. 6.01	608 [M+H] ⁺	1,13 (P)
------	----------	---	---------------------	------------------------	-------------

EJEMPLO 7.01

Ácido (2S,4S)-4-({3-[(9S)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]-5-(pirimidin-5-il)piridin-2-il}oxi)-1-[4-(trifluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-6-il]pirrolidina-2-carboxílico



Int. 16.1

Ej. 7.01

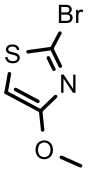
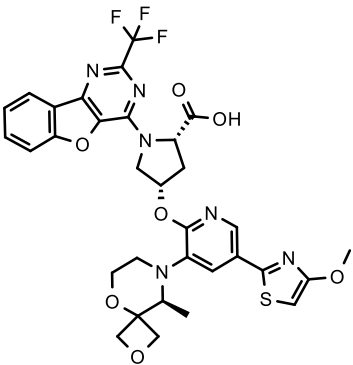
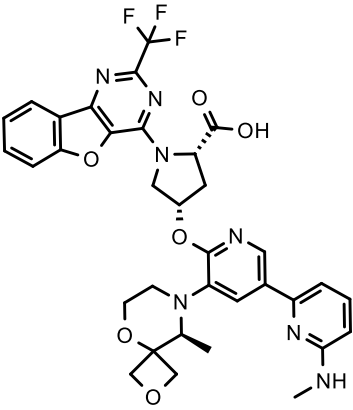
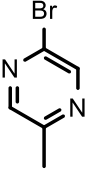
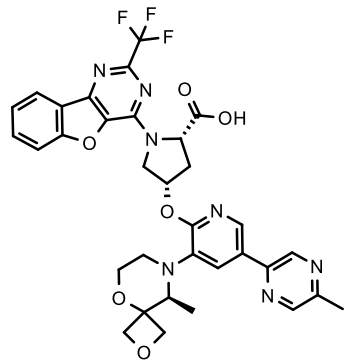
A una mezcla degasificada de ácido (2S,4S)-4-({3-[(9S)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il}oxi)-1-[4-(trifluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-6-il]pirrolidina-2-carboxílico (INTERMEDIARIO 16.1, 220 mg, 0,309 mmol), solución de carbonato de potasio (2,0 mol/l, 0,463 ml, 0,928 mmol) y 4-bromo-1-ciclopropil-1H-pirazol (119 mg, 618 mmol) en 5,00 ml de dioxano se le agregó Xphos de 3.^a gen. (15 mg, 0,018 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 2 h, luego se enfrió hasta RT y se diluyó con acetato de etilo. Se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua. Se separaron las fases, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de amonio y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se evaporaron y se

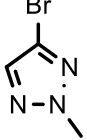
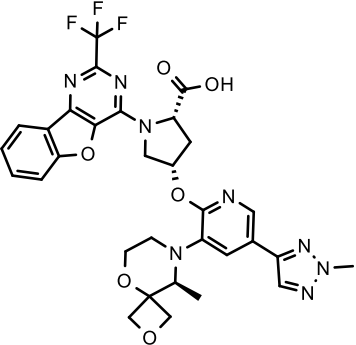
purificaron mediante HPLC (Sunfire, ACN/H₂O/TFA).

ESI-MS: 692 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 1,01 min (E)

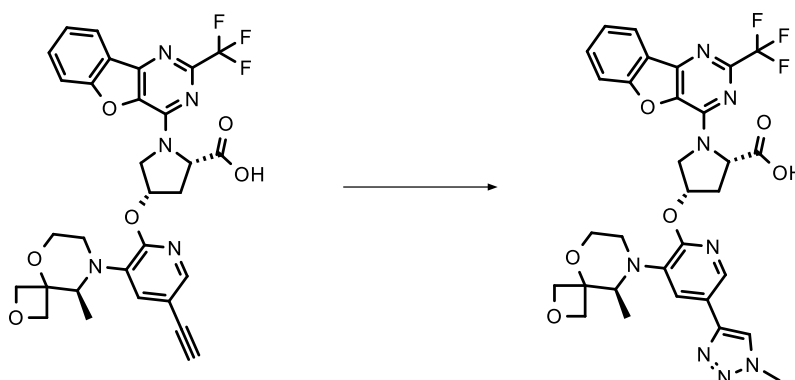
Los siguientes EJEMPLOS se prepararon de acuerdo con el procedimiento general (EJEMPLO 7.01) descritos anteriormente:

Ej.	Material de inicio	Estructura	Condiciones de reacción	ESI-MS	R _t (HPLC) [min] (método)
7.02	Ej. 1.10 + 		Dioxano, K ₂ CO ₃ , 95 °C, 30 min	699 [M+H] ⁺	0,74 (A)
7.03	Ej. 1.10 + 		Dioxano, Cs ₂ CO ₃ , 100 °C, 2 h	692 [M+H] ⁺	0,73 (P)
7.04	Ej. 1.10 + 		Dioxano, Cs ₂ CO ₃ , 100 °C, 2 h	678 [M+H] ⁺	1,02 (P)

7.05	Ej. 1.10 + 		Dioxano, K₂CO₃, 100 °C, 2 h	667 [M+H] ⁺	0,72 (A)
------	---	---	--	------------------------	-------------

EJEMPLO 8.01

Ácido (2S,4S)-4-([5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-[(9S)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]piridin-2-il]oxi)-1-[4-(trifluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-6-il]pirrolidina-2-carboxílico



Ej. 1.12

Ej. 8.01

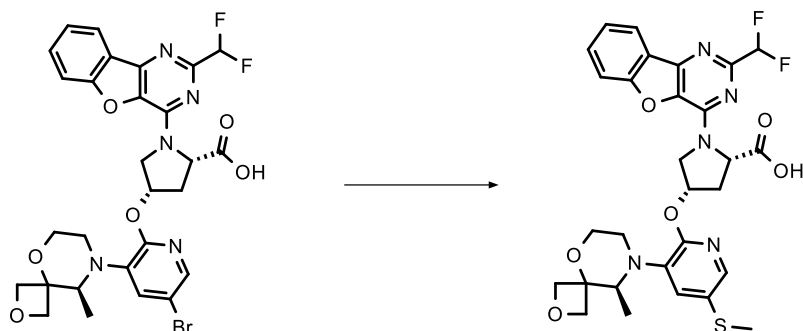
Una mezcla del EJEMPLO 1.12 (75 mg, 0,12 mmol), trimetilsililmetil azida (16 mg, 0,012 mmol), sulfato de cobre (II) (20 mg, 0,12 mmol) y Sal de sodio del ácido L-ascórbico (49 mg, 0,24 mmol) en una mezcla de 1,00 ml de DMSO y 0,10 ml de agua se agitó a RT durante 1 h. Luego, se agregó solución de TBAF 1M (240 µl) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con ACN/H₂O, se acidificó con TFA, se filtró y se purificó mediante HPLC.

ESI-MS: 667 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0,87 min (método P)

EJEMPLO 9.01

Ácido (2S,4S)-1-[4-(difluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-6-il]-4-({3-[(9S)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]-5-(metilsulfanil)piridin-2-il]oxi)pirrolidina-2-carboxílico



Int. 3.1.I (a)

Ej. 9.01

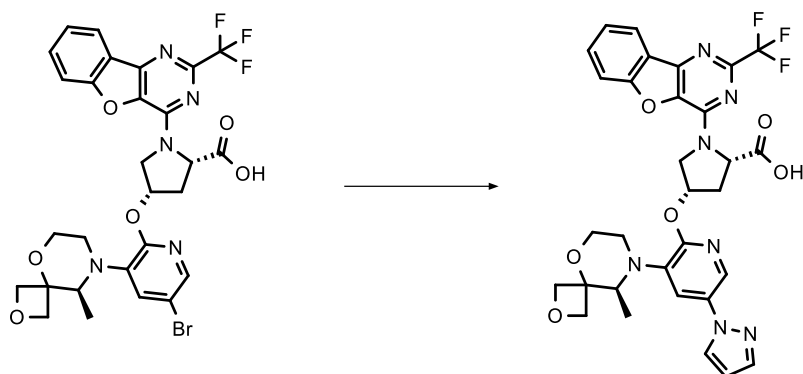
Una mezcla desgasificada de ácido (2S,4S)-4-({5-Bromo-3-[(9S)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]piridin-2-il}oxi)-1-[4-(difluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]-trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-6-il]pirrolidina-2-carboxílico (INTERMEDIARIO 3.1.I (a), 160 mg, 0,25 mmol), XANTPHOS (20 mg, 0,035 mmol), metantolato de sodio (0,25 ml, 0,59 mmol), DIPEA (0,100 ml, 0,58 mmol) y Pd₂(dba)₃ (16 mg, 0,017 mmol) en 8,00 ml de dioxano se calentó a 110 °C durante la noche. Después de enfriar hasta RT, acetato de etilo y agua se agregaron a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se secó, se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC (Sunfire C-18, H₂O/ACN/TFA).

ESI-MS: 614 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 1,01 min (método C)

EJEMPLO 10.01

Ácido (2S,4S)-4-({3-[(9S)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]-5-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-il}oxi)-1-[4-(trifluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]-trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-6-il]pirrolidina-2-carboxílico



Ej. 1.10

Ej. 10.01

A una mezcla desgasificada de ácido (2S,4S)-4-({5-bromo-3-[(9S)-9-metil-2,5-

dioxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]piridin-2-il}oxi)-1-[4-(trifluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]-trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-6-il]pirrolidina-2-carboxílico (Ej. 1.10, 30 mg, 0,045 mmol), LiHMDS (1M en THF, 0,120 ml, 0,120 mmol) y pirazol (5,00 mg, 0,073 mmol) en 1,50 ml de dioxano en una atmósfera de argón se le agregó tBuBrettPhos (5,00 mg, 0,006 mmol), y la mezcla se calentó a 80 °C durante 5 h. Después de enfriar hasta RT, la mezcla se diluyó con metanol, se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC.

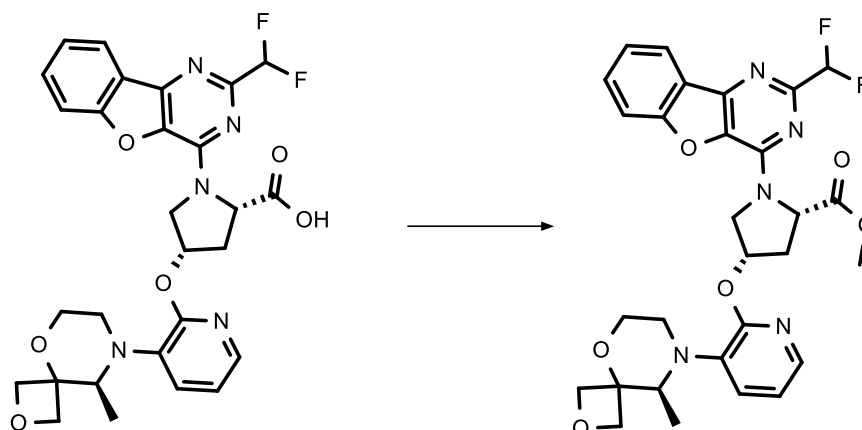
ESI-MS: 652 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 1,01 min (método P)

Preparación de Profármacos:

PROFÁRMACO P01

Metil (2S,4S)-4-({3-[(9S)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]piridin-2-il}oxi)-1-[4-(difluorometil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]-trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-6-il]pirrolidina-2-carboxilato



Ej. 4.04

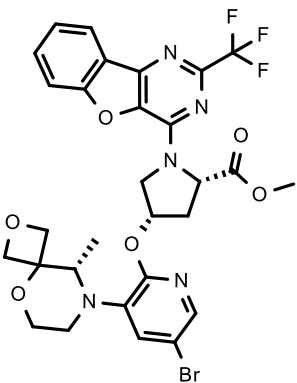
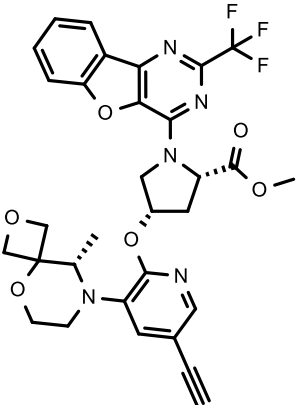
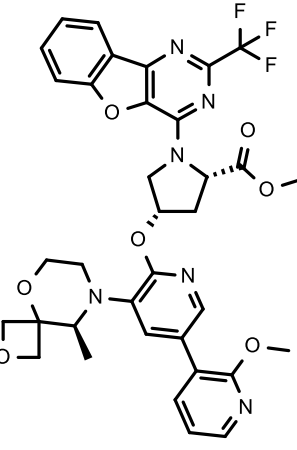
P01

A ácido (2S,4S)-4-({3-[(9S)-9-metil-2,5-dioxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]piridin-2-il}oxi)-1-[4-(difluoro-metil)-8-oxa-3,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]-trideca-1(13),2,4,6,9,11-hexaen-6-il]pirrolidina-2-carboxílico (EJEMPLO 4.04, 15 mg, 0,020 mmol) en 1,0 ml de THF se le agregó O-metil-N,N'-diisopropilurea (41 µl, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 60 h, luego se diluyó con ACN/agua y se purificó mediante HPLC (ACN/H₂O/TFA).

ESI-MS: 582 [M+H]⁺

R_t (HPLC): 0,69 min (método A)

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general (PROFÁRMACO P01) descrito anteriormente:

N.º de fármaco	Material de inicio	Estructura / nombre	Condiciones de reacción	ESI-MS	R _t (HPLC) [min] (método)
P02	Ej. 1.10		solvente: THF, RT, 3 días	678 [M+H] ⁺	1,16 (D)
P03	Ej. 1.12		solvente: THF RT, 3 días	624 [M+H] ⁺	1,16 (H)
P04	Ej. 3.14		solvente: THF RT, 44 h	707 [M+H] ⁺	1,23 (J)

Lista de abreviaturas

ACN	acetonitrilo
ac.	acuoso
°C	grados Celsius
CH	ciclohexano

DBU	diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
DIPEA	diisopropiletilamina
DMA	dimetilacetamida
DMF	N,N-dimetilformamida
ds	diastereoisómero
ESI-MS	espectrometría de masas de ionización por electropulverización
EtOAc	acetato de etilo
eq.	equivalente
FA	ácido fórmico
FC	cromatografía flash, se usa SiO ₂ si no se brindan más detalles
h	hora(s)
HCl	cloruro de hidrogeno
HATU	Hexafluorofosfato de [dimetilamino-(1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metileno]-dimetil-amonio
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
KOH	hidróxido de potasio
l	litro
LiAlH ₄	hidruro de litio y aluminio
LiHMDS	hexametildisilazida de litio
MeOH	metanol
min	minuto
ml	mililitro
M	molar
MS	espectro de masa
n.d.	no determinado
NH ₄ OH	solución de NH ₃ en agua
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
Pd(dppf)Cl ₂	(1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno)-dicloropaladio (II)
Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
Pd(OH) ₂ /C	hidróxido de paladio sobre carbono 20 %
RT	temperatura ambiente (alrededor de 20 °C)

Sol	solvente
tBuBrettPhos	trifluorometanosulfonato de (prop-2-en-1-il)paladioilo di-ter-butil[3,6-dimetoxi-2',4',6'-tris(propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-il]fosfano
TBS	ter-butil-dimetilsililo
TBAF	fluoruro de tetrabutylamonio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido de ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TIPS	triisopropilsililo
TMS	trimetilsililo
TosOH	monohidrato de ácido p-toluenosulfónico
TLC	cromatografía en capa fina
RP-HPLC	HPLC de fase inversa
R _f	factor de retardo (TLC)
R _t	tiempo de retención en minutos
% en vol	porcentaje en volumen
Xphos de 3. ^a gen.	metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)
Ziram	sal de zinc del ácido dimetilditiocarbámico

Métodos de HPLC analítica

Método A

tiempo (min)	% en volumen de agua (incl. 0,1 % de TFA)	% en volumen de ACN	Flujo [ml/min]
0,00	99	1	1,6
0,02	99	1	1,6
1,00	0	100	1,6
1,10	0	100	1,6

Columna analítica: XBridge BEH C18_2,1 x 30 mm, 1,7 µm; temperatura de columna: 60 °C

Método B

tiempo (min)	% en volumen de agua (incl. 0,1 % de TFA)	% en volumen de ACN	Flujo [ml/min]
0,00	97	3	2,2
0,20	97	3	2,2
1,20	0	100	2,2
1,25	0	100	3,0
1,40	0	100	3,0

Columna analítica: Stable Bond (Agilent) 1,8 µm; 3,0 x 30 mm; temperatura de columna: 60 °C

Método C

tiempo (min)	% en volumen de agua (incl. 0,1 % de TFA)	% en volumen de ACN	Flujo [ml/min]
0,00	97	3	2,2
0,20	97	3	2,2
1,20	0	100	2,2
1,25	0	100	3,0
1,40	0	100	3,0

Columna analítica: Sunfire (Waters) 2,5 µm; 3,0 x 30 mm; temperatura de columna: 60 °C

Método D

tiempo (min)	% en volumen de agua (incl. 0,1 % de NH ₄ OH)	% en volumen de ACN	Flujo [ml/min]
0,00	95	5	1,5
1,30	0	100	1,5
1,50	0	100	1,5
1,60	95	5	1,5

Columna analítica: XBridge C18_3,0 x 30 mm_2,5 µm (Waters); temperatura de columna: 60 °C

Método E

tiempo (min)	% en volumen de agua (incl. 0,1 % de TFA)	% en volumen de ACN	Flujo [ml/min]
0,00	95	5	1,5
1,30	0	100	1,5
1,50	0	100	1,5

Columna analítica: Sunfire C18 (Waters) 2,5 µm; 3,0 x 30 mm; temperatura de columna: 60 °C

Método F

tiempo (min)	% en volumen de agua (incl. 0,1 % de NH ₃)	% en volumen de ACN	Flujo [ml/min]
0,00	95	5	1,3
0,02	95	5	1,3
1,00	0	100	1,3
1,30	0	100	1,3

Columna analítica: XBridge BEH (Waters) C18_2,1 x 30 mm, 2,5 µm; temperatura de columna: 60 °C

Método G

tiempo (min)	% en volumen de agua (incl. 0,1 % de TFA)	% en volumen de ACN	Flujo [ml/min]
0,00	50	50	1,6
0,02	50	50	1,6
1,00	0	100	1,6
1,10	0	100	1,6

Columna analítica: XBridge BEH (Waters) C18_2,1 x 30 mm, 1,7 µm; temperatura de columna: 60 °C

Método H

tiempo (min)	% en volumen de agua (incl. 0,1 % de TFA)	% en volumen de ACN	Flujo [ml/min]
0,00	95	5	1,5
1,30	0	100	1,5
1,50	0	100	1,5
1,60	95	5	1,5

Columna analítica: Sunfire C18 (Waters) 2,5 µm; 3,0 x 30 mm; temperatura de columna: 60 °C

Método I

tiempo (min)	% en volumen de agua (incl. 0,1 % de NH ₃)	% en volumen de ACN	Flujo [ml/min]
0,00	97	3	2,2
0,20	97	3	2,2
1,20	0	100	2,2
1,25	0	100	3,0
1,40	0	100	3,0

Columna analítica: XBridge (Waters) C18_3,0 x 30 mm, 2,5 µm; temperatura de columna: 60 °C

Método J

tiempo (min)	% en volumen de agua (incl. 0,1 % de TFA)	% en volumen de ACN	Flujo [ml/min]
0,00	95	5	1,5
1,30	0	100	1,5
1,50	0	100	1,5
1,60	95	5	1,5

Columna analítica: Sunfire C18 (Waters) 2,5 µm; 3,0 x 30 mm; temperatura de columna: 60 °C

Método K

tiempo (min)	% en volumen de agua (incl. 0,1 % de NH ₃)	% en volumen de ACN	Flujo [ml/min]
0,00	95	5	1,5
1,30	0	100	1,5
1,50	0	100	1,5
1,60	95	5	1,5

Columna analítica: Xbridge C18 (Waters) 2,5 µm; 3,0 x 30 mm; temperatura de columna: 60 °C

Método L

tiempo (min)	% en volumen de dióxido de carbono	% en volumen de metanol	Flujo [ml/min]
0,00	97	3	1,3
2,50	55	45	1,3
3,50	55	45	1,3
3,51	97	3	1,3
4,00	97	3	1,3

Columna analítica: Acquity UPC2 Torus 2-PIC (Aguas) 1,7 µm; 3,0 x 100 mm; temperatura de columna: 30 °C

Método M

tiempo (min)	% en volumen de agua (incl. 0,1 % de FA)	% en volumen de ACN	Flujo [ml/min]
0,00	97	3	2,2
0,20	97	3	2,2
1,20	0	100	2,2
1,25	0	100	3,0
1,40	0	100	3,0

Columna analítica: Sunfire C18 (Waters) 2,5 µm; 3,0 x 30 mm; temperatura de columna: 60 °C

Método N

tiempo (min)	% en volumen de agua (incl. 0,1 % de TFA)	% en volumen de ACN	Flujo [ml/min]
0,00	99	1	1,5
0,20	99	1	1,5

1,00	0	100	1,5
1,10	0	100	1,5

Columna analítica: Xselect HSS PFP (Waters) 1,8 µm; 2,1 x 30 mm; temperatura de columna: 60 °C

Método O

tiempo (min)	% en volumen de agua (incl. 0,1 % de ácido fórmico)	% en volumen de ACN	Flujo [ml/min]
0,00	80	20	0,5
0,10	80	20	0,5
1,10	0	100	0,5
2,50	80	20	0,5
3,00	80	20	0,5

Columna analítica: Acquity UPLC BEH C18 (Waters) 1,7 µm; 2,1 x 100 mm; temperatura de columna: 40 °

Método P

tiempo (min)	% en volumen de agua (incl. 0,1 % de TFA)	% en volumen de ACN	Flujo [ml/min]
0,00	95	5	1,5
1,30	0	100	1,5
1,50	0	100	1,5
1,60	95	5	1,5

columna: Sunfire C18 (Waters) 2,5 µm; 3,0 x 30 mm; temperatura de columna: 60 °C

5 EJEMPLOS

5.1 Compuestos de ejemplo

Los siguientes Compuestos de ejemplo de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') como se resumen en la Tabla 1 se sintetizaron y probaron con respecto a sus propiedades farmacológicas en relación con su potencia para inhibir la actividad de cGAS.

En particular, los "valores IC50 bioquímicos (*in vitro*)" en relación con la inhibición de cGAS (hcGAS IC50), el "valor IC50 en relación con la inhibición de la inducción IFN en células THP1 estimuladas con virus" (THP_(vir) IC50), el "valor IC50 en relación con la inhibición de la inducción IFN en células THP1 estimuladas con cGAMP" (THP_(cGAMP) IC50) y el "valor IC50 en relación con inhibición de la inducción IFN en sangre humana completa estimulada con dsADN" (hWB IC50) se han determinado experimentalmente según los métodos de ensayo descritos en la sección 6 a continuación. Los resultados se resumen en la Tabla 1.

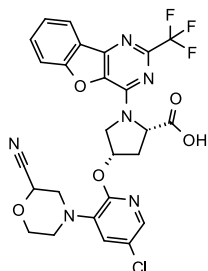
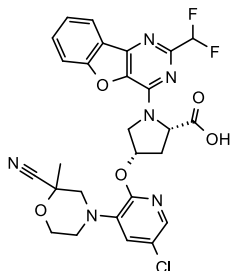
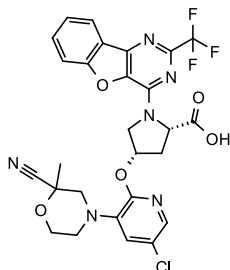
Los compuestos de ejemplo de la Fórmula (I) y de la Fórmula (I') se resumen en la Tabla 1 muestran al mismo tiempo que las siguientes tres propiedades:

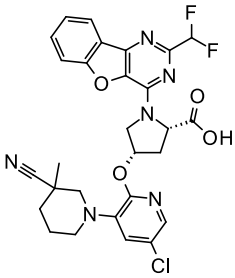
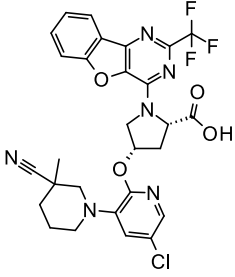
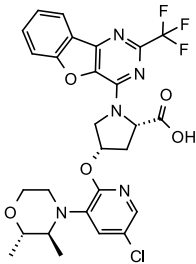
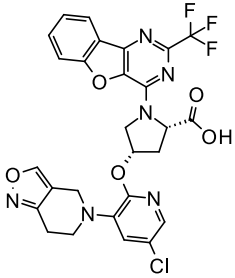
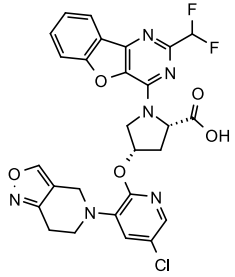
- un "valor IC50 bioquímico (*in vitro*) satisfactorio con respecto a la inhibición de cGAS" (con un IC50 de hcGAS de ≤ 100 nm, preferentemente de ≤ 50 nm, en particular de ≤ 10 nm),

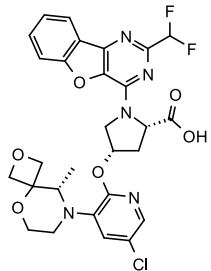
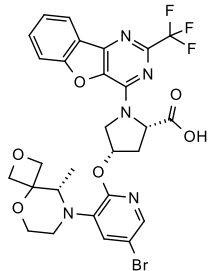
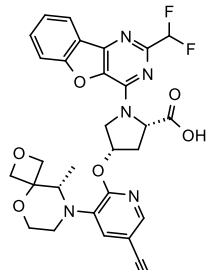
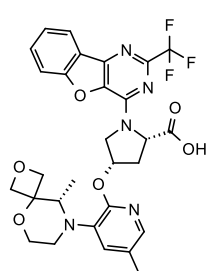
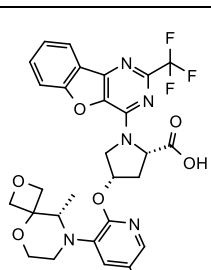
- un "valor celular IC50 satisfactorio con respecto a la inhibición de cGAS" (con un THP1_(vir) IC50 de ≤ 1 μm, preferentemente de ≤ 500 nm, con mayor preferencia de ≤ 100 nm, en particular de ≤ 50 nm) y
- una selectividad satisfactoria para la inhibición de cGAS (con una relación THP1_(cGAMP)IC50 / THP1_(vir)IC50 de ≥10, con mayor preferencia ≥50, con mayor preferencia ≥500, en particular ≥1000).

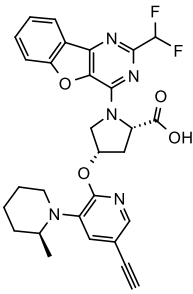
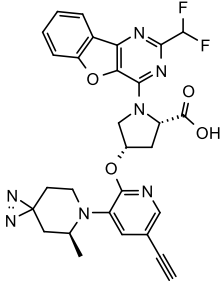
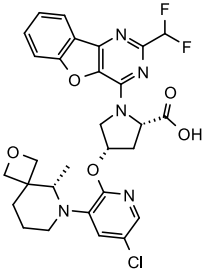
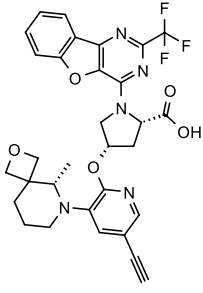
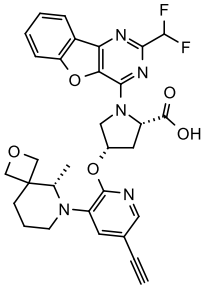
Además, los compuestos de ejemplo de la Fórmula (I) y de la Fórmula (I') también muestran valores IC50 aceptables con respecto a la inhibición de la inducción de IFN en sangre humana completa estimulada con dsADN (hWB IC50).

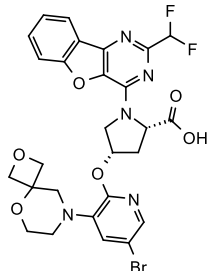
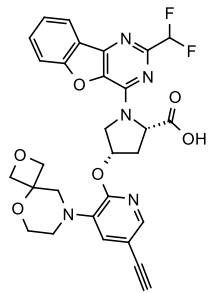
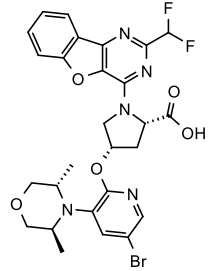
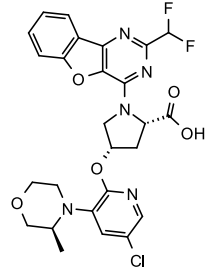
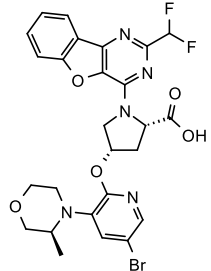
Tabla 1: Propiedades farmacológicas de los compuestos de ejemplo de la invención

Ej. N.º	Estructura	hcGAS IC50 [nm]	THP1 _(vir) IC50 [nm]	THP1 _(cGAMP) IC50 [nm]	Relación THP1 _(cGAMP) IC50 / THP1 _(vir) IC50	hWB IC50 [nm]
1.01		8	829	24551	30	
1.02		4	697	21869	31	3439
1.03		7	399	15136	38	8453

1.04		6	327	10029	31	3703
1.05		14	775	12540	16	9506
1.06		65	951	14283	15	
1.07		5	781	18722	24	
1.08		4	831	18745	23	

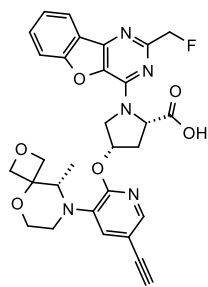
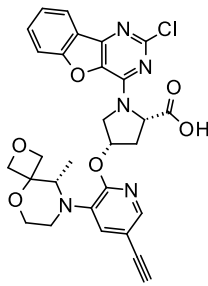
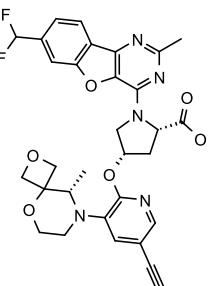
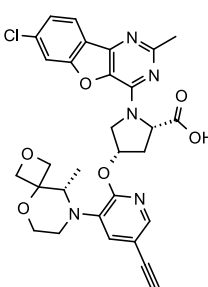
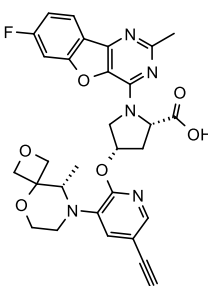
1.09		2	19	22143	1169	19
1.10		5	91	16130	178	33
1.11		2	6	18501	3095	5
1.12		3	7	11892	1769	15
1.13		4	40	16406	413	102

1.19		4	699	> 16605	>24	667
1.20		2	796	> 16608	>21	670
1.21		4	85	14830	175	46
1.22		5	21	7637	355	29
1.23		4	10	10913	1134	12

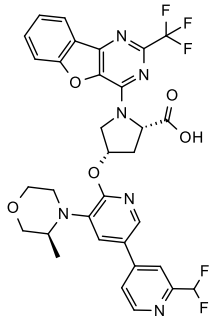
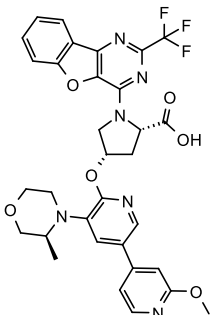
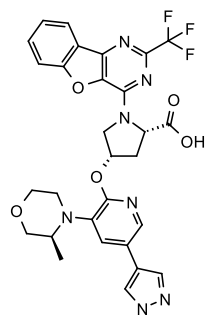
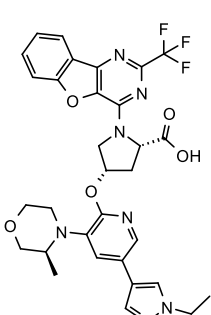
1.24		9	848	> 16597	>20	850
1.25		4	517	> 16617	>32	551
1.26		10	583	9934	17	475
1.27		4	516	> 16604	>32	221
1.28		3	500	> 16620	>33	629

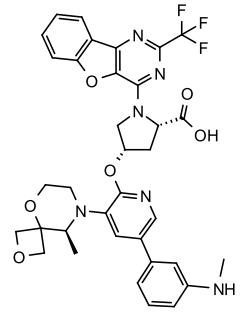
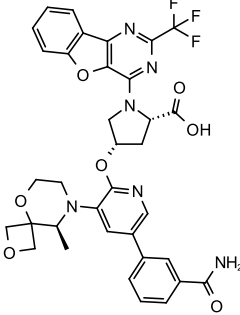
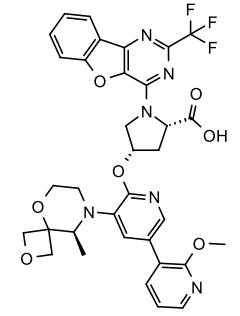
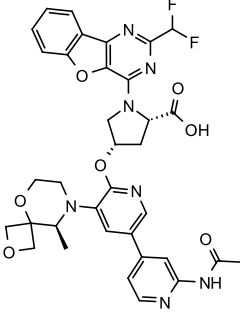
1.29		4	296	> 16623	>56	61
1.30		3	159	22053	139	80
1.31		3	232	> 16601	>72	102
1.32		4	487			
1.33		3	15	> 10000	677	252

1.34		3	19	> 10000	514	51
1.35		5	10	> 10000	>1000	47
2.01		8	858	> 16595	>19	506
2.02		7	752	> 16602	>22	1034
2.03		3	<5	16402	3043	9

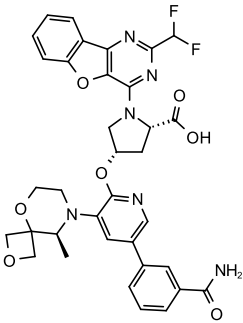
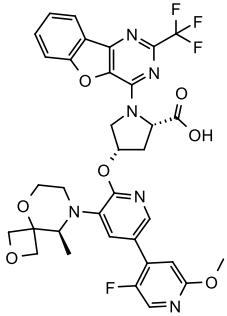
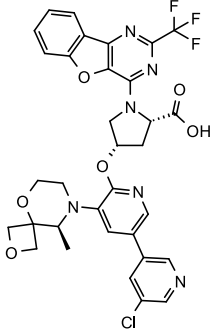
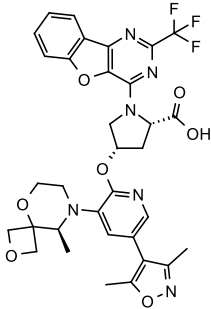
2.04		1	3	25412	8125	5
2.05		2	4	10808	3018	8
2.06		4	63	11932	189	52
2.07		3	14	14535	1005	28
2.08		3	<5	18814	3490	6

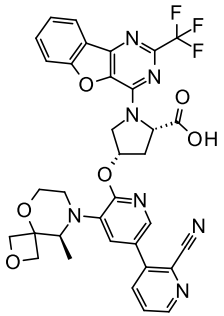
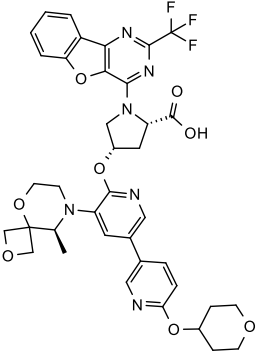
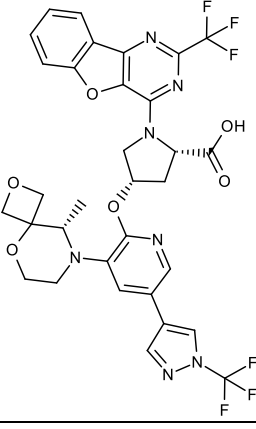
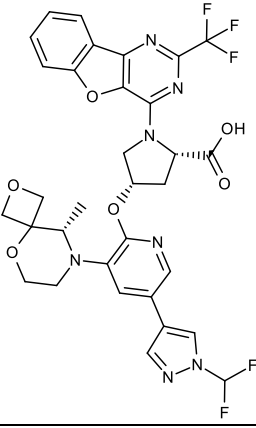
2.09		6	31	5177	166	37
2.10		3	5	2746	533	24
3.01		9	982	> 16604	>17	1607
3.02		13	306	4916	16	1538
3.03		7	899	12838	14	2125

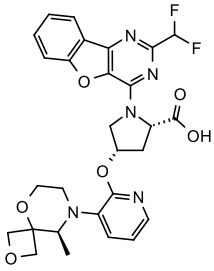
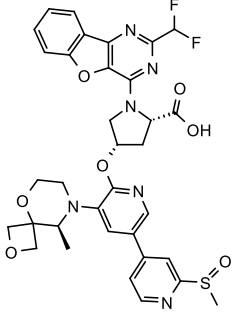
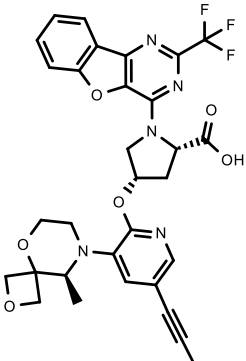
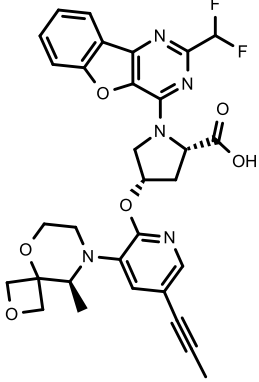
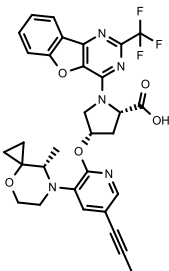
3.04		12	757	7779	10	2420
3.05		14	523	6710	13	1831
3.06		9	525	21357	41	1988
3.07		17	748	12339	16	1616

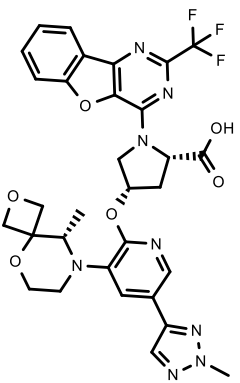
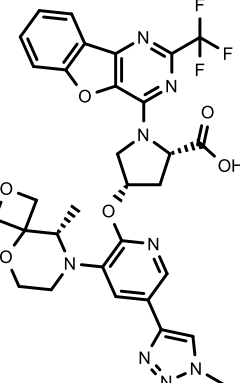
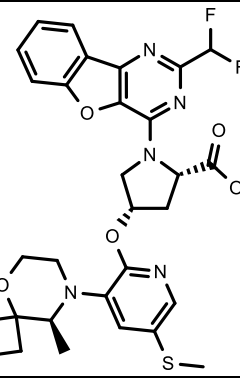
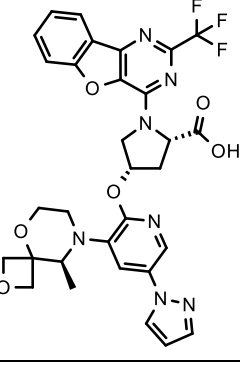
3.12		9	6	11138	1930	19
3.13		9	25	8352	335	65
3.14		11	10	7832	822	26
3.15		10	57	19921	348	22

3.20		3	30	11521	383	50
3.21		4	24	11689	483	55
3.22		16	177	8912	50	70
3.23		8	10	10027	1029	70

3.24		6	57	19222	336	322
3.25		9	19	9712	502	96
3.26		11	48	9238	193	1369
3.27		21	326	12478	38	1858

3.28		14	712	16375	23	
3.29		66	591	6544	11	1574
3.30		26	15	12626	829	84
3.31		11	3	10899	4120	28

4.04		2	386	> 16611	>43	77
5.01		5	579	22083	38	239
6.01		10	<5	20480	3801	25
6.02		6	<5	> 16000	> 3000	8
6.03		7	5	10947	2273	95

7.05		9	10	13172	1292	35
8.01		5	11	14921	1366	21
9.01		6	16	19805	1254	38
10.01		5	10	>10000	>1000	47

5.2 Comparación de los compuestos de ejemplo con compuestos en el estado de la técnica

5.2.1 Compuestos de WO 2020/142729

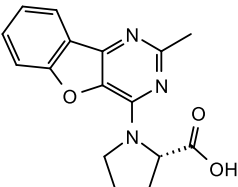
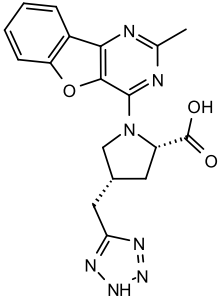
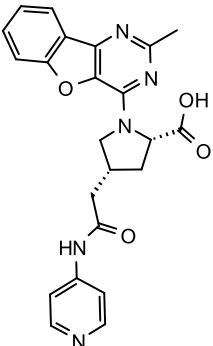
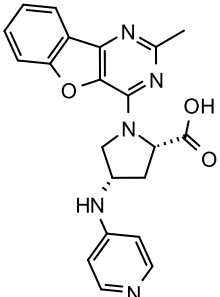
En WO 2020/142729 se divulgaron los inhibidores de cGAS con estructuras parcialmente similares. En la página 44 y 45 del WO 2020/142729 se divulgaron los "valores IC50 bioquímicos (*in vitro*)" en relación con la inhibición de cGAS (correspondiente a "hcGAS IC50"). Los compuestos de la presente con un "valor IC50 bioquímico (*in vitro*)" de menos de 100 nm se han clasificado en el "grupo A", los compuestos con un "valor IC50 bioquímico (*in vitro*)" de más de 100 nm y menos de 500 nm se han clasificado en el "grupo B", los compuestos con un "valor IC50 bioquímico (*in vitro*)" de más de 500 nm y menos de 1 µm se han clasificado en el "grupo C", los compuestos con un "valor IC50 bioquímico (*in vitro*)" de más de 1 µm y menos de 10 µm se han clasificado en el "grupo D" y los compuestos con un "valor IC50 bioquímico (*in vitro*)" de más de 10 µm se han clasificado en el "grupo E" (ver la página 44 del documento WO 2020/142729).

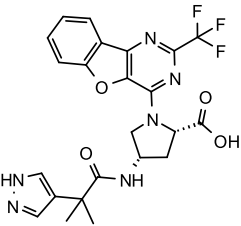
En la página 45 del WO 2020/142729 se divulgó que solo el compuesto N.º 25 se podía clasificar en el "grupo A" que tiene un "valor IC50 bioquímico (*in vitro*)" de menos 100 nm. Todos los otros compuestos de ejemplo de WO 2020/142729 muestran "valores IC50 bioquímico (*in vitro*)" de más de 100 nm.

5.2.2 Comparación entre los Ejemplos de la invención y los Ejemplos de WO 2020/142729

Los compuestos seleccionados del estado de la técnica de WO 2020/142729 se sintetizaron y luego se probaron con respecto a sus propiedades farmacológicas en relación con su potencia para inhibir la vía cGAS/STING. En particular, los "valores IC50 bioquímicos (*in vitro*)" en relación con la inhibición de cGAS (hcGAS IC50), los "valores IC50 celulares en relación con la inhibición de la inducción de IFN en células THP1 estimuladas con virus" (THP1_(vir) IC50), el "valor IC50 celular en relación con la inhibición de la inducción de IFN en células THP1 estimuladas con cGAMP" (THP1_(cGAMP) IC50) y el "valor IC50 en relación con inhibición de la inducción de IFN en sangre humana completa" (hWB) se han determinado experimentalmente por los ejemplos estructuralmente más similares de WO 2020/142729 según los métodos de ensayo descritos en la sección 6 a continuación (ver Tabla 2).

Tabla 2: Propiedades farmacológicas de una selección de compuestos de ejemplo de WO 2020/142729

N.º de Ejemplo (como se divulga en WO 2020/142729)	Estructura	hcGAS IC50 [nm]	THP1 _(vir) IC50 [nm]	THP1 _(cGAMP) IC50 [nm]	hWB IC50 [nm]
15		2700	>17000	>17000	-
25		55	>17000	>17000	>9992
28		630	>32000	>17000	>9990
38		3000	>17000	>17000	>9990

58		320	21000	23000	>9982
----	---	-----	-------	-------	-------

Las propiedades farmacológicas de los Compuestos de ejemplo de la invención se resumen en la Tabla 1 y las respectivas propiedades farmacológicas de los compuestos de WO 2020/142729 se pueden comparar entre sí, ya que se determinaron experimentalmente según los mismos procedimientos de ensayo descritos en la sección 6 a continuación.

A partir de los datos que se muestran en la Tabla 2, es claro que todos los compuestos de ejemplo de WO 2020/142729 muestran "valores IC₅₀ bioquímicos (*in vitro*)" (= hcGAS IC₅₀) que son significativamente de más de 100 nm; con la única excepción del ejemplo N.º 25 de WO 2020/142729 (en WO 2020/142729 clasificado en el "Grupo A" que tiene un "valor IC₅₀ bioquímico (*in vitro*)" (= hcGAS IC₅₀) de menos de 100 nm). A diferencia de esto, todos los Compuestos de ejemplo de la invención tienen "valores IC₅₀ bioquímicos (*in vitro*)" (hcGAS IC₅₀) de menos de 100 nm. Sin embargo, el Ejemplo N.º 25 de WO 2020/142729 que tiene un "valor IC₅₀ bioquímico (*in vitro*)" (hcGAS IC₅₀) de 55 nm, no cumple en absoluto con el criterio de selección de una "una potencia inhibitoria celular satisfactoria" mostrada mediante una THP1_(vir) IC₅₀ de menos de 1 µm, porque THP1_(vir) IC₅₀ para el Ejemplo N.º 25 de WO 2020/142729 es 17 µm.

5.3 Profármacos

Se sabe que los ésteres de los agentes activos con un grupo de ácido carboxílico pueden representar profármacos viables que pueden, es decir, muestran una mejor absorción oral/biodisponibilidad en comparación con el agente activo respectivo. Los profármacos usados con frecuencia de los agentes activos con un grupo de ácido carboxílico son, por ejemplo, metilésteres, etilésteres, isopropilésteres, etc. (ver Beaumont *et al.*, Current Drug Metabolism, 2003, Vol. 4, Edición 6, 461 - 485).

Además, Nakamura *et al.*, Bioorganic & Medicinal Chem., Vol. 15, Edición 24, pág. 7720-7725 (2007), describe que también los derivados de N-acilsulfonamida y los derivados de N-acilsulfonilurea de un agente activo específico con un grupo de ácido carboxílico libre tiene el potencial de ser un profármaco viable.

Además, se han encontrado indicios experimentales de que también los

metilésteres de los compuestos de ejemplo de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') representan profármacos viables de los inhibidores de cGAS de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I').

Los compuestos **P01**, **P02**, P03 y P04 son metilésteres de los Compuestos de ejemplo 4.04, 1.10, 1.12 y 3.14, respectivamente, y por lo tanto pueden representar profármacos viables de los respectivos Compuestos de ejemplo.

P01, **P02**, P03 y P04 se sintetizaron y probaron con respecto a sus propiedades farmacológicas en relación con su potencia para inhibir la vía cGAS/STING. Posteriormente, las propiedades farmacológicas determinadas experimentales de los profármacos **P01**, **P02**, P03 y P04 se compararon con las propiedades farmacológicas correspondientes de los respectivos Compuestos de ejemplo 4.04, 1.10, 1.12 y 3.14 como se resume en la Tabla 3.

Esta comparación entre el Compuesto de ejemplo y su correspondiente profármaco muestra que los valores IC₅₀ hcGAS para los Compuestos de ejemplo son siempre alrededor de o incluso menos de 10 nm, mientras que los valores IC₅₀ hcGAS para los correspondientes profármacos son siempre demasiado grandes, esto significa por lo general de más de 9000 nm. Esa gran diferencia entre el Compuesto de ejemplo, por un lado, y su correspondiente profármaco, por otro, nunca se observa para los respectivos valores IC₅₀ de THP1_(vir), que siempre se mantienen en el mismo rango entre el Compuesto de ejemplo y su correspondiente profármaco (ver la Tabla 3 para el Ejemplo N.º 4.04 y su respectivo profármaco P01).

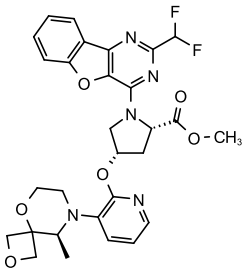
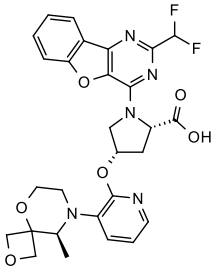
Una posible explicación de esta observación es que los Compuestos de ejemplo (que representan los "fármacos") tienen todos un grupo carboxilo libre que parece ser crucial para la inhibición de la actividad de cGAS, mientras que en todos los "profármacos" el grupo carboxilo está enmascarado por un grupo éster de carboximetilo. En consecuencia, los profármacos pierden su potencia inhibidora en el "ensayo enzimático *in vitro* de cGAS humano" (ver la sección 6.1 a continuación), debido a que en este ensayo están ausentes las enzimas intracelulares que escinden el grupo éster de carboximetilo. Por lo tanto, los profármacos muestran "valores IC₅₀ bioquímicos (*in vitro*)" (=hcGAS IC₅₀) extremadamente grandes en este "ensayo enzimático *in vitro* de cGAS humano", mientras que los correspondientes Compuestos de ejemplo (que representan los fármacos o agentes activos) muestran "valores IC₅₀ bioquímicos (*in vitro*)" (=hcGAS IC₅₀) pequeños.

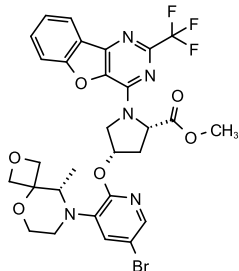
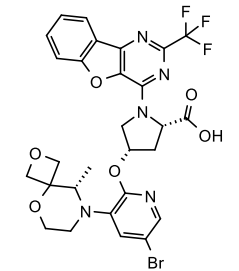
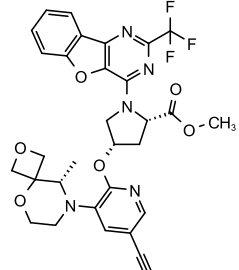
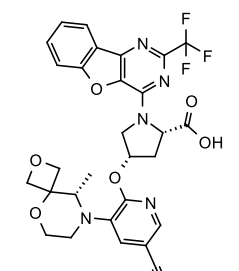
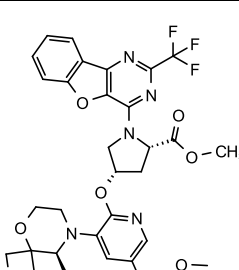
En el "ensayo de cGAS humano y de recuento de células" (ver la sección 6.2 a continuación), están presentes las enzimas celulares endógenas que escinden el

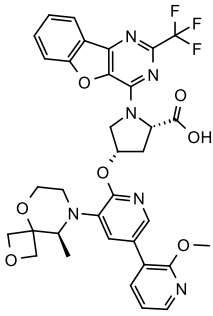
grupo éster de carboximetilo. En consecuencia, no sólo los propios Compuestos de ejemplo (es decir, los propios fármacos o agentes activos) muestran valores IC₅₀ de THP1_(vir) pequeños, sino que también los correspondientes profármacos muestran "valores IC₅₀ de THP1_(vir)" relativamente pequeños, porque en este "ensayo de células cGAS humanas" el metiléster de los profármacos puede ser escindido por enzimas intracelulares endógenas en el correspondiente fármaco/agente activo que vuelve a mostrar potencia inhibidora.

Esta explicación junto con las mediciones mostradas en la Tabla 3 implica que los derivados de metiléster de los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') realmente parecen representar profármacos viables de los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') que no tienen potencia inhibidora con respecto a la inhibición bioquímica *in vitro* del cGAS humano. Sin embargo, tras la escisión del metiléster mediante las enzimas intracelulares endógenas se forman los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') (los agentes activos), que vuelven a exhibir una potencia inhibidora en relación con la vía cGAS/STING.

Tabla 3: Comparación entre compuestos de ejemplos seleccionados de la invención (= agentes activos) y sus respectivos profármacos de metiléster.

N.º de Ejemplo/ N.º de profármaco	Estructura	hcGAS IC ₅₀ [nm]	THP1 _(vir) IC ₅₀ [nm]	THP1 _(cGAMP) IC ₅₀ [nm]	hWB IC ₅₀ [nm]
P01 (Profármaco del Ej. 4.04)		> 9956	358	26058	1313
Ej. 4.04		2	386	> 16611	77

P02 (Profármaco del Ej. 1.10)		> 9952	444	17109	5327
Ej. 1.10		5	91	16130	33
P03 (Profármaco del Ej. 1.12)		9617	188	22845	1088
Ej. 1.12		3	7	11892	15
P04 (Profármaco del Ej. 3.14)		> 9954	67	> 16621	2747

Ej. 3,14		11	10	7832	26
----------	---	----	----	------	----

6 EXPERIMENTOS BIOLÓGICOS

La actividad de los compuestos de la invención puede demostrarse mediante los siguientes ensayos de células y enzimas de cGAS *in vitro*:

6.1 Método: ensayo enzimático de cGAS humano (hcGAS IC₅₀ (*in vitro*))

Se incubó la enzima de cGAS humana en presencia de un par de base 45 de ADN bicatenario para activar la enzima y GTP y ATP como sustratos. Se determinó la actividad del compuesto mediante la medición del efecto de compuestos en la formación del producto de reacción enzimática, cGAMP, que se mide mediante el método de espectrometría de masas.

Preparación de la enzima:

El cGAS humano (aminoácido 1-522) con una etiqueta 6x-His del terminal N y una etiqueta SUMO se expresó en células *E. coli* BL21(DE3) pLysS (Novagen) durante 16 horas a 18 °C. Las células se lisaron en amortiguador que contenía 25 mM de Tris (pH 8), 300 mM de NaCl, 10 mM de imidazol, 10 % de glicerol, cóctel inhibidor de proteasa (cOmplete™, sin EDTA, Roche) y DNasa (5 µg/ml). La proteína cGAS se aisló por cromatografía de afinidad en resina de agarosa Ni-NTA y se purificó adicionalmente mediante cromatografía de exclusión de tamaño utilizando una columna Superdex 200 (GE Healthcare) equilibrada en 20 mM de Tris (pH 7,5), 500 mM de KCl y 1 mM de TCEP. Se concentró la proteína purificada a 1,7 mg/ml y se almacenó a -80 °C.

Método de ensayo

Los compuestos se suministraron en una solución de DMSO 10 mM, se diluyeron en serie y se transfirieron a la placa de ensayo de 384 cavidades (Greiner #781201) utilizando un dispensador acústico Echo. Típicamente, se utilizaron 8 concentraciones con la concentración más alta a 10 µM en el volumen final del ensayo, seguido de las etapas de dilución ~1:5. Se estableció la concentración de DMSO a 1 % en el volumen final del ensayo. La placa de ensayo de 384 cavidades

contenía 22 compuestos de prueba (columna 1-22), y DMSO en las columnas 23 y 24.

Después de la transferencia del compuesto, se añadieron 15 µl de la solución de trabajo enzima-ADN (12 nm de cGAS, 0,32 µm de ADN de par de base 45 en amortiguador de ensayo, 10 mM de Tris pH 7,5 / 10 mM de KCl / 5 mM de MgCl₂ / 1 mM de DTT) a cada cavidad de la columna 1-23 a través de un dispensador MultiDrop Combi. En la columna 24, se añadieron 15 µl de amortiguador de ensayo sin enzima/ADN como control bajo.

Las placas se preincubaron durante 60 min a temperatura ambiente.

A continuación, se añadieron 10 µl de mezcla de GTP (ThermoFisher #R0461)-ATP (Promega #V915B) en amortiguador de ensayo a la placa de ensayo (columnas 1-24, 30 µm de concentración final cada una) mediante el uso de un Multidrop Combi.

Las placas se incubaron nuevamente durante 90 min a temperatura ambiente.

Después de la incubación, la reacción se detuvo con 80 µl de ácido fórmico al 0,1% en amortiguador de ensayo que contenía 5 nm de di-GMP cíclico (Sigma #SML1228) utilizado como estándar interno para la espectrometría de masa. El volumen total/placa fue de 105 µl.

Detección de Rapidfire MS

Las placas se centrifugaron a 4000 rpm, 4 °C, durante 5 min.

Se acopló el automuestreador RapidFire a una bomba binaria (Agilent 1290) y un Triple Quad 6500 (ABSciex, Toronto, Canadá). Este sistema estaba equipado con un bucle de 10 µl, cartucho C18 [12 µl de volumen de lecho] (Agilent, N.º de parte G9210A) que contenía 10 mM de NH₄Ac (aq) agua (pH 7,4) como eluyente A (bomba 1 a 1,5 ml/min, bomba 2 a 1,25 ml/min) y 10 mM de NH₄Ac en v/v/v 47,5/47,5/5 ACN/MeOH/H₂O (pH 7,4) como eluyente B (bomba 3 a 1,25 ml/min). Tiempo de aspiración: 250 ms; tiempo de carga: 3000 ms; tiempo de elución: 3000 ms; volumen de lavado: 500 µl.

La MS se operó en modo de iones positivos con fuente de iones HESI, con una temperatura inicial de 550 °C, gas cortina = 35, gas 1 = 65 y gas 2 = 80. Resolución de masa unitaria en modo SRM. Se determinaron las siguientes transiciones y parámetros de MS (DP: potencial de desagrupación y CE: energía de colisión) para cGAMP y DicGMP:

Analito: cGAMP a 675,1/524, DP = 130, CE = 30 y

Estándar interno: di-GMP cíclico a 690,1/540, DP = 130, CE = 30.

La formación de cGAMP se supervisó y se evaluó como relación con respecto a di-GMP cíclico.

Evaluación y cálculo de datos:

Para la evaluación y el cálculo de los datos, la medición del control bajo se estableció como control 0 % y la medición del control alto se estableció como control 100 %. Los valores IC50 se calcularon mediante la fórmula estándar de regresión logística de 4 parámetros. Cálculo: $[y=(a-d)/(1+(x/c)^b)+d]$, a = valor bajo, d = valor alto; x = conc M; c=IC50 M; b = pendiente

6.2 Método: ensayo de células humanas cGAS y ensayo de recuento de células estimuladas por cGAMP (THP1_(vir) IC50 y THP1_(cGAMP) IC50)

Las células THP1-Dual™ (InvivoGen #thpd-nfis) que expresan el indicador de luciferasa Lucia dependiente del IRF se utilizaron como base para ambos ensayos. Para la detección de la actividad celular de cGAS se estimularon las células con una infección de baculovirus (pFastbac-1, Invitrogen, sin inserto codificador) que proporciona la enzima cGAS mediante la estimulación del ADN bicatenario (medición de IC50 de THP1_(vir)).

Para el contraensayo, las células se estimularon con cGAMP (SigmaAldrich #SML1232) para activar la vía idéntica independiente y directamente corriente abajo de cGAS (medición de IC50 de THP1_(cGAMP)).

La actividad de la vía se supervisó al medir la actividad de la luciferasa Lucia inducida por la actividad de la enzima cGAS estimulada por el ADN (medición del IC50 de THP1_(vir)) o por el cGAMP directamente (medición del IC50 de THP1_(cGAMP), contraensayo).

Método de ensayo

Los compuestos se suministraron en una solución de 10 mM de DMSO, se diluyeron en serie y se transfirieron a la placa de ensayo de 384 cavidades (Greiner #781201) mediante el uso de un dispensador acústico Echo. Típicamente, se utilizaron 8 concentraciones con la concentración más alta a 10 μ M en el volumen final del ensayo, seguido de las etapas de dilución ~1:5. Se estableció la concentración de DMSO a 1 % en el volumen final del ensayo. La placa de ensayo de 384 cavidades contenía 21 compuestos de prueba (columna 1-22), y DMSO en las columnas 23 y 24.

Las células, cultivadas según las condiciones del fabricante, se cosecharon mediante centrifugación a 300 g/10 min y se resuspendieron y diluyeron a 1,66 E5 células/ml en medio de cultivo celular fresco (RPMI 1640 (Gibco #A10491-01), 10 % FCS (Gibco #10500), 1x GlutaMax (Gibco #35050-061), 1x solución Pen/Strep (Gibco #15140-122), 100 μ g/ml Normocin (InvivoGen #ant-nr), 100 μ g/ml Zeocin (InvivoGen #ant-zn), 10 μ g/ml Blastidicin S (Life Technologies #A11139-03)). A continuación se

añadió la solución de baculovirus 1:200 (han variado según el lote de virus) a las células (medición del IC50 de THP1_(vir)). Alternativamente, para el contraensayo se añadió cGAMP a las células a una concentración final de 10 µM (medición del IC50 de THP1_(cGAMP)).

Se añadieron 30 µl de la mezcla de células/virus a cada cavidad de la placa compuesta de la columna 1-23 a través del dispensador MultiDrop Combi (5000 células/cavidad). En la columna 24, se añadieron 30 µl/5000 células/cavidad sin virus como control bajo.

Luego las placas se incubaron durante 18 horas a 37 °C en una incubadora humidificada.

A continuación, se añadieron 15 µl de reactivo de detección QuantiLuc (InvivoGen #rep-qlcg5) a cada cavidad mediante el uso de un MultiDrop Combi. La medición se realizó inmediatamente después de la adición utilizando un lector EnVision (modo de lectura de luminiscencia US).

Evaluación y cálculo de datos:

Para la evaluación y el cálculo de los datos, la medición del control bajo se estableció como control 0 % y la medición del control alto se estableció como control 100 %. Los valores IC50 se calcularon mediante la fórmula estándar de regresión logística de 4 parámetros. Cálculo: $[y=(a-d)/(1+(x/c)^b)+d]$, a = valor bajo, d = valor alto; x = conc M; c=IC50 M; b = pendiente

6.3 Método: Ensayo de sangre humana completa (WB humana IC50)

Para la detección de la actividad celular del cGAS se estimuló la sangre humana completa mediante transfección con ADN bicatenario. La actividad de la vía se supervisó al medir la producción de IFNα2α.

Método de ensayo

Los compuestos se suministraron como solución de 10 mM de DMSO y se diluyeron en serie y se transfirieron a la placa de cultivo celular de 96 cavidades (Corning #3595), precargada con 20 µl de OptiMEM (Gibco, #11058-021) en cada cavidad, mediante el uso de un dispensador acústico Echo. Típicamente, se utilizaron 8 concentraciones con la concentración más alta a 10 µM en el volumen final del ensayo, seguido de las etapas de dilución ~1:5. Se estableció la concentración de DMSO a 0,1% en el volumen final del ensayo. La placa de ensayo de 96 cavidades contenía 10 compuestos de prueba y DMSO en las cavidades de control.

Se realizó en paralelo la recolección de sangre humana completa de 3 o más donantes sanos (hombres o mujeres, sin medicación durante 7 días, excepto

anticonceptivos y tiroxina) como sangre con citrato de sodio (por ejemplo, 3,8 % en Monovettes de Sarstedt). La sangre completa se mantuvo a temperatura ambiente durante un máximo de 3 horas después de la recolección hasta su uso en el ensayo.

Se transfirieron 160 µl de las muestras de sangre completa a cada cavidad de las placas de ensayo de 96 cavidades llenas con compuesto/OptiMEM. Todas las placas de ensayo se prepararon por duplicado con sangre de diferentes donantes. Las placas de sangre se mantuvieron a temperatura ambiente durante 60 minutos y se agitaron continuamente a 450 rpm, cubiertas con la tapa, pero no selladas.

Se preparó la mezcla de ADN-Fugene (ADN de arenque, Sigma Aldrich #D6898-1G, Fugene (5x 1 ml), Promega # E2312) en OptiMEM y se incubó durante 10min a RT (125 ng de ADN / 20 µl y relación de Fugene 9,6:1). Se añadieron 20 µl de la mezcla de ADN Fugene a cada cavidad, lo que dio como resultado 125 ng de ADN/cavidad/200 µl, y una relación de Fugene de 9,6:1. Se añadieron 20 µl de OptiMEM y 9,6:1 de Fugene a todas las cavidades de control bajo.

Después de cubrir las placas de ensayo con Aera-Seal y la tapa, las placas de sangre se mantuvieron a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agitaron continuamente a 450 rpm, seguidas de una incubación durante la noche durante 22 h a 37 °C en la incubadora, sin agitación.

Para la detección de IFN α -2 α en plasma humano, el anticuerpo de captura biotinilado (conjunto de anticuerpos IFNA2, Meso Scale Diagnostics #B21VH-3, que incluye el recubrimiento y el anticuerpo de captura) se diluyó 1:17,5 en Diluyente 100 (Meso Scale Diagnostics #R50AA-4), según las instrucciones del fabricante. Las placas U-Plex MSD GOLD de 96 cavidades Small Spot Streptavidin SECTOR (Meso Scale Diagnostics # L45SA-5) se recubrieron con 25 µl de anticuerpo de captura diluido. Las placas se incubaron durante 60 min a temperatura ambiente en agitación continua a 700 rpm. Las placas MSD IFN α -2 α se lavaron tres veces con 150 µl de amortiguador de lavado (1x HBSS, 0,05 % Tween).

Después de bloquear las placas con 100 µl de solución de bloqueo/cavidad (1x HBSS con 0,2 % de Tween, 2 % de BSA) durante 60 minutos a temperatura ambiente y con agitación continua a 700 rpm, las placas se vaciaron lo más seco posible mediante vertimiento justo antes de continuar con el plasma humano.

Las placas de sangre completa se centrifugaron a 1600 rpm durante 10 minutos. Se transfirieron 25 µl de sobrenadante con un robot de pipeteo desde cada placa de sangre completa a la placa de IFN α -2 α correspondiente. Las placas se cerraron con sellos para microplacas y se mantuvieron de nuevo a temperatura

ambiente bajo agitación continua a 700 rpm durante dos horas.

A continuación, las placas MSD IFN α -2 α se lavaron tres veces con 150 μ l de amortiguador de lavado (1x HBSS, 0,05 % de Tween), antes de añadir 25 μ l de solución de anticuerpo MSD SULFO-TAG IFN α -2 α (1:100 diluido en Diluyente 3 (Meso Scale Diagnostics # R50AP-2) a cada cavidad de las placas.

Después, las placas se sellaron con sellos para microplacas y se mantuvieron de nuevo a temperatura ambiente bajo agitación continua a 700 rpm durante dos horas. Finalmente, las placas MSD IFN α -2 α se lavaron tres veces con 150 μ l de amortiguador de lavado (1x HBSS, 0,05 % de Tween). Se añadieron 150 μ l 2x de amortiguador de lectura a cada cavidad y las placas se midieron inmediatamente con el lector MSD Sector S600 utilizando el código de barras del proveedor.

Evaluación y cálculo de datos:

Para la evaluación y el cálculo de los datos, el cálculo del % de control de cada cavidad se basó en la media de los controles altos (control estimulado con ADN) y la media de los controles bajos (control no estimulado) mediante la siguiente fórmula:

$$[\text{recuentos(muestra)} - \text{recuentos(baja)}] / [\text{recuentos(alta)} - \text{recuentos(baja)}] * 100$$

Los valores IC50 se calcularon mediante la fórmula estándar de regresión logística de 4 parámetros. Cálculo: $[y = (a - d) / (1 + (x/c)^b) + d]$, a = valor bajo, d = valor alto; x = conc M; c=IC50 M; b = pendiente

7 INDICACIONES

Como se descubrió, los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') se caracterizan por sus rangos de aplicaciones en el campo terapéutico. Cabe mencionar en particular las aplicaciones para las que los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') según la invención se utilizan preferentemente sobre la base de su actividad farmacéutica como inhibidores de cGAS. Si bien la vía de cGAS es importante para la defensa del huésped contra los patógenos invasores, tal como una infección viral y la invasión de algunas bacterias intracelulares, el estrés celular y los factores genéticos también pueden causar la producción de dsADN celular anormal, por ejemplo, por fuga nuclear o mitocondrial y, por lo tanto, desencadenar respuestas autoinflamatorias. En consecuencia, los inhibidores de cGAS tienen un gran potencial terapéutico para ser utilizados en el tratamiento de diversas enfermedades autoinflamatorias y autoinmunitarias.

An *et al.*, Arthritis Rheumatol. Abril de 2017;69(4):800-807, divulgó que la expresión de cGAS en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) era significativamente más alta en pacientes con la enfermedad autoinmunitaria de lupus

eritematoso sistémico (SLE) que en controles normales. La medición dirigida de cGAMP por espectrometría de masas en tándem detectó cGAMP en el 15 % de los pacientes con SLE analizados, pero en ninguno de los controles normales o con artritis reumatoide. La actividad de la enfermedad fue mayor en los pacientes con SLE con cGAMP en comparación con los que no tenían cGAMP. Mientras que una mayor expresión de cGAS puede ser consecuencia de la exposición al interferón (IFN) de tipo I, la detección de cGAMP en pacientes con SLE con una mayor actividad de la enfermedad indica una posible implicación de la vía de cGAS en la expresión de la enfermedad.

Park *et al.*, Ann Rheum Dis. Octubre de 2018;77(10):1507-1515, también divulga la implicación de la vía de cGAS en el desarrollo de SLE.

Thim-Uam *et al.*, iScience 4 de septiembre de 2020;23(9), 101530 (doi: 10.1016/j.isci.2020.101530), divulga que la vía de STING media en el lupus a través de la activación de la maduración de las células dendríticas convencionales y la diferenciación de las células dendríticas plasmocitoides.

Gao *Et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU. 20 de octubre de 2015;112(42):E5699-705, describe que la activación de cGAS mediante ADN propio provoca ciertas enfermedades autoinmunitarias tal como interferonopatías.

Tonduti *et al.*, Expert Rev. Clin. Immunol. Febrero de 2020;16(2):189-198 divulga que los inhibidores de cGAS tienen un potencial terapéutico particular en el síndrome de Aicardi-Goutières, que es un trastorno inmunitario grave similar al lupus.

En Yu *et al.*, Cell 29 de octubre de 2020;183(3):636-649, se describe el vínculo entre el ADN mitocondrial desencadenado por TDP-43 y la activación de la vía cGAS/STING en la esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

Ryu *et al.*, Arthritis Rheumatol. Noviembre de 2020;72(11):1905-1915, también muestra que el ADN mitocondrial plasmático bioactivo se asocia con la progresión de la enfermedad en enfermedades fibrosantes específicas como la esclerosis sistémica (SSc) o las enfermedades pulmonares intersticiales (ILD), las enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes progresivas (PF-ILD) y la fibrosis pulmonar idiopática (IPF).

En Schuliga *et al.*, Clin. Sci. (Londres). 17 de abril de 2020;134(7):889-905, se describe que el auto-ADN perpetúa la senescencia de los fibroblastos pulmonares de la IPF de forma dependiente de cGAS.

Otros indicios científicos que vinculan la causa de otras enfermedades fibrosas como la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) con la vía cGAS/STING se han descrito

en Yu *et al.*, J. Clin. Invest. 1 de febrero de 2019;129(2):546-555, y en Cho *et al.*, Hepatology. Octubre de 2018;68(4): 1331-1346.

Nascimento *et al.*, Sci. Rep. 16 de octubre de 2019;9(1):14848, divulga que la liberación de auto-ADN y la detección dependiente de STING impulsan la inflamación debida al humo del cigarrillo en ratones, lo que insinúa un vínculo entre la vía cGAS-STING y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (CODP).

Ma *et al.*, Sci. Adv. 20 de mayo de 2020;6(21):eaaz6717, divulga que la colitis ulcerosa y la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) pueden frenarse al controlar la inflamación mediada por cGAS.

Gratia *et al.*, J. Exp. Med. 6 de mayo de 2019;216(5):1199-1213, muestra que la proteína del síndrome de Bloom restringe la detección inmunitaria innata de micronúcleos por parte de cGAS. En consecuencia, los inhibidores de cGAS tienen un potencial terapéutico en el tratamiento del síndrome de Bloom.

Kerur *et al.*, Nat. Med. Enero de 2018;24(1):50-61, describe que cGAS desempeña un papel importante en la activación del inflamasoma no canónico en la degeneración macular relacionada con la edad (AMD).

Además, los inhibidores de cGAS de la Fórmula **(I)** o de la Fórmula **(I')** también tienen un potencial terapéutico en el tratamiento del cáncer (ver Hoong *et al.*, Oncotarget. 28 de julio de 2020;11(30):2930-2955, y Chen *et al.*, Sci. Adv. 14 de octubre de 2020;6(42):eabb8941).

Además, los inhibidores de cGAS de la Fórmula **(I)** o de la Fórmula **(I')** tienen también un potencial terapéutico en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (Hu *et al.*, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 1 de junio de 2020;318(6):H1525-H1537).

Otros indicios científicos apuntan a una correlación entre la enfermedad de Parkinson y la vía cGAS/STING (Sliter *et al.*, Nature. Septiembre de 2018;561(7722):258-262) y entre el Síndrome de Sjögren y la vía cGAS/STING (Papinska *et al.*, J. Dent. Res. Julio de 2018;97(8):893-900) exist.

Además, los inhibidores de cGAS de la Fórmula **(I)** o de la Fórmula **(I')** tienen también un potencial terapéutico en el tratamiento de las infecciones por COVID-19/SARS-CoV-2, como se muestra en Di Domizio *et al.* Nature 19 de enero de 2022. doi: 10.1038/s41586-022-04421-w: "The cGAS-STING pathway drives type I IFN immunopathology in COVID-19", y en

Neufeldt *et al.*, Commun Biol. 12 de enero de 2022;5(1):45. doi: 10.1038/s42003-021-02983-5: "SARS-CoV-2 infection induces a pro-inflammatory cytokine response through cGAS-STING and NF-kappaB".

Además, los inhibidores de cGAS de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') tienen un potencial terapéutico en el tratamiento de la inflamación renal y la fibrosis renal como se muestra en Chung *et al.*, Cell Metab. 2019 30:784-799: "Mitochondrial Damage and Activation of the STING Pathway Lead to Renal Inflammation and Fibrosis", y en Maekawa *et al.*, Cell Rep. 2019 29:1261-1273: "Mitochondrial Damage Causes Inflammation via cGAS-STING Signaling in Acute Kidney Injury".

Además, los inhibidores de cGAS de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') tienen potencial terapéutico en el tratamiento del cáncer, como se muestra en Bakhoun *et al.*, Nature. 25 de enero de 2018;553(7689):467-472: "Chromosomal instability drives metastasis through a cytosolic DNA response", y en Liu *et al.*, Nature. Noviembre de 2018;563(7729):131-136: "Nuclear cGAS suppresses DNA repair and promotes tumorigenesis".

Además, los inhibidores de cGAS de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') tienen un potencial terapéutico en el tratamiento del dismetabolismo, ya que los animales STING^{gt} muestran una menor infiltración de macrófagos en el tejido adiposo tras una ingesta calórica elevada (HFD) subcrónica y la deficiencia de STING^{gt} e IRF3 conduce a una disminución de la glucosa y la insulina en sangre y a una reducción del peso corporal (Mao *et al*, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017;37 (5): 920-929).

Además, los inhibidores de cGAS de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') tienen un potencial terapéutico en el tratamiento de enfermedades vasculares y conducen a la reparación/regeneración vascular, porque la liberación de ADN mitocondrial en el citosol de las células endoteliales causa la activación de la vía cGAS/STING y a la supresión de la proliferación endotelial. Además, la inactivación del gen cGAS restaura la reparación/regeneración endotelial en un modelo de ratón de lesión pulmonar inflamatoria (Huang *et al*, Immunity, 2020, Mar 2017; 52 (3): 475-486.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2020,02.002).

Además, los inhibidores de cGAS de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') tienen un potencial terapéutico en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares relacionadas con la edad y la obesidad (Hamann *et al*, Immun Ageing, 14 de marzo de 2020; 17: 7; doi: 10.1186/s12979-020-00176-y.eCollection 2020).

En consecuencia, los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') como inhibidores de cGAS pueden usarse en el tratamiento de enfermedades autoinflamatorias y autoinmunes tales como lupus sistémico eritematoso (SLE), interferonopatías, síndrome de Aicardi-Goutières, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad inflamatoria

intestinal (IBD), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de Bloom, síndrome de Sjögren y enfermedad de Parkinson.

Además, los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') como inhibidores de cGAS pueden usarse en el tratamiento de una enfermedad fibrosante tal como esclerosis sistémica (SSc), interferonopatías, hepatitis esteatósica no alcohólica (NASH), enfermedad pulmonar intersticial (ILD), preferentemente enfermedad pulmonar intersticial fibrosante progresiva (PF-ILD), en particular fibrosis pulmonar idiopática (IPF).

Además, los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') como inhibidores de cGAS pueden usarse en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), insuficiencia cardíaca, infección por COVID-19/SARS-CoV-2, inflamación renal, fibrosis renal, dismetabolismo, enfermedades vasculares, enfermedades cardiovasculares y cáncer.

8 COMBINACIONES

Los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') se pueden administrar al paciente solos o en combinación con uno o más agentes farmacológicamente activos adicionales.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') pueden combinarse con uno o más agentes farmacológicamente activos seleccionados del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios, agentes antifibróticos, agentes antialérgicos, broncodilatadores, agonistas beta 2/betamiméticos, agonistas adrenérgicos, agentes anticolinérgicos, metotrexato, micofenolato mofetilo, moduladores de leucotrienos, inhibidores de JAK, anticuerpos antiinterleucina, inmunoterapéuticos no específicos como interferones u otras citoquinas/quimiocinas, moduladores de los receptores de citoquinas/quimiocinas (es decir, antagonistas o agonistas de receptores de citoquinas), agonistas de receptores tipo toll (= agonistas de TLR), reguladores de puntos de control inmunitarios, anticuerpos anti-TNF (Humira™) y agentes anti-BAFF (Belimumab y Etanercept).

Los agentes antifibróticos se seleccionan preferentemente entre la Pirfenidona y los inhibidores de la tirosina quinasa, como el Nintedanib, en donde se prefiere en particular el Nintedanib.

Los ejemplos preferidos de agentes antiinflamatorios son los NSAID y los corticosteroides.

Los NSAID se seleccionan preferentemente de ibuprofeno, naproxeno,

diclofenac, meloxicam, celecoxib, ácido acetilsalicílico (Aspirin™), indometacina, ácido mefenámico y etoricoxib.

Los corticosteroides se seleccionan preferentemente de Flunisolida, Beclometasona, Triamcinolona, Budesonida, Fluticasona, Mometasona, Ciclesonida, Rofleponida y Dexametasona.

Los agentes antialérgicos /antihistamínicos se seleccionan preferentemente de Epinastina, Cetirizina, Azelastina, Fexofenadina, Levocabastina, Loratadina, Ebastina, Desloratidina y Mizolastina.

Los agonistas beta 2 /betamiméticos pueden ser agonistas beta 2 de acción prolongada (LABA) o agonistas beta de acción corta (SABA). Los agonistas beta 2 /betamiméticos particularmente preferidos se seleccionan entre Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenalina, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalina, Tolubuterol, Olodaterol y Salbutamol, en particular Olodaterol.

Los agentes anticolinérgicos se seleccionan preferentemente entre las sales de ipratropio, sales de tiotropio, sales de glicopirronio y teofilina, en donde se prefiere en particular bromuro de tiotropio.

Los moduladores de leucotrienos se seleccionan preferentemente entre Montelukast, Pranlukast, Zafirlukast, Ibudilast y Zileuton.

Los inhibidores de JAK se seleccionan preferentemente entre Baricitinib, Cerdulatinib, Fedratinib, Filgotinib, Gandotinib, Lestaurtinib, Momelotinib, Pacritinib, Peficitinib, Ruxolitinib, Tofacitinib y Upadacitinib.

Los anticuerpos anti-interleucina se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en anticuerpos anti-IL23 tales como Risankizumab, anticuerpos anti-IL17, anticuerpos anti-IL1, anticuerpos anti-IL4, anticuerpos anti-IL13, anticuerpos anti-IL-5, anticuerpos anti-IL-6 tales como Actemra™, anticuerpos anti-IL-12 y anticuerpos anti-IL-15.

9 FORMULACIONES

Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier vía de administración adecuada, incluidas la administración sistémica y la administración tópica. La administración sistémica incluye administración oral, administración parenteral, administración transdérmica, administración rectal y administración por inhalación. La administración parenteral se refiere a las vías de administración distintas de la enteral, transdérmica o por inhalación, y suele ser por inyección o infusión. La administración parenteral incluye la inyección o infusión intravenosa,

intramuscular, intraesternal y subcutánea. La inhalación se refiere a la administración en los pulmones del paciente, ya sea a través de la boca o a través de las fosas nasales. La administración tópica incluye la aplicación en la piel. Los compuestos de la invención se pueden administrar a través de gotas oftálmicas para el tratamiento del síndrome de Sjörgen.

Las formas de administración adecuadas son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, soluciones, jarabes, emulsiones o polvos o aerosoles inhalables. El contenido de los compuestos farmacéuticamente activos en cada caso debe estar en un rango de 0,1 a 90 % en peso, preferentemente de 0,5 a 50 % en peso del total de la composición, por ejemplo, en cantidades que sean suficiente para lograr el rango de dosis especificado más adelante.

Los preparados pueden administrarse por vía oral en forma de comprimido, como polvo, como polvo en una cápsula (por ejemplo, una cápsula de gelatina dura), como solución o suspensión. Cuando se administra por inhalación, la combinación de sustancias activas puede darse en forma de polvo, como solución acuosa o acuosa-etanólica o utilizando una formulación de gas propulsor.

Por lo tanto, preferentemente, las formulaciones farmacéuticas se caracterizan por el contenido de uno o más compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') de acuerdo con las formas de realización preferidas anteriores.

Es particularmente preferible que los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') se administren por vía oral, y también es particularmente preferible que se administren una o dos veces al día. Los comprimidos adecuados se pueden obtener, por ejemplo, al mezclar las sustancias activas con excipientes conocidos, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, desintegrantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para retardar la liberación, tales como carboximetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa o acetato de polivinilo. Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

En consecuencia, los comprimidos recubiertos se pueden preparar al recubrir núcleos producidos de forma análoga a los comprimidos con sustancias que se utilizan normalmente para el recubrimiento de comprimidos, por ejemplo, colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr la liberación retardada o prevenir incompatibilidades, el núcleo también puede consistir en varias capas. De forma similar, el recubrimiento puede consistir en varias capas para lograr la

liberación retardada, posiblemente al utilizar los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos.

Los jarabes que contengan sustancias activas o combinaciones de estas de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente un endulzante, tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar, y un potenciador del sabor, por ejemplo, un saborizante tal como vainillina o extracto de naranja. También pueden contener adyuvantes de suspensión o espesantes tales como carboximetilcelulosa de sodio, agentes humectantes tales como, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o conservantes tales como p-hidroxibenzoatos.

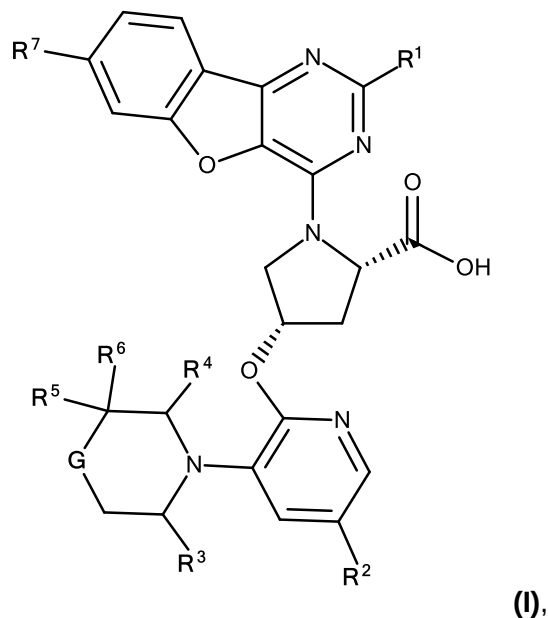
Las cápsulas que contienen una o más sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden prepararse, por ejemplo, al mezclar las sustancias activas con portadores inertes tales como lactosa o sorbitol y empaquetarlos en cápsulas de gelatina. Los supositorios adecuados pueden elaborarse, por ejemplo, al mezclar con portadores proporcionados para este fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o derivados de estos.

Los excipientes que se pueden utilizar incluyen, por ejemplo, agua, solventes orgánicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico tales como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de sésamo o de maní), alcoholes mono o polifuncionales (por ejemplo, etanol o glicerol), portadores tales como, por ejemplo, polvos minerales naturales (por ejemplo, caolín, arcilla, talco, tiza), polvos minerales sintéticos (por ejemplo, ácido silícico y silicatos altamente dispersos), azúcares (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulgentes (por ejemplo, lignina, licores de sulfito agotados, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato de sodio).

Para la administración oral los comprimidos pueden contener, por supuesto, además de los portadores mencionados anteriormente, aditivos tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de dicalcio en conjunto con varios aditivos tales como almidón, preferentemente almidón de papa, gelatina y similares. Además, se pueden usar lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco al mismo tiempo para el proceso de elaboración de comprimidos. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas pueden combinarse con diversos potenciadores de sabor o colorantes además de los excipientes mencionados anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I),



en donde

R¹ se selecciona de metilo, etilo, halometil, haloetilo y halógeno,

en donde

G se selecciona de O, **NR⁸**, **CH₂**, **C** y **CR⁸R⁹**,

en donde

R² se selecciona de H, halógeno, ciclopropilo, C₁₋₃-alquilo, C₂₋₅-alquinilo, -S-metilo y CN,

o en donde **R²** es un grupo cíclico, en donde este grupo cíclico se selecciona del grupo que consiste en un fenilo o un heteroarilo de cinco a seis miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de N, S y O, en donde este grupo cíclico está sustituido por uno o dos sustituyentes **R¹⁰** idénticos o diferentes,

en donde

R³ es H o metilo,

R⁴ es H o metilo,

R⁵ se selecciona de H, metilo, -CN, -metileno-OH y -CF₃,

o **R⁵** puede ser estar ausente,

R⁶ se selecciona de H, metilo, -CN, -metileno-OH y -CF₃,

o **R⁵** y **R⁶** junto con los átomos C en el medio forman un anillo seleccionado de oxetano, tetrahydrofurano y ciclopropano,

R^7 se selecciona de H, halógeno, (C_{1-3}) -alquilo y halo- (C_{1-3}) -alquilo,

R^8 se selecciona de CN, H y metilo,

R^9 se selecciona de H, metilo y halógeno

o R^9 puede ser estar ausente,

en donde cada R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, haloalquilo, -metilo, -etilo, -NH-CO-metilo, -N(CH₃)₂, -CH₂-OH, -NH(CH₃), -O- (C_{1-3}) -alquilo, -CN, -S-CH₃, -CO-NH₂, -CH₂-NH(CH₃), -CH₂-NH₂, -SO-(CH₃), ciclopropilo y -O- R^{11} ,

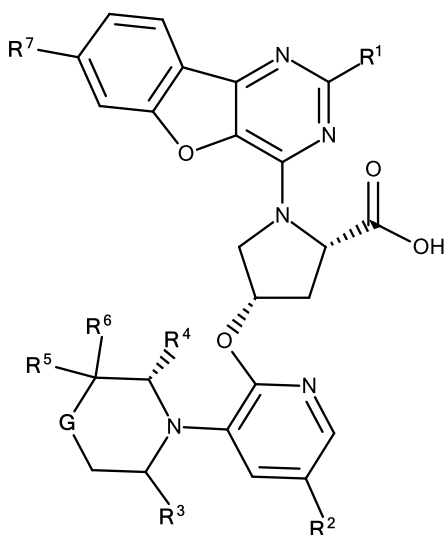
en donde cada R^{11} es un heterociclo de cinco o seis miembros con uno o dos heteroátomos, cada uno de ellos seleccionado independientemente de N, O y S,

o G es CR^8R^9 , R^5 y R^9 están ausentes, y R^8 y R^6 y los dos átomos de C entre R^8 y R^6 forman un heterociclo aromático o no aromático anulado de cinco miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de N, S y O,

o G es CR^8R^9 y R^5 y R^9 están ausentes, y R^8 y R^9 forman junto con el átomo de C entre R^8 y R^9 un anillo de diazirina,

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la Fórmula (I'),



(I'),

en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y G se definen como en la reivindicación 1

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

3. El compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o de la Fórmula (I') de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^7 se selecciona de H, F, Cl, metilo, etilo, halometilo y haloetilo,

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

4. El compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o de la Fórmula (I') de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^1 se selecciona de halometilo, haloetilo y metilo,

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^1 es un fluorometilo seleccionado del grupo que consiste en $-CF_3$, $-CHF_2$ y $-CH_2F$,

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

6. El compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o de la Fórmula (I') de acuerdo con la reivindicación 2, en donde al menos uno de R^3 y R^4 es metilo,

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

7. El compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o de la Fórmula (I') de acuerdo con la reivindicación 2, en donde uno de R^3 y R^4 es metilo y el otro es H,

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

8. El compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o de la Fórmula (I') de acuerdo con la reivindicación 2, en donde G es O

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

9. El compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o de la Fórmula (I') de acuerdo con la reivindicación 2,

en donde G es O,

y en donde uno de R^3 o R^4 es metilo y el otro es H

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8,

en donde R^4 es metilo y R^3 es H,

en donde R^5 y R^6 junto con los átomos C en el medio forman un anillo de oxetano,

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

11. El compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o de la Fórmula (I') de acuerdo con la reivindicación 2,

en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en H, etinilo, 1-propinilo, -S-metilo, halógeno,

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

12. El compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o de la

Fórmula (I') de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^2 es etinilo

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

13. El compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o de la Fórmula (I') de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^4 es metilo y R^3 es H,

en donde G es O,

en donde R^5 y R^6 juntos forman un anillo de oxetano

en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en H, etinilo, 1-propinilo, -S-metilo, halógeno,

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

14. El compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o de la Fórmula (I') de acuerdo con la reivindicación 2,

en donde R^2 es un grupo cíclico, en donde el grupo cíclico se selecciona del grupo que consiste en un fenilo o un heteroarilo de cinco a seis miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O, en donde este grupo cíclico está sustituido por uno o dos sustituyentes R^{10} idénticos o diferentes,

en donde cada R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, haloalquilo, -metilo, -etilo, -NH-CO-metilo, -N(CH₃)₂, -CH₂-OH, -NH(CH₃), -O-CH₃, -CN, -S-CH₃, -CO-NH₂, -CH₂-NH(CH₃), -CH₂-NH₂, -SO-(CH₃), ciclopropilo y -O- R^{11} ,

en donde cada R^{11} se selecciona de un heterociclo de cinco o seis miembros con uno o dos heteroátomos, cada uno de ellos seleccionado independientemente de N, y O,

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde R^2 es un grupo cíclico seleccionado del grupo que consiste en pirazolilo, piridinilo, imidazolilo, fenilo e isoxazolilo,

en donde este grupo cíclico está sustituido por uno o dos sustituyentes R^{10} idénticos o diferentes,

en donde cada R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, haloalquilo, -metilo, -etilo, -NH-CO-metilo, -N(CH₃)₂, -CH₂-OH, -NH(CH₃), -O-CH₃, -CN, -S-CH₃, -CO-NH₂, -CH₂-NH(CH₃), -CH₂-NH₂, -SO-(CH₃), ciclopropilo y -O- R^{11} ,

en donde cada R^{11} es tetrahidropirano,

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15,

en donde **G** es O,

en donde uno de **R**³ o **R**⁴ es metilo y el otro es H,

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16,

en donde **R**⁴ es metilo y **R**³ es H,

en donde **R**⁵ y **R**⁶ juntos con el átomo C en el medio forman un anillo de oxetano

y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

18. El compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o de la Fórmula (I') de acuerdo con la reivindicación 2, en donde

G es CR⁸R⁹

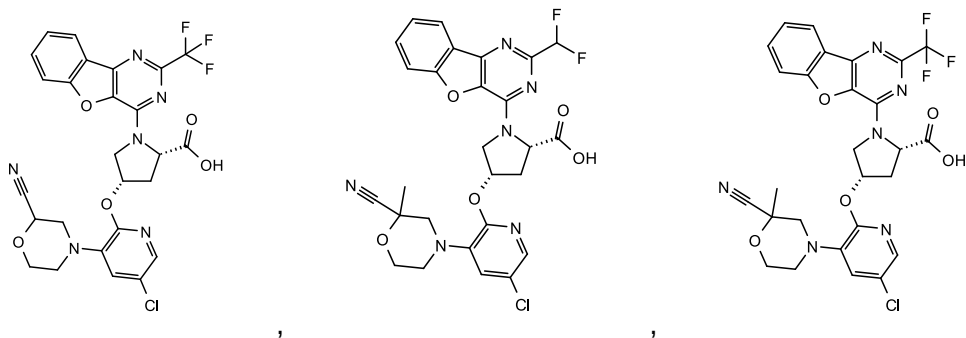
y en donde

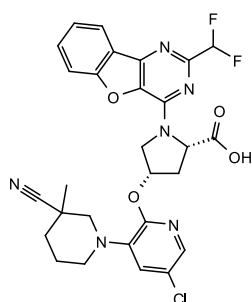
R⁸ y **R**⁶ y los dos átomos de C entre **R**⁸ y **R**⁶ forman un heterociclo aromático anulado de cinco miembros que comprende uno o dos heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de N, y O, que se selecciona de un anillo de isoxazolilo anulado, un anillo de pirazolilo anulado, un anillo de pirrolilo anulado y un anillo de furanilo anulado

en donde **R**⁹ and **R**⁵ están ausentes,

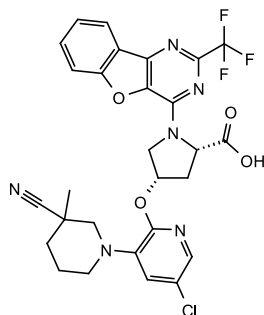
y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

19. El compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o de la Fórmula (I') de acuerdo con la reivindicación 2, que se selecciona del grupo que consiste en

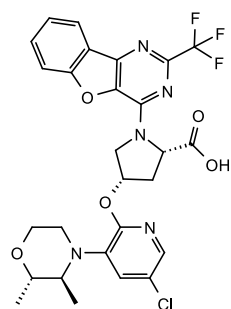




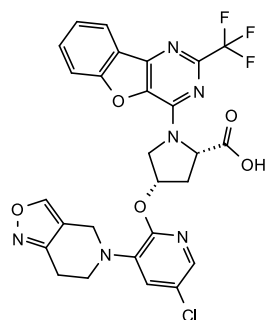
1



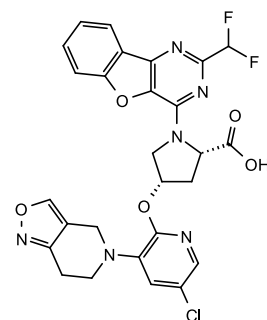
1



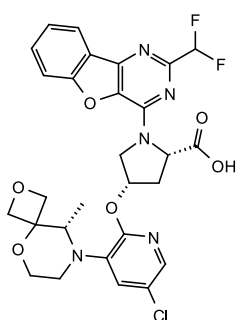
1



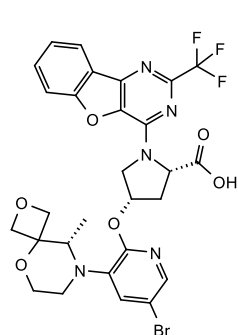
1



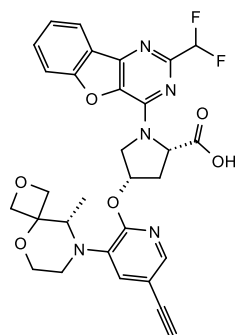
1



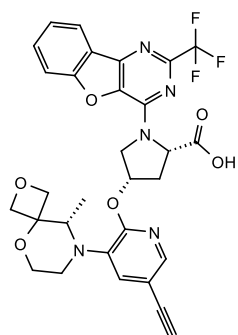
1



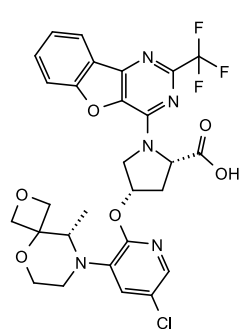
1



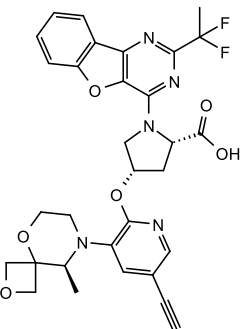
1



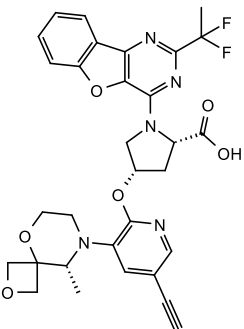
1



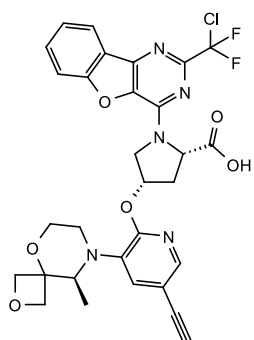
1



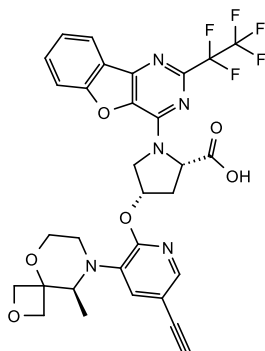
1



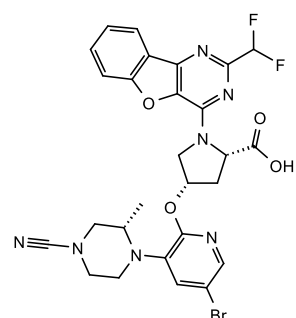
1



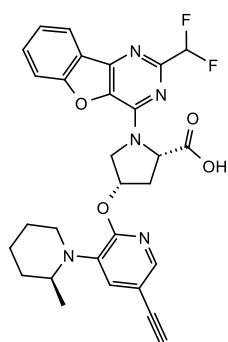
,



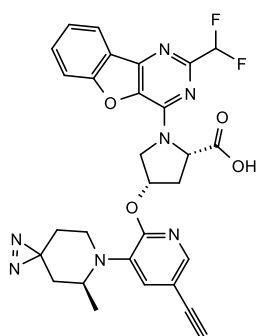
,



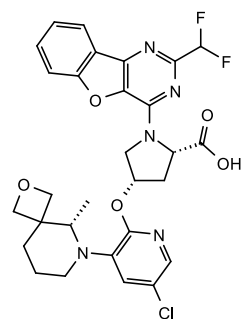
,



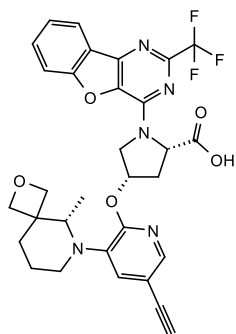
,



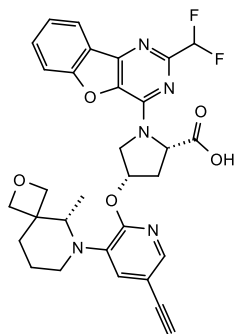
,



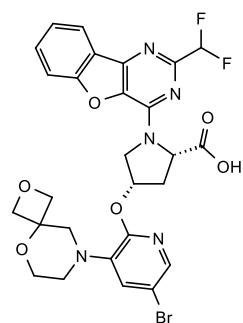
,



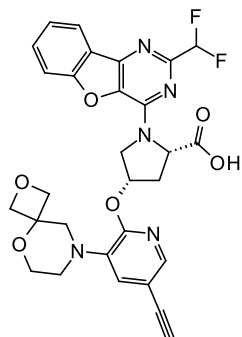
,



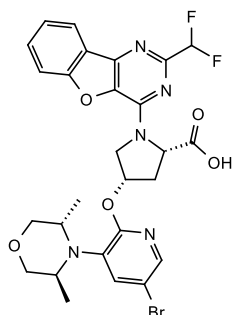
,



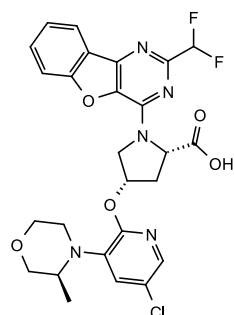
,



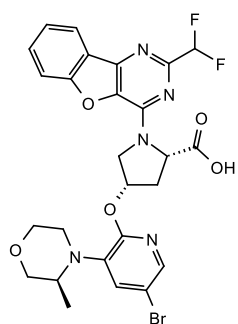
,



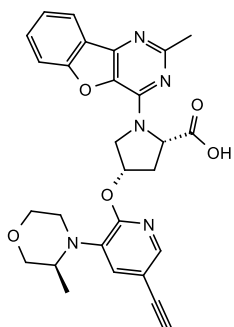
,



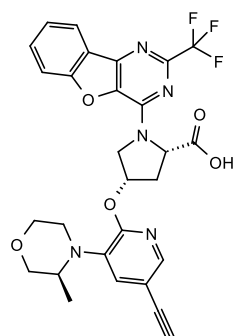
,



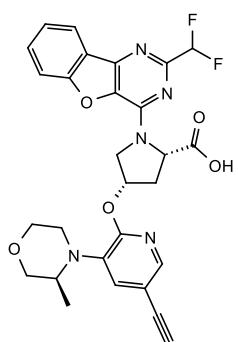
1



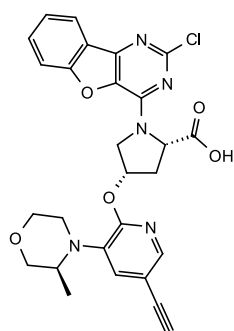
1



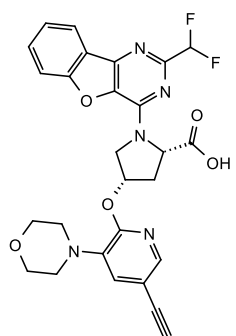
1



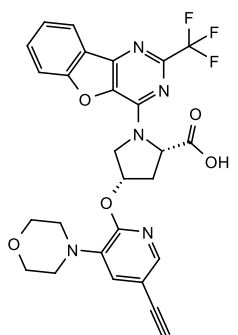
1



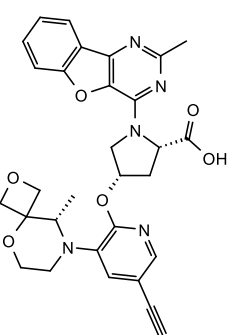
1



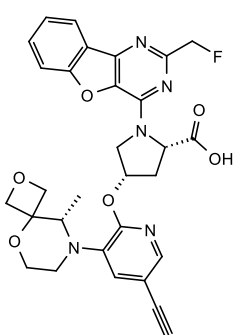
1



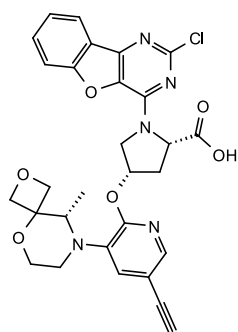
1



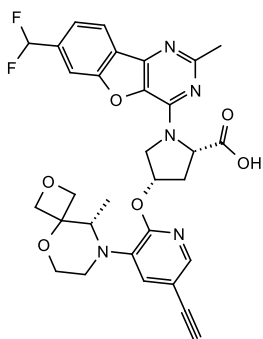
1



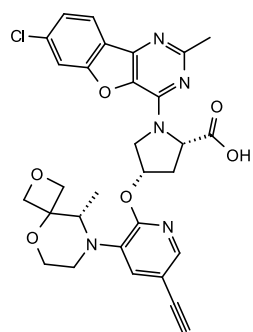
1



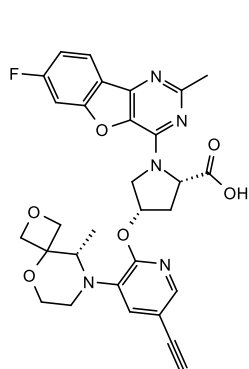
1



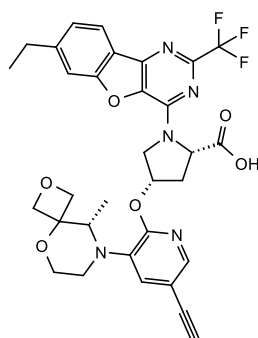
1



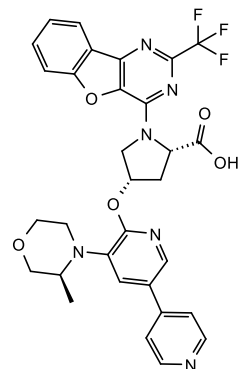
1



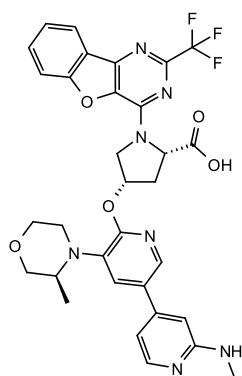
1



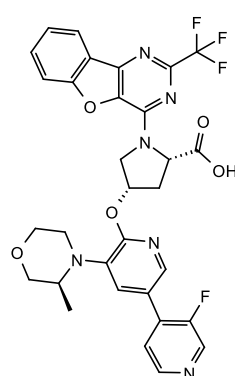
1



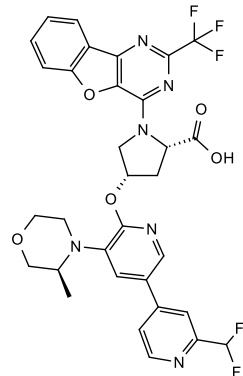
1



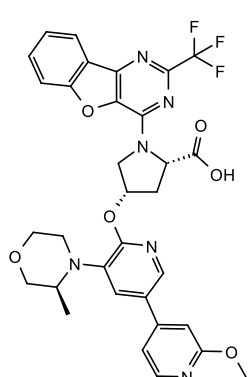
1



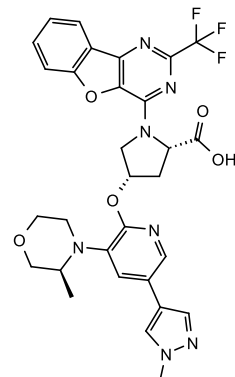
1



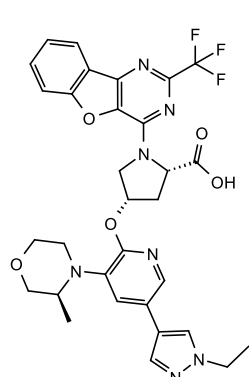
1



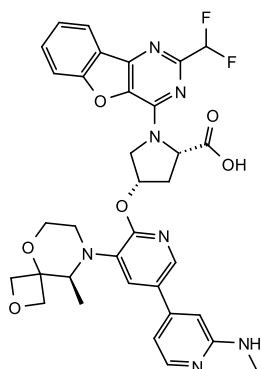
1



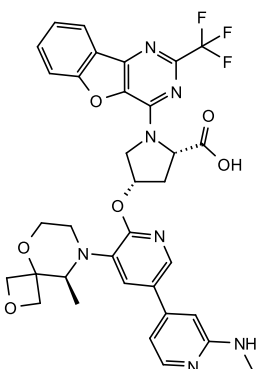
1



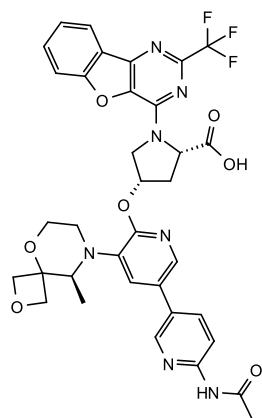
1



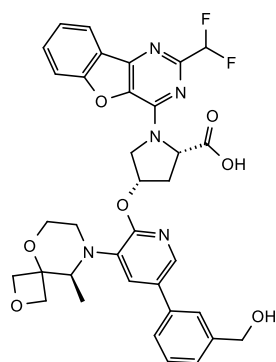
1



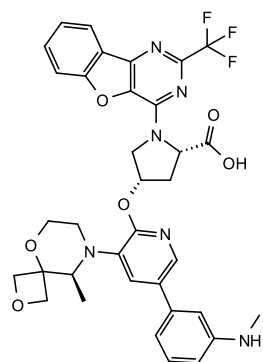
1



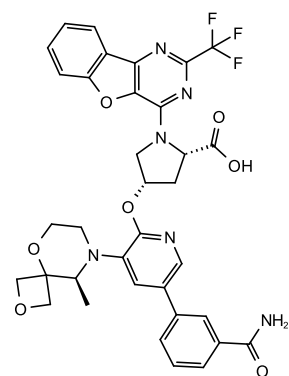
1



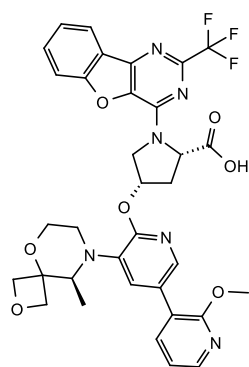
1



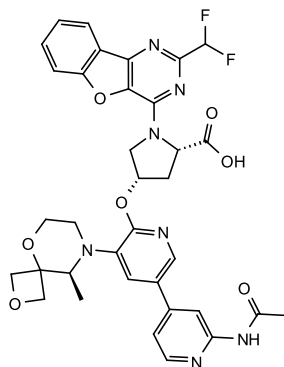
1



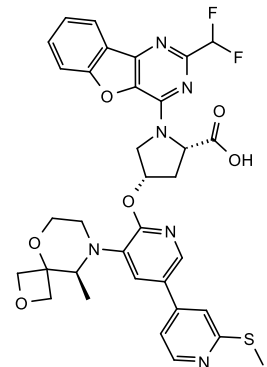
1



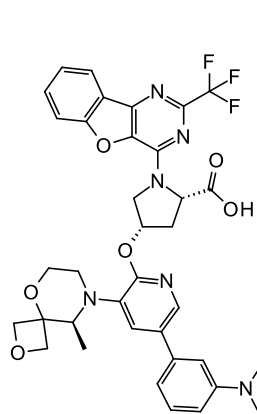
1



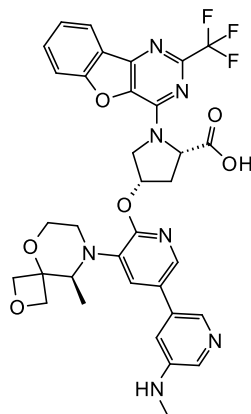
1



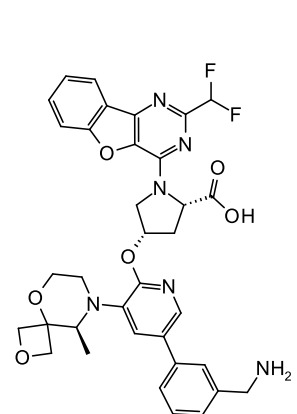
1



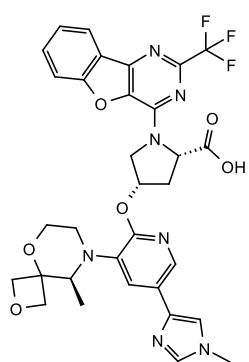
1



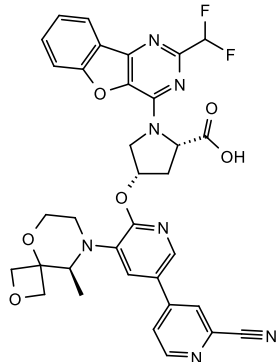
1



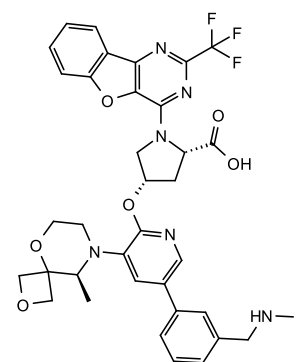
1



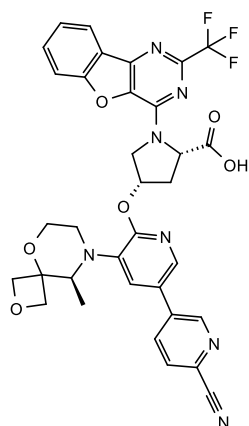
1



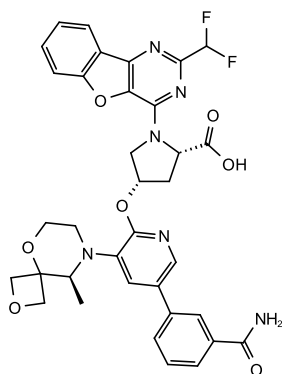
1



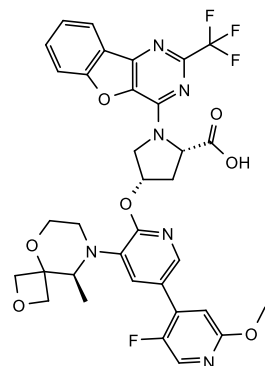
1



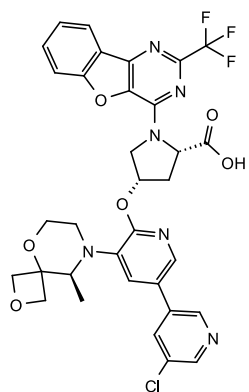
1



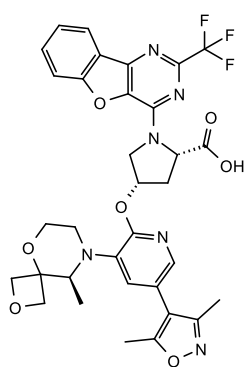
1



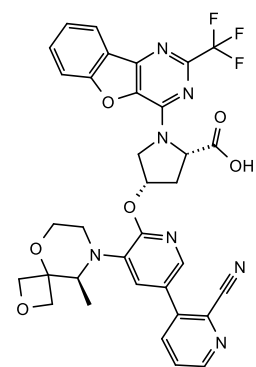
1



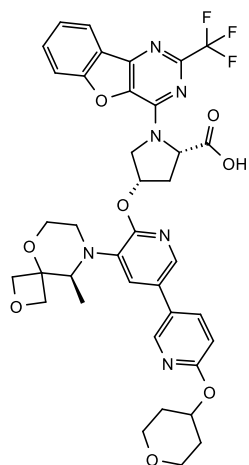
1



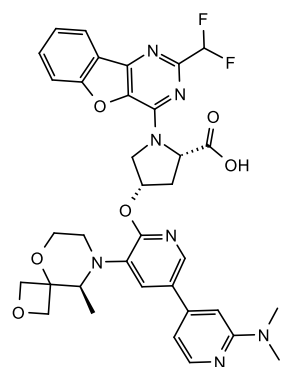
1



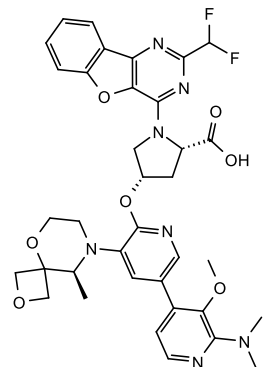
1



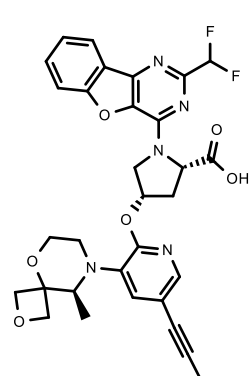
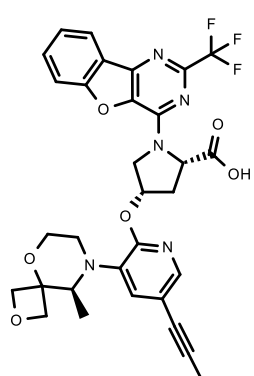
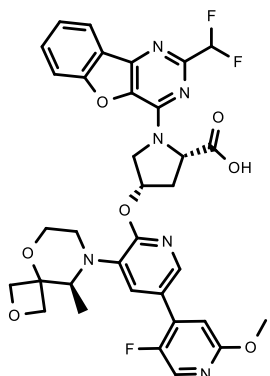
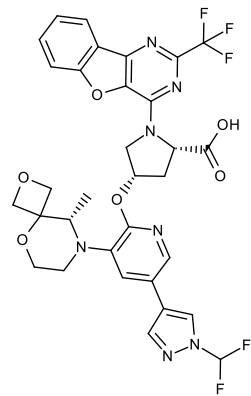
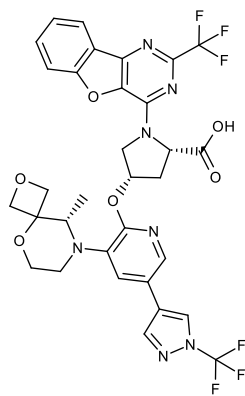
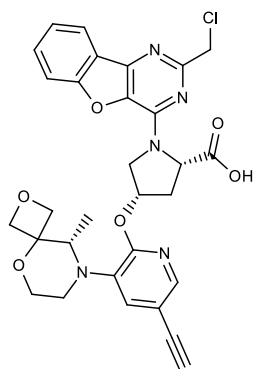
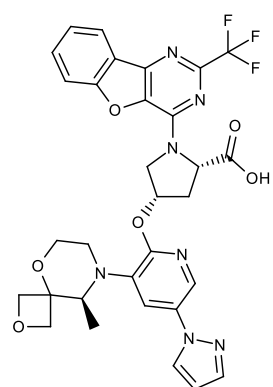
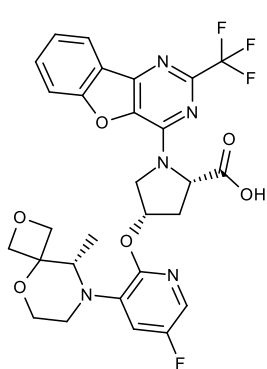
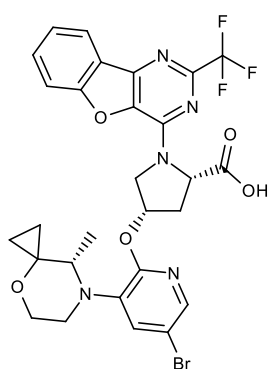
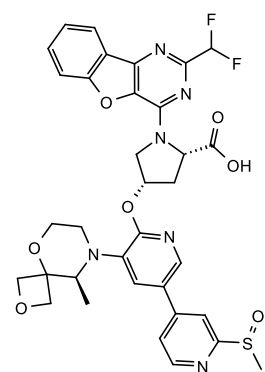
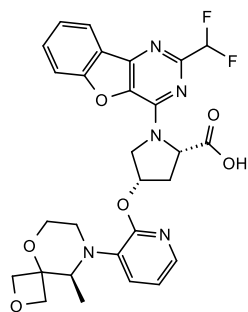
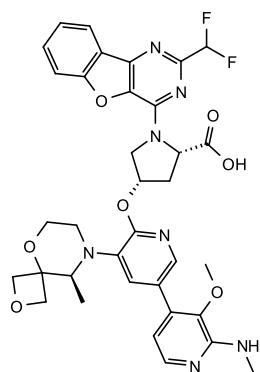
1

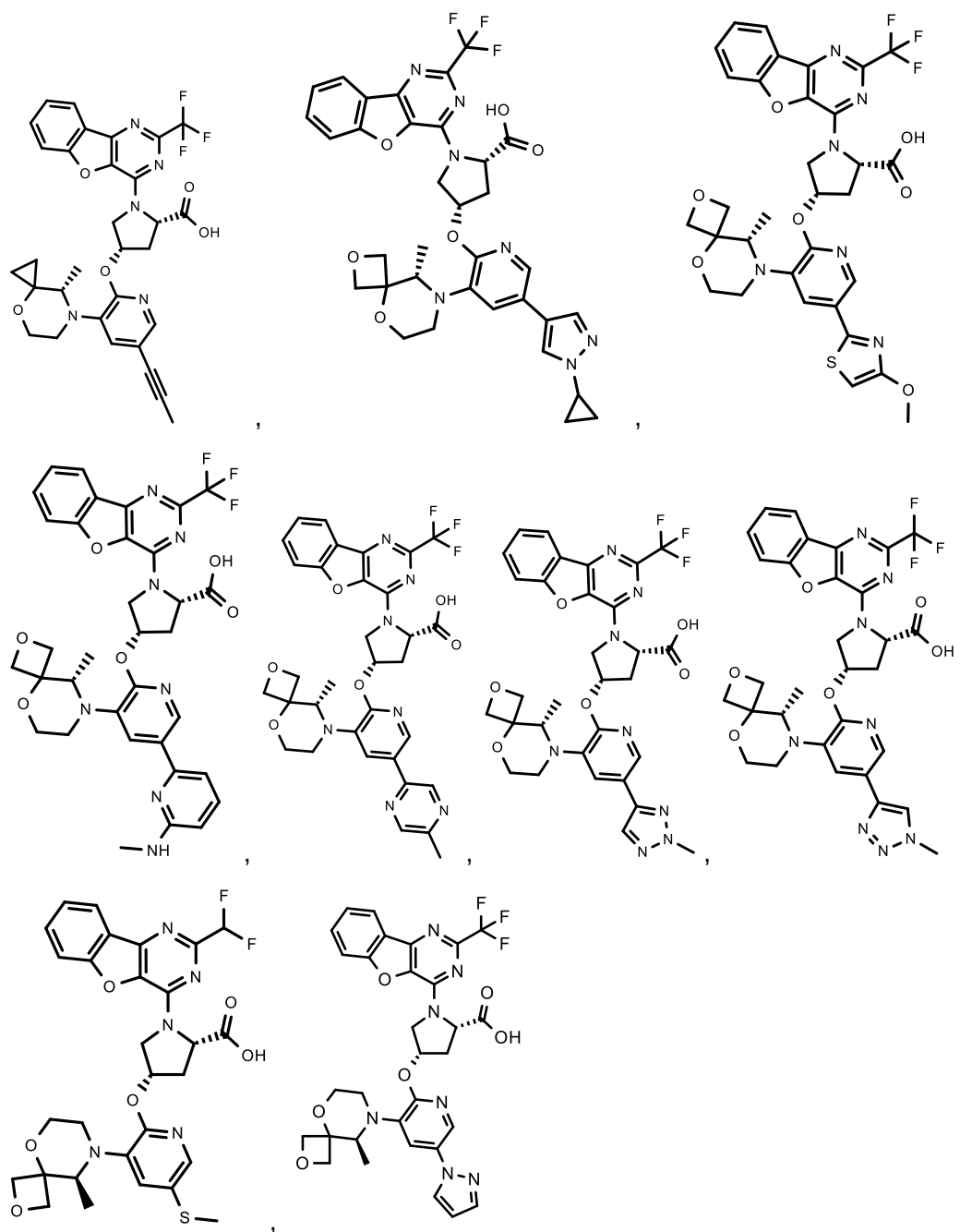


1



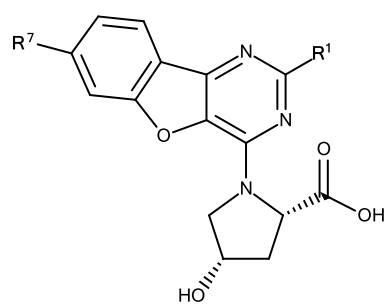
1





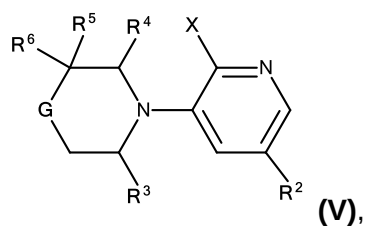
y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

20. Un intermediario de la Fórmula (IV)

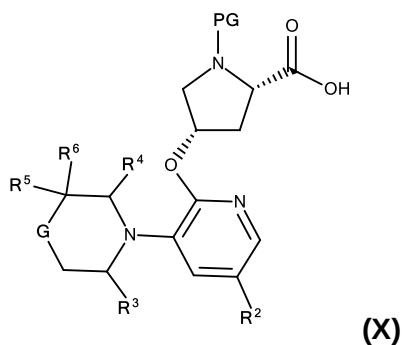


(IV),

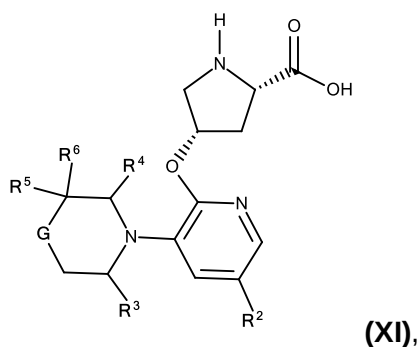
o la Fórmula **(V)**



o la Fórmula **(X)**



o la Fórmula **(XI)**

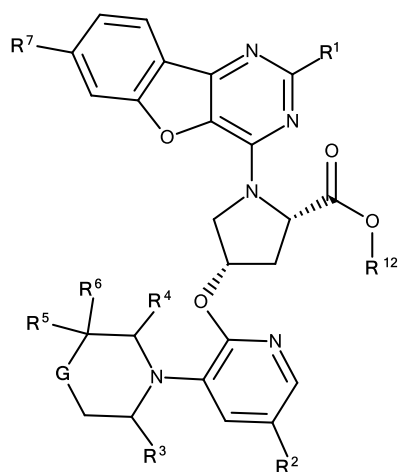


en donde **G**, **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶** y **R⁷** son como se definen de acuerdo con la reivindicación 1

y en donde **X** es F o NO₂,

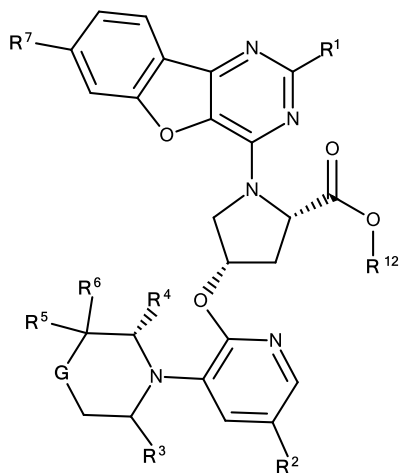
y en donde **PG** es un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en ter-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetilenooxicarbonilo (Fmoc) y aliloxicarbonilo (Alloc).

21. Un profármaco de acuerdo con cualquiera de los compuestos como se definieron de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, de la Fórmula **(A)**



(A),

o de la Fórmula (A')



(A'),

en donde **R¹²** es C₁₋₄-alquilo, arilo, -CH₂-arilo, NH-SO₂-C₁₋₃-alquilo.

22. El profármaco de la Fórmula (A) o de la Fórmula (A') de acuerdo con la reivindicación 21, en donde **R¹²** es metilo.

23. El compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso en el tratamiento de una enfermedad que puede tratarse mediante la inhibición de cGAS.

24. El compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en lupus sistémico eritematoso (SLE), interferonopatías, síndrome de Aicardi-Goutières, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de Bloom, síndrome de Sjogren, enfermedad de Parkinson, insuficiencia cardíaca y cáncer, esclerosis sistémica (SSc), hepatitis esteatósica no alcohólica (NASH), enfermedad

pulmonar intersticial (ILD), preferentemente enfermedad pulmonar intersticial fibrosante progresiva (PF-ILD), en particular fibrosis pulmonar idiopática (IPF).

25. El compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en lupus sistémico eritematoso (SLE), interferonopatías, síndrome de Aicardi-Goutières, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de Bloom, síndrome de Sjögren y enfermedad de Parkinson.

26. El compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso en el tratamiento de una enfermedad fibrosante seleccionada del grupo que consiste en esclerosis sistémica (SSc), interferonopatías, hepatitis esteatósica no alcohólica (NASH), enfermedad pulmonar intersticial (ILD), preferentemente enfermedad pulmonar intersticial fibrosante progresiva (PF-ILD), en particular fibrosis pulmonar idiopática (IPF).

27. El compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso en el tratamiento de una enfermedad fibrosante seleccionada del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad (AMD), insuficiencia cardíaca, infección por COVID-19/SARS-CoV-2, inflamación renal, fibrosis renal, dismetabolismo, enfermedades vasculares, enfermedades cardiovasculares y cáncer.

28. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y opcionalmente uno o más portadores y/o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

29. La composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 en combinación con uno o más agentes activos seleccionados del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios, agentes antifibróticos, agentes antialérgicos, broncodilatadores, agonistas beta 2/betamiméticos, agonistas adrenérgicos, agentes anticolinérgicos, metotrexato, micofenolato mofetilo, moduladores de leucotrienos, inhibidores de JAK, anticuerpos antiinterleucina, inmunoterapéuticos no específicos como interferones u otras citoquinas/quimioquinas, moduladores de los receptores de citoquinas/quimiocinas, agonistas de receptores tipo toll, reguladores de puntos de control inmunitarios, un anticuerpo anti-TNF como Humira™, un anticuerpo anti-BAFF

como Belimumab y Etanercept.

30. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') se combina con uno o más agentes antifibróticos seleccionados del grupo que consiste en Pirfenidon y Nintedanib.

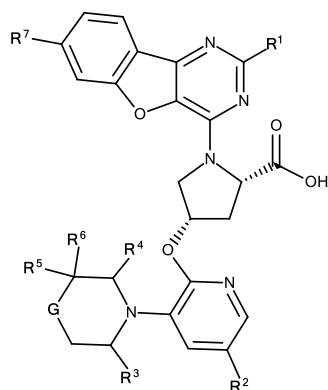
31. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') se combina con uno o más agentes antiinflamatorios seleccionados del grupo que consiste en NSAID y corticosteroides.

32. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') se combina con uno o más agentes activos seleccionados del grupo de broncodilatadores, agonistas beta 2/betamiméticos, agonistas adrenérgicos y agentes anticolinérgicos.

33. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (I') se combina con uno o más anticuerpos anti-interleucina seleccionados del grupo que consiste en anticuerpos anti-IL-23 tales como Risankizumab, anticuerpos anti-IL-17, anticuerpos anti-IL-1, anticuerpos anti-IL-4, anticuerpos anti-IL-13, anticuerpos anti-IL-5, anticuerpos anti-IL-6 tales como Actemra™, anticuerpos anti-IL-12 y anticuerpos anti-IL-15.

RESUMEN

La invención se refiere a nuevos derivados de prolina de la Fórmula (I) como inhibidores de cGAS,



(I),

en donde **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶**, **R⁷**, **R⁸**, **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹** y **G** se definen como en la reivindicación 1, y profármacos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos compuestos para el tratamiento de enfermedades tales como lupus sistémico eritematoso, esclerosis sistémica (SSc), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad pulmonar intersticial (ILD) y fibrosis pulmonar idiopática (IPF).