INHIBIDORES DEL VIRUS RESPIRATORIO SINCITIAL HUMANO Y DEL METAPNEUMOVIRUS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos terapéuticos útiles para la inhibición de la replicación del virus respiratorio sincitial y de la replicación del metapneumovirus. Los compuestos terapéuticos pueden utilizarse en el tratamiento o prevención de una infección por el virus respiratorio sincitial y de una infección por el metapneumovirus.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los paramixovirus son virus de ARN de cadena negativa con envuelta que son patógenos importantes para los seres humanos y los animales. El virus respiratorio sincitial humano (hRSV, RSV) pertenece a la familia *Paramyxoviridae*, subfamilia *Pneumovirinae*. Se han identificado dos subtipos, el tipo A y el tipo B, y son una causa importante de infecciones respiratorias graves y algunas veces incluso mortales en niños de menos de 6 meses. Los adultos con enfermedades subyacentes, tales como COPD, asma, cáncer, estado inmunodeprimido, incluyendo el VIH o tras un trasplante, también corren el riesgo de desarrollar infecciones graves por RSV. El quince por ciento de las hospitalizaciones anuales en adulos de más de 50 años se deben a infecciones respiratorias agudas causadas por el RSV. En los Estados Unidos, el RSV causa más de 100.000 hospitalizaciones al año y se estima que produce 160.000 muertes cada año en total. Otros miembros de esta familia de virus, entre los que se incluyen el metapneumovirus humano (hMPV) y el virus paragripal humano (hPIV), también son responsables de enfermedades respiratorias agudas similares a la del hRSV.

El genoma del RSV es una molécula de ARN monocatenaria de cadena negativa de aproximadamente 15 kb, que codifica 11 proteínas. Dos de estas proteínas son las glicoproteínas principales de la superficie del virión. Estas son la proteína de unión (G), que interviene en la unión del virus de las células, y la proteína de fusión (F), que promueve tanto la fusión de las membranas del virus y la célula en las etapas iniciales del ciclo infeccioso como la fusión de la membrana de las células infectadas con las de células adyacentes para formar los sincitios característicos. Cuatro de los polipéptidos, junto con el genoma de ARN del virus, forman el complejo de ribonucleoproteína (RNP) del RSV. Estas proteínas son la proteína de la nucleocápsida (N), la fosfoproteína (P), la proteína ARN polimerasa (L) y el factor de transcripción M2-1, que también son necesarias para la transcripción y replicación del genoma del virus y objeto de investigaciones farmacológicas.

Después del hRSV, hMPV es la segunda causa más común de infección del tracto respiratorio inferior en niños pequeños. El hMPV es responsable del 5-40 % de infecciones del tracto respiratorio en niños hospitalizados y ambulatorios. En adultos sanos, el hMPV generalmente produce infecciones leves del tracto respiratorio; sin embargo, los adultos de 70 años y más, los individuos inmunodeprimidos y las personas con comorbilidades tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) tienen más riesgo de padecer una enfermedad más grave y de hospitalización como resultado de una infección por hMPV. El genoma del hMPV es de aproximadamente 13 kb y la organización es similar a la del hRSV. La replicación del ARN del genoma del hMPV y la transcripción del ARNm se basan en la proteína polimerasa L del hMPV, que es altamente homóloga a la proteína polimerasa L del hRSV.

Actualmente se dispone de pocas opciones para la profilaxis y el tratamiento de las infecciones por RSV. No se ha comercializado ninguna vacuna para el RSV. Un ensayo clínico con un virus inactivado con formalina se asoció con una mayor gravedad de la enfermedad en lactantes tras la infección por RSV (véase Kim *et al., American Journal of Epidemiology*, 89:422-434 (1969)). El anticuerpo monoclonal palivizumab (Synagis®) está aprobado para uso prolfiláctico, pero tiene eficacia limitada y su uso está limitado a lactantes de alto riesgo debido a su alto coste. La rivavirina (ViraZole®), antiviral de amplio espectro que es un análogo de nucleósido de guanosina está aprobada como tratamiento inhalado para la infección por RSV en lactantes, pero se carece de datos claros de eficacia (Fearns *et al*., 2016 Antiviral Research, 134:63-76). Además, el potencial teratógeno de la ribavirina aumenta los riesgos significativos para los cuidadores. El tratamiento estándar actual para los pacientes con infección por RSV es paliativo e incluye suplemento de oxígeno y líquidos intravenosos.

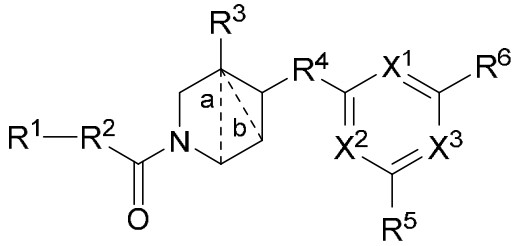
Sigue existiendo la necesidad de agentes antivirales con propiedades farmacocinéticas adecuadas para un número significativo de pacientes en la población afectada. La presente invención proporciona nuevos inhibidores de la replicación del hRSV y el hMPV útiles para la inhibición de la replicación del virus respiratorio sincitial y de la replicación del metapneumovirus para abordar esta necesidad.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente divulgación se refiere a compuestos de Fórmula I y a realizaciones de los mismos para su uso como agentes antivíricos para la inhibición de la replicación del hRSV y el hMPV y para el tratamiento y/o profilaxis de una infección por hRSV y hMPV. También se proporcionan composiciones y métodos de uso que comprenden los compuestos de esta divulgación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente divulgación se refiere a compuestos de Fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R1 es un anillo heterociclilo aromático de 5 miembros que comprende:

(1) dos átomos de carbono y (ii) dos de N y uno de NH o (i) tres de N,

(2) tres átomos de carbono y (i) dos de N, (ii) N y NH, o (iii) N y uno de S u O, o

(3) cuatro átomos de carbono y uno de S u O,

en donde el anillo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 4 sustituyentes, según lo permita la valencia, seleccionados independientemente en cada caso entre halo y alquilo C_{1-6};

R2 es un anillo heterociclilo aromático de 5 miembros que comprende:

(1) tres átomos de carbono y (i) dos de N, (ii) N y NH, o (iii) N y uno de S u O, o

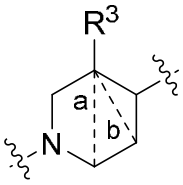
(2) dos átomos de carbono y (i) tres de N, (ii) dos de N y uno de NH o (iii) dos de N y uno de S u O,

en donde el anillo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, según lo permita la valencia, seleccionados independientemente en cada caso entre:

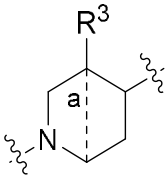
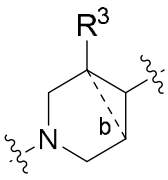
(a) halo, (b) $-NH_2$, (c) -cicloalquilo C_{3-6},

(d) -alquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo, -OH y $-NH_2$, y

(e) -Oalquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo, -OH y $-NH_2$;



representa un anillo bicíclico que es:

(i)  o (ii) 

2-azabiciclo[2.2.0]hexano 3-azabiciclo[3.1.0]hexano;

R3 es -H, halo o -alquilo C_{1-6};

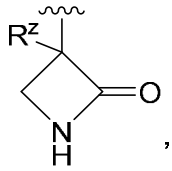
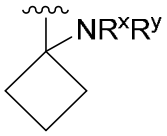
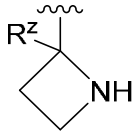
R^4 es -O- o -NH-;

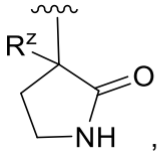
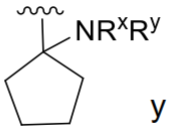
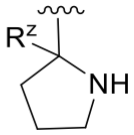
Uno de **X^1**, **X^2** y **X^3** es N y cada uno de los otros es CH**;**

R^5 se selecciona entre:

(1) -alquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo, -OH, $-NR^XR^Y$ y $-C(O)NR^XR^Y$,

(2) $-C(O)NR^XR^Y$,

(3)  ,  ,  , y

(4)  ,  y  ,

en donde R^X y R^Y se seleccionan independientemente entre -H, -alquilo C_{1-6} y R^Z es -alquilo C_{1-6}; y

R^6 se selecciona entre:

(1) fenilo, sin sustituir o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre:

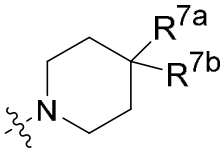
(a) halo, (b) -CN,

(c) -alquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo y -OH;

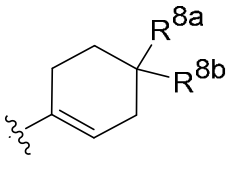
(d) -Oalquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo y -OH, y

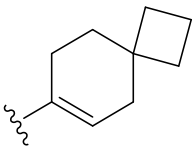
(e) -cicloalquilo C_{3-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo, -OH, -alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6};

(2) piridinilo, sin sustituir o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre (i) halo, (ii) CN y (iii) -alquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 de F y/o Cl;

(3)  en donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona entre -H, -alquilo C_{1-6} en donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona entre -H, -alquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido

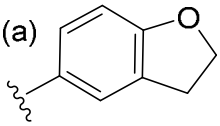
con 1 a 6 de F y/o Cl;

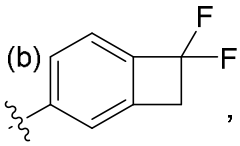
(4) 

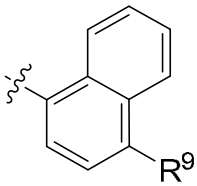
y 

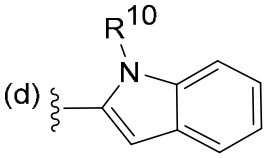
en donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona entre -H, -alquilo C_{1-3} y $-CF_3$;

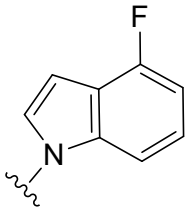
(5) Un sistema de anillo bicíclico seleccionado entre:

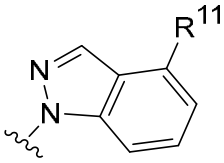
(a) 

, (b) 

, (c) 

(d) 

, (e) 

y (f) 

,

en donde R^9, R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente en cada caso entre -H, -alquilo C_{1-6}, $-CF_3$ y 1, 2 o 3 de halo.

(6) -cicloalquilo C_{3-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo, -OH, -alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6}; y

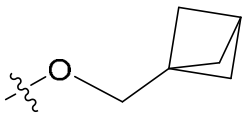
(7) pirazolilo, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre:

(a) 1 a 3 de halo, (b) CN,

(c) -alquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo, -OH y -Oalquilo C_{1-6};

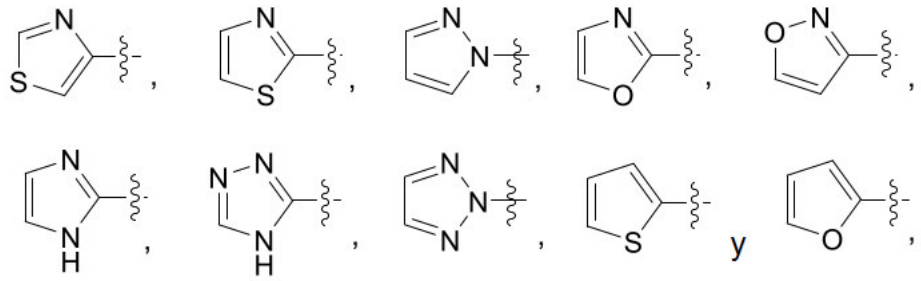
(d) -Oalquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo, -OH y Oalquilo C_{1-6}, y

(e) -cicloalquilo C_{3-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo, -OH y -Oalquilo C_{1-6}; y

(8) 

.

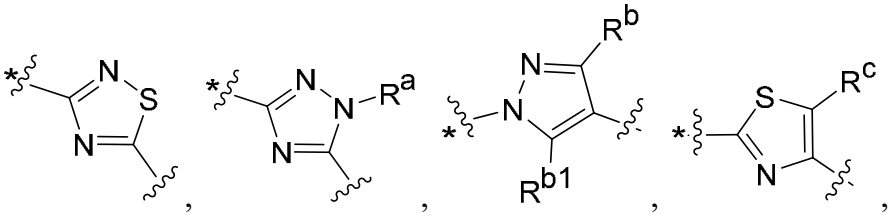
En la Realización 1 de esta divulgación están compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde **R^1** es un anillo heterociclilo aromático de 5 miembros seleccionado entre: tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, pirazolilo, tiofenilo y furanilo, en donde cada anillo está sin sustituir o sustituido con 1 a 4 sustituyentes, según lo permita la valencia, seleccionados independientemente en cada caso entre halo y alquilo C_{1-6}. En una primera clase de la Realización 1, R^1 se selecciona entre:

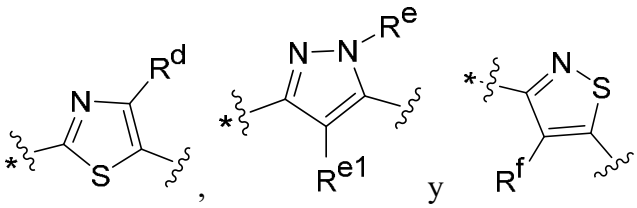


en donde el anillo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, según lo permita la valencia, seleccionados independientemente en cada caso entre halo y alquilo C_{1-6}. En una segunda clase de la misma, los sustituyentes se seleccionan en cada caso entre F, Cl y
alquilo C_{1-3}. En una tercera clase de la misma, el anillo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, según lo permita la valencia, seleccionados en cada caso entre F, Cl y alquilo C_{1-3} (p. ej., metilo).

En la Realización 2 de esta divulgación están compuestos de Fórmula I y la Realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde **R^2** es un anillo heterociclilo aromático de 5 miembros seleccionado entre: tiadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, tiazolilo e isotiazolilo, en donde cada uno está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, según lo permita la valencia, seleccionados entre (i) halo (p. ej., F y Cl), (ii) $-NH_2$, (iii) alquilo C_{1-3}
sin sustituir o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre halo (por ejemplo, F y Cl), -OH y cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclopropilo).

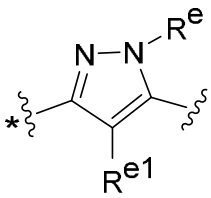
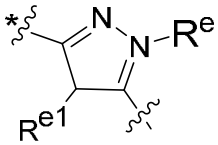
En una clase de la Realización 2, R^2 se selecciona entre:





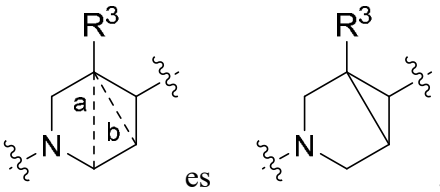
en donde * es el punto de unión a R^1,

y cada uno de R^a, R^b, R^{b1}, R^c, R^d, R^e, R^{e1} y R^fse selecciona independientemente entre: (a) -H, (b) halo, (c) $-NH_2$, (d) -cicloalquilo C_{3-6}, (e) -alquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo, -OH y $-NH_2$, y (f) -Oalquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo, -OH y $-NH_2$.

La estructura  mencionada anteriormente puede ilustrarse de otro modo en la presente divulgación como estructura  .

En una segunda clase de la Realización 2, cada uno de R^a, R^b, R^{b1}, R^c, R^d, R^e, R^{e1} y R^fse selecciona independientemente entre: (a) -H, (b) halo (p. ej., -F y -Cl), (c) $-NH_2$, (d) -cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclopropilo), (e) -alquilo C_{1-3} sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo (por ejemplo, -F y -Cl), -OH y $-NH_2$, y (f) -Oalquilo C_{1-3} sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo (p. ej., -F y -Cl), -OH y $-NH_2$.

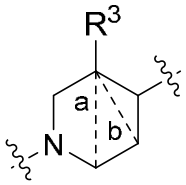
En la <u>Realización 3A</u> de esta divulgación están compuestos de Fórmula I, y cada una de las Realizaciones 1 y 2, y clases de las mismas, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde:



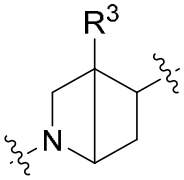
es .

En la <u>Realización 3B</u> de esta divulgación están compuestos de Fórmula I, y

cada una de las Realizaciones 1 y 2, y clases de las mismas, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde:



es



.

En la Realización 4 de esta divulgación están compuestos de Fórmula I, y cada una de las Realizaciones 1, 2, 3A y 3B y clases de las mismas, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde **R3** se selecciona entre -H, halo o -alquilo C_{1-3}. En una primera clase de la misma, **R3** es -H, F, Cl o

-alquilo C_{1-3}. En una primera clase de la misma, **R3** es -H, F, Cl o $-CH_3$.

En la Realización 5A de esta divulgación están compuestos de Fórmula I, y cada una de las Realizaciones 1, 2, 3A, 3B y 4, y clases de las mismas, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde **R4** es -O-.

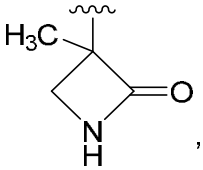
En la Realización 5B de esta divulgación están compuestos de Fórmula I, y cada una de las Realizaciones 1, 2, 3A, 3B y 4, y clases de las mismas, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde **R4** es -NH-.

En la Realización 6 de esta divulgación están compuestos de Fórmula I, y cada una de las Realizaciones 1, 2, 3A, 3B, 4, 5A y 5B y clases de las mismas, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde **X1** es N y cada uno de **X2** y **X3** es CH; o **X2** es N y cada uno de **X1** y **X3** es CH; o **X3** es N y cada uno de **X1** y **X2** es CH.

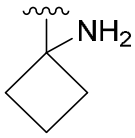
En la Realización 7 de esta divulgación están compuestos de Fórmula I, y cada una de las Realizaciones 1, 2, 3A, 3B, 4, 5A, 5B y 6, y clases de las mismas, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde **R5** se selecciona entre:

(1) -alquilo C_{1-6} (p. ej., -alquilo C_{1-3} o $-CH_3$) sin sustituir o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo, -OH, $-NH_2$ y -$C(O)NH_2$, (2) $-C(O)NH_2$,

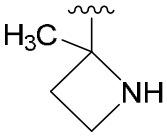
(3)



,

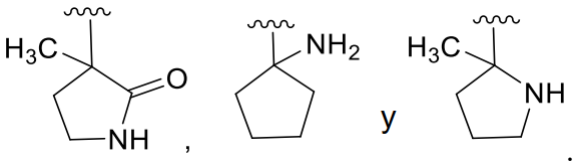


,



,

y

(4) 

En subrealizaciones de la Realización 7, R5 es un -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, -alquilo C_{1-3} o $-CH_3$) sustituido con $-NH_2$.

En la Realización 8 de esta divulgación están compuestos de Fórmula I, y cada una de las Realizaciones 1, 2, 3A, 3B, 4, 5A, 5B, 6 y 7, y clases de las mismas, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde $\mathbf{R^6}$ se selecciona entre:

(1) fenilo, sin sustituir o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre:

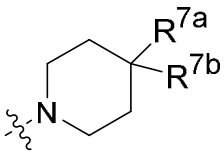
(a) F y Cl, (b) -CN,

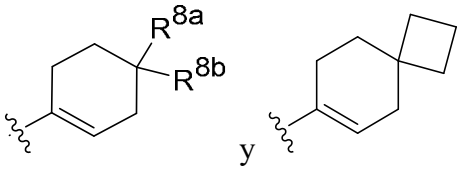
(c) -alquilo C_{1-3} sin sustituir o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre -F, -Cl y -OH,

(d) -Oalquilo C_{1-3} sin sustituir o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre -F, -Cl y -OH, y

(e) -cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclopropilo), sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre -F, -Cl, -OH, -alquilo C_{1-3} y -Oalquilo C_{1-3};

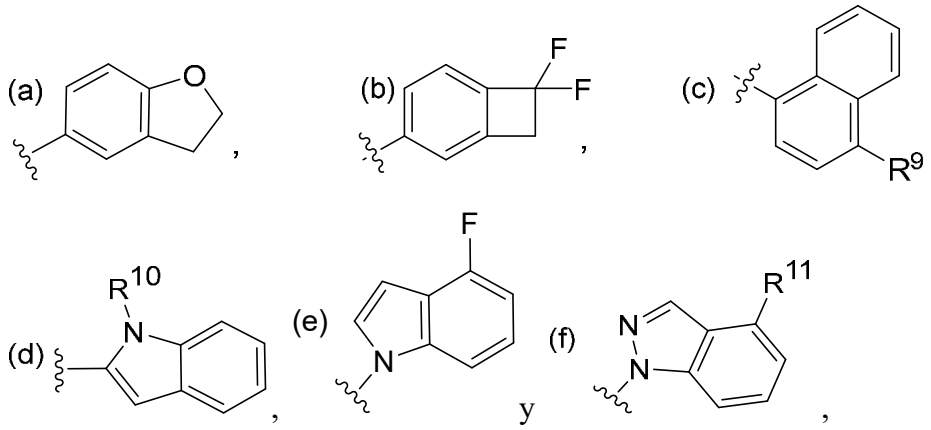
(2) piridinilo, sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre (i) F y Cl, (ii) CN y (iii) -alquilo C_{1-3} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 de F y/o Cl, por ejemplo, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ y $-C(CH_3)F_2$;

(3)  en donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona entre -H y -alquilo C_{1-3} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 de F y/o Cl, por ejemplo, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ y $-C(CH_3)F_2$

(4) 

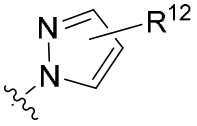
en donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona entre -H, -alquilo C_{1-3} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 de F y/o Cl, por ejemplo, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ y $-C(CH_3)F_2$;

(5) Un sistema de anillo bicíclico seleccionado entre:



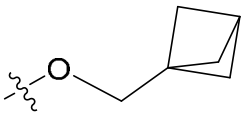
en donde R^9, R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente en cada caso entre -H, 1, 2 o 3 de halo y -alquilo C_{1-3} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 de F y/o Cl;

(6) -cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclopropilo) sin sustituir o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo, -OH, -alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6};

(7) pirazolilo, por ejemplo, 

, en donde R^{12} se selecciona entre (a) -H, (b) halo, (c) CN,

(d) -alquilo C_{1-3} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 de F y/o Cl y (e) -cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclopropilo); y

(8) 

.

La referencia a los compuestos de Fórmula I en el presente documento incluye los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib y Ic, y todas las realizaciones, clases y subclases, e incluye los compuestos de los Ejemplos del presente documento. Los compuestos de Fórmula I incluyen compuestos neutros o sales de los mismos cuando dichas sales son posibles, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables.

El término “p. ej.” significa “por ejemplo”. Cuando los términos “p. ej.” o “por ejemplo” se usan en el presente documento, el ejemplo o ejemplos indicados pretenden ser ilustrativos y no pretenden ser una lista exhaustiva de todos los ejemplos pertinentes.

Como se utiliza en el presente documento, "alquilo" se refiere grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono en un intervalo específico. Por ejemplo, la expresión “alquilo C1-6”

significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, incluyendo todos los isómeros posibles, que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, e incluye cada uno de los isómeros hexilo (“alquilo C6”) y pentilo (“alquilo C5”) así como *n*-, *iso*-, *sec*- y *terc*-butilo (butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, en conjunto “alquilo C4”; Bu = butilo), *n*- e *i*-propilo (propilo, *i*-propilo, en conjunto “alquilo C3”; Pr = propilo), etilo (Et) y metilo (Me). “Alquilo C1-3” tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono e incluye cada uno de *n*-propilo, *i*-propilo, etilo y metilo.

"Cicloalquilo" se refiere a un anillo alquilo ciclado que tiene el número indicado de átomos de carbono en un intervalo específico. Por lo tanto, por ejemplo, “cicloalquilo C3-6” incluye cada uno de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y “cicloalquilo C3-4” incluye cada uno de ciclopropilo y ciclobutilo.

“Halo” o “halógeno” se refiere a cloro, flúor, bromo o yodo. Cloro, flúor y bromo son una clase de halógenos de interés, y más particularmente flúor y cloro.

Un compuesto "estable" es un compuesto que puede prepararse y aislarse y cuya estructura y propiedades permanecen o puede hacerse que permanezcan esencialmente sin cambios durante un periodo de tiempo suficiente para permitir el uso del compuesto para los propósitos descritos en el presente documento (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto). Los compuestos de la presente divulgación se limitan a compuestos estables incluidos por la Fórmula I y sus realizaciones. Por ejemplo, ciertos restos como los definidos en la Fórmula I pueden estar sin sustituir o sustituidos, y estos últimos pretenden incluir patrones de sustitución (es decir, número y tipo de sustituyentes) que son químicamente factibles para el resto y que dan como resultado un compuesto estable.

Esta divulgación incluye diastereómeros individuales, particularmente epímeros, es decir, compuestos que tienen la misma fórmula química pero que difieren en la disposición espacial alrededor de un átomo individual. Esta divulgación también incluye mezclas de diastereómeros, particularmente mezclas de epímeros, en todas las proporciones. Esta divulgación abarca compuestos de Fórmula I que tienen la estereoconfiguración (*R*) o (*S*) en un centro asimétrico y en cualquier centro asimétrico adicional que pueda estar presente en un compuesto de Fórmula I, así como mezclas estereoisoméricas de los mismos. Las realizaciones de esta divulgación también incluyen una mezcla de enantiómeros enriquecida con un 51 % o más de uno de los enantiómeros, incluyendo, por ejemplo, 60 % o más, 70 % o más, 80 % o más o 90 % o más de un enantiómero. Se prefiere un solo epímero. Un solo enantiómero o enantiómero individual se refiere a un enantiómero obtenido por síntesis quiral y/o usando técnicas de separación y purificación generalmente conocidas, y que puede ser el 100 % de un enantiómero o puede contener pequeñas cantidades (por ejemplo, 10 % o menos) del

enantiómero opuesto. Por lo tanto, los enantiómeros individuales son un objeto de esta divulgación en forma pura, tanto antípodas levógiras como dextrógiras, en forma de racematos y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las proporciones. En el caso de una isomería cis/trans, esta divulgación incluye tanto la forma cis como la forma trans así como mezclas de estas formas en todas las proporciones.

La preparación de estereoisómeros individuales se puede llevar a cabo, si se desea, por separación de una mezcla por métodos habituales, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización, mediante el uso de materiales de partida estereoquímicamente uniformes para la síntesis o mediante síntesis estereoselectiva. Opcionalmente, puede realizarse una derivatización antes de una separación de estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros puede llevarse a cabo en una etapa intermedia durante la síntesis de un compuesto de Fórmula I o puede realizarse en un producto racémico final. La estereoquímica absoluta puede determinarse mediante cristalografía de rayos X de productos cristalinos o compuestos intermedios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro estereogénico de configuración conocida. Como alternativa, la estereoquímica absoluta puede determinarse por análisis de espectroscopía de dicroísmo circular vibratorio (DCV). La presente divulgación incluye todos estos isómeros, así como sales, solvatos (incluyendo hidratos) y sales solvatadas de dichos racematos, enantiómeros, diastereómeros y tautómeros y mezclas de los mismos.

Como se reconocería por un experto en la materia, ciertos compuestos de la presente divulgación pueden existir en forma de tautómeros. Todas las formas tautoméricas de estos compuestos, tanto asiladas individualmente como en mezclas, están dentro del alcance de la presente divulgación. Por ejemplo, en los casos en los que esté permitido un sustituyente oxo (=O) en un anillo heterocíclico aromático (también denominado anillo heteroaromático) y sea posible la tautomería ceto-enol, se entiende, de hecho, que el sustituyente podría estar presente, en su totalidad o en parte, en la forma –OH.

Los átomos en un compuesto de Fórmula I pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales o uno o más de los átomos pueden estar artificialmente enriquecidos en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. La presente divulgación pretende incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de Fórmula I; por ejemplo, las diferentes formas isotópicas de hidrógeno (H) incluyen protio (^{1}H) y deuterio (^{2}H). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas, tales como aumentar la semivida *in vivo* o reducir los requisitos de dosificación o

puede proporcionar un compuesto útil como patrón para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos enriquecidos isotópicamente de Fórmula I pueden prepararse sin demasiada experimentación mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los que se describen en los esquemas y ejemplos del presente documento usando reactivos y compuestos intermedios adecuados isotópicamente enriquecidos.

Los compuestos pueden administrarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que posee la eficacia del compuesto parental y que no es indeseable biológicamente ni de otro modo (por ejemplo, no es tóxica ni perjudicial para el receptor de la misma). Cuando los compuestos de Fórmula I contienen uno o más grupos ácidos o grupos básicos, la invención incluye las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes.

Los compuestos de Fórmula I, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que contienen uno o más grupos básicos, es decir, grupos que pueden estar protonados, se pueden usar de acuerdo con la invención en forma de sus sales de adición de ácidos con ácidos orgánicos o inorgánicos como, por ejemplo, pero sin limitación, sales con cloruro de hidrógeno, fluoruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido trifluoroacético (trifluoroacetato), ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalenodisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico, etc. En algunas realizaciones, uno o más grupo sNH_2 (por ejemplo, un solo grupo NH_2 o dos grupos NH_2) de cualquiera de los compuestos de Fórmula I está protonado en forma de sal. En algunas realizaciones, uno o más grupos NH_2 (por ejemplo, un solo grupo NH_2) de cualquiera de los compuestos de Fórmula I está protonado en forma de sal con ácido trifluoroacético (trifluoroacetato). En algunas realizaciones, uno o más grupos NH_2 (por ejemplo, un solo grupo NH_2) de cualquiera de los compuestos de Fórmula I está protonado en forma de sal con cloruro de hidrógeno. Si los compuestos de Fórmula I contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sal mencionadas, sales internas o betaínas (zwitteriones). Pueden obtenerse sales a partir de los compuestos de Fórmula I por métodos habituales que son conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, mediante combinación con un ácido o base orgánica o inorgánica en un disolvente o dispersante, o mediante intercambio aniónico o catiónico de otras sales. La presente divulgación también incluye todas las sales de los

compuestos de Fórmula I que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para su uso en productos farmacéuticos, pero que pueden usarse, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

La presente divulgación abarca cualquier composición compuesta por un compuesto de Fórmula I o un compuesto que es una sal del mismo, incluyendo, por ejemplo, pero sin limitación, una composición compuesta por dicho compuesto asociado con uno o más componentes moleculares y/o iónicos que puede denominarse “co-cristal”. El término “co-cristal”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a una fase sólida (que puede ser, o no, cristalina) en donde dos o más componentes moleculares y/o iónicos diferentes (generalmente en una proporción estequiométrica) se mantienen unidos por interacciones no iónicas incluyendo, pero sin limitación, enlaces de hidrógeno, interacciones dipolo-dipolo, interacciones dipolo-cuadrupolo o fuerzas de dispersión (van der Waals). No existe transferencia de protones entre los diferentes componentes y la fase sólida no es una sal simple ni un solvato. Se puede encontrar un análisis sobre cocristales, por ejemplo, en S. Aitipamula *et al.*, *Crystal Growth and Design*, 2012, 12(5), págs. 2147–2152.

Además, los compuestos de la presente divulgación pueden existir en forma amorfa y/o una o más formas cristalinas, y como tal, se pretende que todas las formas amorfas y cristalinas y mezclas de las mismas de los compuestos de Fórmula I y sales de los mismos estén incluidas dentro del alcance de la presente divulgación. Además, algunos de los compuestos de la presente divulgación pueden formar solvatos con agua (es decir, un hidrato) o disolventes orgánicos habituales. Dichos solvatos e hidratos, particularmente los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de esta divulgación están igualmente incluidos dentro del alcance de los compuestos definidos por la Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con formas no solvatadas y anhidras de dichos compuestos.

Por consiguiente, los compuestos de Fórmula I o sales de los mismos, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, realizaciones de los mismos y compuestos específicos descritos y reivindicados en el presente documento, incluyen todos los posibles estereoisómeros, tautómeros, formas físicas (por ejemplo, formas amorfas y cristalinas), formas de co-cristal, formas de solvato e hidrato, y cualquier combinación de las formas anteriores cuando dichas formas sean posibles.

Otra realización de la presente divulgación es un compuesto de Fórmula I en donde el compuesto o su sal está en una forma sustancialmente pura. Como se utiliza en el presente documento, "sustancialmente puro" significa adecuadamente que al menos

aproximadamente el 60 % en peso, normalmente al menos aproximadamente el 70 % en peso, preferentemente al menos aproximadamente el 80 % en peso, más preferentemente al menos aproximadamente el 90 % en peso (p. ej., de aproximadamente el 90 % en peso a aproximadamente el 99 % en peso), incluso más preferentemente al menos aproximadamente el 95 % en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 95 % en peso a aproximadamente el 99 % en peso, o de aproximadamente el 98 % en peso al 100 % en peso) y mucho más preferentemente al menos aproximadamente el 99 % en peso (por ejemplo, el 100 % en peso) de un producto que contiene un compuesto de Fórmula I o su sal (por ejemplo, el producto aislado de una mezcla de reacción que proporciona el compuesto o la sal) consiste en el compuesto o sal. El nivel de pureza de los compuestos y de las sales puede determinarse utilizando un método de análisis convencional, tal como cromatografía líquida de alta resolución y/o espectrometría de masas o técnicas de RMN. Si se emplea más de un método de análisis y los métodos proporcionan diferencias experimentalmente significativas en el nivel de pureza determinado, entonces rige el método que proporcione el nivel más alto de pureza. Un compuesto o una sal con una pureza del 100 % es uno(a) que carece de impurezas detectables según se determina por un método de análisis convencional. Con respecto a un compuesto de la invención que tiene uno o más centros asimétricos y que puede aparecer en forma de mezclas de estereoisómeros, un compuesto sustancialmente puro puede ser una mezcla sustancialmente pura de los estereoisómeros o un estereoisómero individual sustancialmente puro.

Los compuestos de Fórmula I del presente documento, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para la inhibición de la replicación del virus respiratorio sincitial y de la replicación del metapneumovirus. Por lo tanto, los compuestos de Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles para:

(i) Un método para el tratamiento de una infección por el virus respiratorio sincitial en un sujeto humano que lo necesita que comprende administrar al sujeto humano una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(ii) Un método para la profilaxis de una infección por el virus respiratorio sincitial en un sujeto humano que lo necesita que comprende administrar al sujeto humano una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(iii) Un método para el tratamiento de una infección por el metapneumovirus en un sujeto humano que lo necesita que comprende administrar al sujeto humano una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo; y/o

(iv) Un método para la profilaxis de una infección por el metapneumovirus en un sujeto humano que lo necesita que comprende administrar al sujeto humano una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otras realizaciones de la presente divulgación incluyen lo siguiente:

(a) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un transportador farmacéuticamente aceptable, y

(b) Una composición farmacéutica que comprende el producto preparado por combinación (por ejemplo, mezcla) de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un transportador farmacéuticamente aceptable.

Otras realizaciones de la presente divulgación incluyen cada una de las composiciones farmacéuticas, métodos y usos expuestos en los párrafos anteriores, en donde el compuesto de Fórmula I o su sal empleada en los mismos es sustancialmente pura. Con respecto a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o su sal y un transportador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más excipientes, se entiende que la expresión “sustancialmente puro” se refiere a un compuesto de Fórmula I o su sal *per se*.

El término “administración” y variantes del mismo (por ejemplo, “administrar” un compuesto) en referencia a un compuesto de Fórmula I significa proporcionar el compuesto al individuo que necesita tratamiento o profilaxis, e incluye tanto la autoadministración como la administración al paciente por otra persona o por cualquier otro medio.

Como se utiliza en el presente documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados, así como cualquier producto que sea el resultado de la combinación de los ingredientes especificados. Los ingredientes adecuados para la inclusión en una composición farmacéutica son ingredientes farmacéuticamente aceptables, lo que significa que los ingredientes deben ser compatibles entre sí y no nocivos para el receptor de la misma.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal, tal como un ser humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimentación. En varias realizaciones de la presente divulgación, un "sujeto" abarca un

animal mamífero. En algunas realizaciones, el sujeto abarca un animal domesticado o de compañía, o un modelo de animal para experimentación. En algunas realizaciones, el sujeto es un roedor, como un ratón o una rata. En algunas realizaciones, el sujeto es un primate. En algunas realizaciones, el sujeto es un primate no humano, como un macaco. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

El término “sujeto humano” o “paciente”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a un ser humano (o “persona”) que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimentación. Los pacientes a tratar con un agente inhibidor del RSV (RSV-i) y/o un agente inhibidor del MPV (MPV-i) incluyen, pero sin limitación, pacientes que se han infectado con el RSV y/o el MPV. Los pacientes a tratar con un agente RSV-i y/o MPV-i también incluyen, pero sin limitación, aquellos que utilizan un agente RSV-i y/o MPV-i para la profilaxis de la infección por RSV y/o MPV o para la profilaxis después de haber estado potencialmente expuestos al RSV y/o MPV para evitar o reducir la gravedad de los síntomas de una enfermedad o afección asociada al virus; o evitar que el paciente se infecte.

“Profilaxis” incluye la profilaxis previa a la exposición (PrEP), es decir, que utiliza un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para evitar la infección por el hRSV y/o el hMPV en una persona que no está infectada con hRSV y/o hMPV, y la profilaxis posterior a la exposición (PEP), es decir, que utiliza un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo después de haber estado expuesto o potencialmente expuesto al hRSV y/o hMPV para evitar o reducir la gravedad de los síntomas de una enfermedad o afección asociada al virus; o para evitar que la persona se infecte con el hRSV y/o hMPV.

El término "cantidad eficaz", como se utiliza en el presente documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano que se busca por un investigador, veterinario, médico u otro facultativo. En una realización, la cantidad eficaz es una "cantidad terapéuticamente eficaz" para el alivio de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. En otra realización, la cantidad eficaz es una "cantidad profilácticamente eficaz" para la profilaxis de los síntomas de la enfermedad o afección que se está previniendo.

Cuando el compuesto activo (es decir, el principio activo) se administra en forma de sal, las referencias a la cantidad de principio activo son a la forma libre (es decir, la forma que no es de sal) del compuesto.

En los métodos de la presente invención, los compuestos de esta invención, o sales de los mismos, pueden administrarse por medios que producen el contacto del agente activo con el sitio de acción del agente. Pueden administrarse por medios convencionales disponibles para su uso junto con productos farmacéuticos, como agentes terapéuticos individuales o con otros agentes terapéuticos que el paciente pueda necesitar. El compuesto puede administrarse por sí solo, pero normalmente se administra con un transportador farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica convencional. Los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, administrarse por vía oral (por ejemplo, a través de un comprimido o cápsula), por vía parenteral (incluyendo inyección subcutánea; inyección intravenosa, intramuscular o intraesternal; o por técnicas de infusión), mediante pulverizador para inhalación, o por vía rectal, en forma de una dosificación unitaria de una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz del compuesto y transportadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. El compuesto también podría administrarse a través de un dispositivo de administración de fármacos implantable adaptado para proporcionar una cantidad eficaz del compuesto o de una composición farmacéutica del compuesto durante un periodo de tiempo prolongado.

El término “administración” y variantes del mismo (por ejemplo, “administrar” un compuesto) en referencia a un compuesto de Fórmula I significa proporcionar el compuesto al individuo que necesita tratamiento o profilaxis, e incluye tanto la autoadministración como la administración al paciente por otra persona o por cualquier otro medio.

Como se utiliza en el presente documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados, así como cualquier producto que sea el resultado de la combinación de los ingredientes especificados. Los ingredientes adecuados para la inclusión en una composición farmacéutica son ingredientes farmacéuticamente aceptables, lo que significa que los ingredientes deben ser compatibles entre sí y no nocivos para el receptor de la misma.

El término “sujeto” o “paciente”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a un ser humano (o “persona”) que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimentación. Los ejemplos de pacientes a tratar con los agentes antivíricos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, pacientes que se han infectado con el hRSV o el hMPV así como aquellos que utilizan el agente antivírico para la profilaxis de una infección por hRSV y hMPV.

“Profilaxis” incluye la profilaxis previa a la exposición (PrEP), es decir, que utiliza un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para evitar

la infección por el hRSV o el hMPV en una persona que no está infectada con hRSV o hMPV, y la profilaxis posterior a la exposición (PEP), es decir, que utiliza un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo después de haber estado potencialmente expuesto al hRSV o hMPV para evitar o reducir la gravedad de los síntomas de una enfermedad asociada al virus; o evitar que la persona se infecte con el hRSV o hMPV.

La expresión "cantidad eficaz", como se utiliza en el presente documento, significa una cantidad de un compuesto suficiente para provocar un efecto terapéutico y/o ejercer un efecto profiláctico después de la administración. Una realización de “cantidad eficaz” es una "cantidad terapéuticamente eficaz" que es una cantidad de un compuesto que es eficaz para tratar una infección por hRSV o hMPV. Otra realización de “cantidad eficaz” es una "cantidad profilácticamente eficaz" que es una cantidad del compuesto que es eficaz para la profilaxis de una infección por hRSV o hMPV.

FORMULACIONES

Las preparaciones sólidas adecuadas para la administración oral (por ejemplo, polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos) se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica y pueden emplear excipientes sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones líquidas adecuadas para la administración oral (por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires y similares) se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica y pueden emplear cualquiera de los medios habituales, tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares. Las composiciones parenterales se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica y habitualmente emplean agua estéril como transportador y, opcionalmente, otros ingredientes, tales como auxiliares de la solubilidad. Las soluciones inyectables se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica en donde el transportador comprende una solución salina, una solución de glucosa o una solución que contiene una mezcla de solución salina y glucosa. Puede prepararse composiciones implantables de acuerdo con métodos conocidos en la técnica en donde el transportador comprende el ingrediente químico activo con polímeros y excipientes adecuados, o utilizando un dispositivo implantable para la administración de fármacos. Una descripción adicional de métodos adecuados para su uso en la preparación de composiciones farmacéuticas para su uso en la presente divulgación y de ingredientes adecuados para su uso en dichas composiciones, se proporciona en Remington - The Science and Practice of Pharmacy, 22ª edición, publicado por Pharmaceutical Press and Philadelphia College of Pharmacy at University of the Sciences, 2012, ISBN 978 0 85711-062-6 y ediciones anteriores.

Para facilitar la absorción oral del fármaco, pueden utilizarse formulaciones de compuestos de Fórmula I que dan como resultado la disolución rápida y/o la sobresaturación del fármaco. Los enfoques de formulación para causar sobresaturación del fármaco y/o disolución rápida incluyen, pero sin limitación, sistemas de nanopartículas, sistemas amorfos, soluciones sólidas, dispersiones sólidas y sistemas lipídicos. Tales estrategias de formulación y las técnicas para su preparación son conocidas en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse dispersiones sólidas utilizando excipientes y procedimientos como los descritos en las revisiones (por ejemplo, A.T.M. Serajuddin, J Pharm Sci, 88:10, págs. 1058-1066 (1999)). También se han descrito sistemas nanoparticulados basados en rozamiento y síntesis directa en revisiones tales como Wu *et al*. (F. Kesisoglou, S. Panmai, Y. Wu, Advanced Drug Delivery Reviews, 59:7 págs. 631-644 (2007)).

Los compuestos de Fórmula I pueden administrarse en un intervalo de dosificación de, por ejemplo, 1 a 20 mg/kg, o de 1 a 10 mg/kg, o de aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal de mamífero (por ejemplo, ser humano) al día, o en otros intervalos de tiempo, según sea apropiado, en una sola dosis o en dosis divididas. Los compuestos de Fórmula I pueden administrarse en un intervalo de dosificación de 0,001 a 2000 mg al día en una sola dosis o en dosis divididas. Son ejemplos de intervalos de dosificación de 0,01 a 1500 mg al día, o de 0,1 al 1000 mg al día, administrados por vía oral o por otras vías de administración en una sola dosis o en dosis divididas.

Para la administración oral (por ejemplo, comprimidos o cápsulas) u otras vías de administración, las unidades de dosificación pueden ser de 100 mg a 1500 mg del principio activo, por ejemplo, pero sin limitación, de 0,1 mg a aproximadamente 1500 mg del principio activo, por ejemplo, pero sin limitación, 0,1, 0,25, 0,5, 1, 2, 2,5, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 500, 1000, 1250 o 1500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Además, el compuesto puede formularse en formulaciones orales para liberación inmediata o modificada, tal como liberación prolongada o controlada. Cuando el compuesto de Fórmula I se administra en forma de una sal, la referencia a una cantidad del compuesto en miligramos o gramos se basa en la forma libre (es decir, la forma que no es de sal) del compuesto.

La administración diaria puede ser por cualquier vía de administración adecuada, pero preferentemente por administración oral, y puede ser una sola dosis o más de una dosis en momentos escalonados (dosis diarias divididas) dentro de cada período de 24 horas. Cada dosis puede administrarse usando una o múltiples unidades de dosificación, según sea apropiado.

El nivel específico de dosis y la frecuencia de dosificación para un paciente

particular puede variar y dependerá de una serie de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el modo y el tiempo de administración, la tasa de excreción, el efecto de otros fármacos que esté tomando el paciente mientras utiliza RSP-i o un compuesto de MPV-i descrito en el presente documento, la gravedad de la afección particular y el hospedador que se somete a la terapia. En algunos casos, dependiendo de la potencia del compuesto o de la respuesta individual, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de la dosis administrada. La cantidad y la frecuencia de la administración se regularán de acuerdo con el criterio del médico considerando dichos factores.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en la preparación y ejecución de ensayos de exploración para compuestos antivirales. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles para aislar mutantes de enzimas, que son excelentes herramientas de cribado para compuestos antivíricos más potentes. Además, los compuestos de esta invención son útiles para establecer o determinar el sitio de unión de otros antivíricos.

Los siguientes acrónimos y abreviaturas tienen los significados indicados: Ad-BippyPhos es 5-[di(1-adamantil)fosfino]-1′,3′,5′-trifenil-1′*H*-[1,4′]bipirazol; $(Ad\text{-}BippyPhos)_2PdCl_2$ es dicloruro de bis[5-(di(1-adamantil)fosfino)-1′,3′,5′-trifenil-1′*H*-[1,4′]bipirazol]paladio (II); ac. es acuoso; BINAP es 2,2′-bis(difenilfosfino)-1,1′-binaftaleno; CPME es ciclopentil metil éter; VC es volumen de columna; d es día(s); DCM es diclorometano; DEA es *N*,*N*-dietilamina; DIPEA es *N*,*N*-diisopropil-*N*-etilamina; DMA es *N*,*N*-dimetilacetamida; DME es dimetoxietano; DMF es *N*,*N*-dimetilformamida; DMSO es dimetilsulfóxido; Et es etilo; Et_2O es éter dietílico; EtOAc es acetato de etilo; EtOH es etanol; Ej. es ejemplo(s); h es hora(s); HATU es hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio; IPA es 2-propanol; $[Ir(cod)Ome]_2$ es dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio (I); Int. es intermedio(s); MeCN es acetonitrilo; MTBE es metil *terc*-butil éter; NMP es 1-metil-2-pirrolidinona; $Pd_2(dba)_3$ es tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0); $Pd(dppf)Cl_2$ es [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II); $Pd(dtbpf)Cl_2$ es [1,1′-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II); $Pd(Oac)_2$ es acetato de paladio (II); $Pd(PPh_3)_4$ es tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0); $PhCF_3$ es α,α,α-trifluorotolueno; PhMe es tolueno; PyBOP es hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio; RockPhos Pd G3 es metanosulfonato de [(2-di-*terc*-butilfosfino-3-metoxi-6-metil-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)-2-(2-aminobifenil)]paladio (II); rpm es revoluciones por minuto; ta es temperatura ambiente; SFC

es cromatografía de fluidos supercríticos; T3P es 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano; TBDPS es *terc*-butildifenilsililo; *t*-BuXPhos es 2-di-*terc*-butilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilbifenilo; TFA es ácido trifluoroacético; THF es tetrahidrofurano; Xphos Pd G2 es cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio (II).

Se entiende que un centro quiral en un compuesto puede existir en la estereoconfiguración "*S*" o "*R*", o en forma de una mezcla de ambas. Dentro de una molécula, cada enlace dibujado como una línea recta desde un centro quiral incluye cada uno de los estereoisómeros (*R*) y (*S*) así como mezclas de los mismos, a menos que se indique otra cosa. Para los compuestos de los Ejemplos que contienen un centro quiral, las mezclas de isómeros pueden haberse separado, proporcionando uno o los de un isómero 1 (el isómero de elución más rápida) y un isómero 2 (el isómero de elución más lenta), basándose en su orden de elución observado como resultado de la separación realizada en el ejemplo. El tiempo y/o el orden de elución de los isómeros separados pueden diferir si se realiza en condiciones diferentes a las empleadas en el presente documento. No se determinó la estereoquímica absoluta (*R* o *S*) del centro quiral de cada uno de los estereoisómeros separados, isómero "1" y/o isómero "2", en los intermedios y Ejemplos, y "1" y "2" solo se refieren a la elución resultante de las condiciones de purificación tal como se realizó.

Procedimientos generales

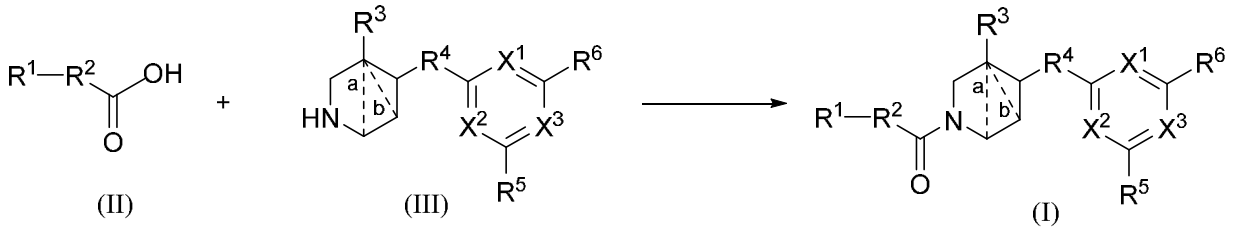
Los siguientes esquemas de reacción y Ejemplos ilustran métodos que pueden emplearse para la síntesis de los compuestos de Fórmula (I) descritos en esta invención. Estos esquemas de reacción y Ejemplos se proporcionan como ilustración y no deben interpretarse de ningún modo como limitantes de la invención. Todos los sustituyentes son como se han definido anteriormente, a menos que se indique lo contrario. Pueden emplearse varias estrategias basadas en transformaciones sintéticas conocidas en la literatura de síntesis orgánica para la preparación de los compuestos de Fórmula estructural I.

Los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes Ejemplos, usando los materiales apropiados. Sin embargo, no debe interpretarse que los compuestos ilustrados en los ejemplos forman el único género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente divulgación. Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que variaciones conocidas de grupos protectores, así como las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos, pueden usarse para preparar estos compuestos. También

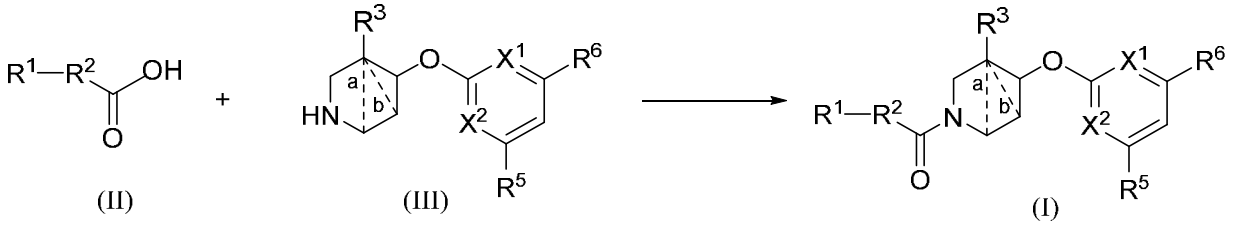
se entiende que siempre que un reactivo químico tal como un ácido borónico o un boronato no esté disponible comercialmente, tal reactivo químico puede prepararse fácilmente siguiendo uno de los numerosos métodos descritos en la bibliografía.

Las reacciones sensibles a la humedad o al aire se realizaron en una atmósfera de nitrógeno o argón usando disolventes y reactivos anhidros. El progreso de las reacciones se determinó mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS) o cromatografía analítica en capa fina (TLC), generalmente realizada con placas de TLC con respaldo de vidrio KGaA de Merck, gel de sílice 60 F_{254}. Todas las temperaturas están en grados Celsius a menos que se indique otra cosa. Los espectros de masas (MS) se midieron por espectroscopía de masas de ionización por electronebulización (ESI) o por espectroscopía de masas por ionización química a presión atmosférica (APCI).

En general, los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse por acoplamiento de amida de ácidos carboxílicos apropiadamente funcionalizados de Fórmula (II) y aminas de Fórmula (III). Los ácidos de Fórmula (II) y aminas de Fórmula (III) están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse a partir de intermedios apropiados. Para la ejemplificación de compuestos, se presentan otros métodos sintéticos para preparar compuestos de Fórmula (I). Además, los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse por procedimientos de reacción generalmente conocidos en la técnica.



En algunas subrealizaciones, los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse mediante el siguiente procedimiento de reacción:



La LC-MS analítica se realizó comúnmente en un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Waters SQD con ionización por electropulverización en modo de detección de iones positivos (intervalo de masas establecido en 150-900 daltons, datos recopilados en modo centroide y tiempo de exploración establecido en 0,2 segundos) y un sistema Waters Acquity

UPLC (administrador de disolventes binarios, gestor de muestras y TUV). La columna utilizada fue una Waters Acquity BEH C18 1 × 50 mm, 1,7 µm, calentada a 50 ºC. Las fases móviles utilizadas se modificaron con aditivos ácidos o básicos. La fase móvil ácida consistió en agua (con modificador de TFA al 0,1 %) para el disolvente A y MeCN al 100 % para el disolvente B. Se estableció un ciclo de dos minutos a un caudal de 0,3 ml/min con condiciones iniciales de disolvente A al 95 %, aumentando hasta disolvente B al 99 % a los 1,60 minutos y manteniendo el disolvente B al 99 % durante 0,40 minutos. El volumen de inyección fue de 0,5 µl utilizando el modo de inyección de sobrellenado con aguja de bucle parcial. El TUV controló la longitud de onda a 215 o 254 nm con una frecuencia de muestreo de 20 puntos/segundo, constante de filtro normal y modo de datos de absorbancia. La fase móvil básica consistió en agua (con modificador de NH_4OH al 0,05 %) para el disolvente A y MeCN al 100 % para el disolvente B. Se estableció un ciclo de dos minutos a un caudal de 0,3 ml/min con condiciones iniciales de disolvente A al 99 %, aumentando hasta disolvente B al 99 % a los 1,90 minutos y manteniendo el disolvente B al 99 % durante 0,10 minutos. Se estableció un ciclo de cinco minutos a un caudal de 0,3 ml/min con condiciones iniciales de disolvente A al 95 %, aumentando hasta disolvente B al 99 % a los 4,90 minutos y manteniendo el disolvente B al 99 % durante 0,10 minutos. Para ambos métodos, el volumen de inyección fue de 5,0 µl mediante el modo de inyección de sobrellenado con aguja de bucle parcial. El TUV controló la longitud de onda 215 nm con una frecuencia de muestreo de 20 puntos/segundo, constante de filtro normal y modo de datos de absorbancia. Como alternativa, un sistema comúnmente utilizado consistió en una plataforma ZQ™ de Waters con ionización por electropulverización en modo de detección de iones positivos con un Agilent 1100 series HPLC con automuestreador. La columna fue normalmente una Waters Xterra MS C18, 3,0 × 50 mm, 5 μm o una Waters Acquity UPLC® BEH C18 1,0 × 50 mm, 1,7 µm. El caudal fue de 1 ml/min y el volumen de inyección fue de 10 µl. La detección UV estaba en el intervalo de 210–400 nm. La fase móvil consistió en disolvente A (modificador de agua con TFA al 0,05 %) y disolvente B (modificador de MeCN con TFA al 0,05 %) con un gradiente de disolvente A al 100 % durante 0,7 min cambiando a disolvente B al 100 % durante 3,75 min, mantenido durante 1,1 min, después revertido a disolvente A al 100 % durante 0,2 min.

La cromatografía de fase inversa preparativa se llevó a cabo generalmente en un aparato Teledyne ISCO ACCQPrep HP125 o HP150 dotado de detectores UV y ELSD. El detector UV normalmente controló longitudes de onda de 215 y 254 nm. La columna comúnmente fue una de las siguientes: Waters XBridge Prep C18 OBD 5 µm 30 × 150 mm, Waters XBridge Prep C18 OBD 5 µm 30 × 250 mm, Waters XBridge Prep C18 OBD 5 µm 50 × 250 mm, Waters SunFire Prep C18 OBD 5 µm 30 × 150 mm, Waters SunFire Prep C18 OBD

10 µm 30 × 150 mm, Waters SunFire Prep C18 OBD 5 µm 50 × 250 mm, Waters SunFire Prep C18 OBD 10 µm 50 × 250 mm o Phenomenex Luna Prep C18 5 µm 50 × 250 mm. Las fases móviles consistieron en mezclas de MeCN (con modificador de TFA al 0,1 %) y agua (con modificador de TFA al 0,1 %). Como alternativa, un sistema de uso común fue una estación de trabajo de cromatografía de Waters configurada con un sistema LCMS que consistía en: sistema de MS Waters ZQ™ de cuad. único con ionización por electropulverización, bomba de gradiente Waters 2525, inyector/recolector Waters 2767, detector de PDA Waters 996. Las condiciones de la MS fueron: 150-750 u.m.a, electropulverización positiva, recolección generada mediante MS. Las columnas utilizadas fueron comúnmente una columna Waters SunFire C18 5 µm 30 × 150 mm, Boston Green ODS 5 µm 150 × 30 mm o YMC-Actus Triart C18 5 µm 150 × 30 mm. Las fases móviles consistieron en mezclas de MeCN (10-100 %) en agua (con modificador de TFA al 0,1 %). Los caudales se mantuvieron a 50 ml/min y el intervalo de detección UV fue de 210-400 nm. Un sistema de HPLC preparativa adicional usado fue una estación de trabajo Gilson que consistía en: inyector/recolector Gilson GX-281, detector Gilson UV/VIS-155, bombas Gilson 333 y 334, y una columna Phenomenex Gemini-NX C18 de 5 µm 50 × 250 mm, una Waters XBridge Prep C18 OBD 5 µm 30 × 250 mm o una Welch Xtimate C18 5 µm 150 × 25 mm. Las fases móviles consistieron en mezclas de acetonitrilo (0-75 %) en agua que contenía $(NH_4)HCO_3$ 5 mM. Los caudales se mantuvieron a 50 ml/min para la columna Waters XBridge, 90 ml/min para la columna Phenomenex Gemini y 25 ml/min para la columna Welch Xtimate. El intervalo de detección UV fue de 210–400 nm. Los gradientes de fase móvil se optimizaron para los compuestos individuales.

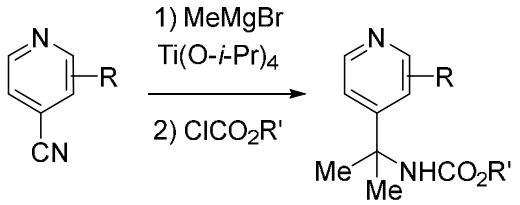
La cromatografía sobre gel de sílice generalmente se realizó utilizando un aparato ISCO CombiFlash Rf, un aparato de cromatografía ultrarrápida biotage® (Dyax Corp.) o un aparato ISCO CombiFlash® Companion XL en gel de sílice (tamaño de poro de 60 Å) en columnas preenvasadas RediSep Rf, RediSep Rf Gold o SepaFlash. Las fases móviles generalmente consistieron en mezclas de hexanos, éter de petróleo o DCM con EtOAc, EtOAc:EtOH 3:1 o MeOH. Los gradientes de fase móvil se optimizaron para los compuestos individuales.

La cromatografía quiral comúnmente se realizó mediante cromatografía de fluidos supercríticos con una columna seleccionada entre una de las siguientes: ChiralPak AD, ChiralPak AD-3, ChiralPak AD-H, ChiralPak AS, ChiralPak AS-3, ChiralPak AS-H, ChiralPak IB-N, ChiralPak OD-H, ChiralPak OJ-3, ChiralPak OJ-H, Phenomenex-Cellulose-2 o (*S*,*S*)Whelk-O1. Las fases móviles consistieron en mezclas de CO_2 o hexano con MeOH, EtOH o IPA usando modificador de NH_4OH o DEA al 0,05-0,1 %. Los gradientes de fase móvil se optimizaron para

los compuestos individuales. La presión normalmente se mantuvo a 10.000 kPa (100 bares) y los caudales variaban de 50 a 200 ml/min. El control mediante UV se llevó a cabo generalmente a 220 o 205 nM.

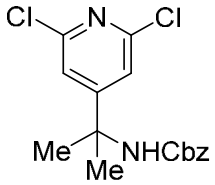
Los datos de ^{1}H RMN se adquirieron normalmente utilizando un espectrómetro de RMN Bruker NEO de 500 MHz dotado de un iProbe BBF de 5 mm a temperatura ambiente, un espectrómetro de RMN Bruker Avance NEO de 400 MHz dotado de una sonda Bruker PI HR-BBO400S1-BBF/H/D-5.0-Z SP o un espectrómetro de RMN Bruker Avance III de 500 MHz dotado de una sonda Bruker PABBO de 5 mm. Los valores de los desplazamientos químicos se informan en unidades delta (δ), partes por millón (ppm). Los desplazamientos químicos para los espectros de ^{1}H RMN se dan con respecto a las señales para el disolvente no deuterado residual ($CDCl_3$ referenciado a δ 7,26 ppm; DMSO-d_6 referenciado a δ 2,50 ppm y CD_3OD referenciado a δ 3,31 ppm). Las multiplicidades se informan mediante las siguientes abreviaturas: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, dd = doblete de dobletes, m = multiplete o solapamiento de resonancias no equivalentes. Las constantes de acoplamiento (*J*) se informan en hertzios (Hz). Cuando los compuestos aparecen como mezclas de rotámeros por RMN, se informan los datos espectrales correspondientes a las principales especies observadas en solución.

Esquema:



Intermedio A-1

(2-(2,6-dicloropiridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo



Etapa 1: 2-(2,6-dicloropiridin-4-il)propan-2-amina

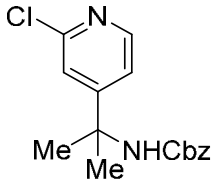
Una solución de bromuro de metilmagnesio (3,0 M en Et_2O, 1,7 l, 5,2 mol) se añadió gota a gota durante 1 h a una mezcla a 0 °C de 2,6-dicloroisonicotinonitrilo (0,30 kg, 1,7 mol) en PhMe (1,5 l). La mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota isopropóxido de titanio (IV) (490 g, 1.7 mol) durante 0.5 h. La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a 5-10 °C y se trató con

una solución de Na_2CO_3 (ac. sat., 5 l) a 5-10 °C. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc (800 ml x 3). El filtrado se separó y la fase orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título.

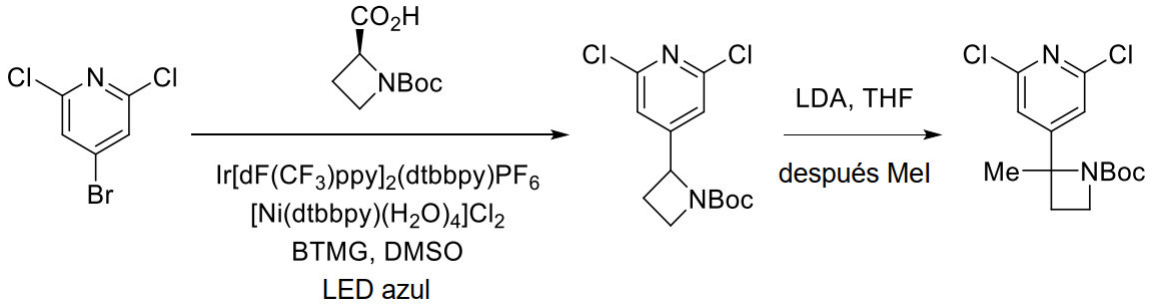
Etapa 2: (2-(2,6-dicloropiridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo

Se añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (250 g, 1,5 mol) durante 0,5 h a una mezcla a 0 °C de 2-(2,6-dicloropiridin-4-il)propan-2-amina (270 g, 1,3 mol), DIPEA (190 g, 1,5 mol) y DCM (2,7 l). La mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico (1 N, 800 ml x 3), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El material se trituró (MTBE/EtOAc = 10:1, 800 ml) a 25 °C durante 12 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Utilizando los procedimientos descritos en la preparación del **Intermedio A-1**, se prepararon los siguientes compuestos utilizando los reactivos apropiados en lugar de 2,6-dicloroisonicotinonitrilo.

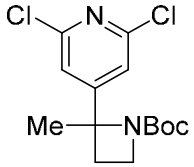
Int.	Estructura	Nombre
A-2		(2-(2-cloropiridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo

Esquema:



Intermedio A-3

***rac*-2-(2,6-dicloropiridin-4-il)-2-metilazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



Etapa 1: *rac*-2-(2,6-dicloropiridin-4-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

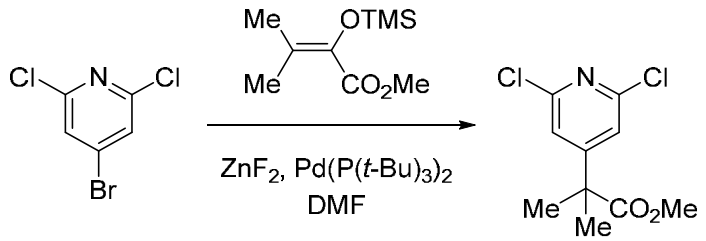
4-Bromo-2,6-dicloropiridina (0,50 g, 2,2 mmol), ácido (*S*)-1-(*terc*-

butoxicarbonil)azetidin-2-carboxílico (0,49 mg, 2,4 mmol), hexafluorofosfato de [4,4′-*bis*(1,1-dimetiletil)-2,2′-bipiridin-*N*1,*N*1′]*bis*[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridinil-*N*]fenil-C]iridio (III) (25 mg, 0,022 mmol) y dicloruro de [4,4′-*bis*(1,1-dimetiletil)-2,2′-bipiridina]níquel (II) tetrahidrato (11 mg, 0,023 mmol) se combinaron en un vial con tapa a rosca. A esto se le añadieron DMSO (22 ml) y 2-*terc*-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (0.90 ml, 4,4 mmol). Se burbujeó N_2 a través de la mezcla durante 5 min. El vial se tapó y después se irradió en un PennOC Photoreactor® (longitud de onda: 450 nm; intensidad de LED: 100 %; velocidad del ventilador: 5000 rpm; agitación: 1200 rpm). Después de 4 h, la mezcla se diluyó con H_2O y después se extrajo con EtOAc (4 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (0-25 % de (EtOH al 25 %/EtOAc)/heptano) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: *rac*-2-(2,6-dicloropiridin-4-il)-2-metilazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

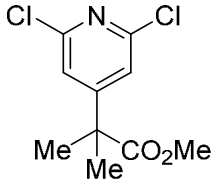
Una solución de *rac*-2-(2,6-dicloropiridin-4-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,24 g, 0,79 mmol) en THF (4,0 ml) se enfrió a –78 °C. A esto se le añadió diisopropilamida de litio (2,0 M en THF/heptano/etilbenceno, 0,56 ml, 1,1 mmol) lentamente. Después de 30 min, se añadió yodometano (0,10 ml, 1,6 mmol). Después de 10 minutos, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se calentó a ta. Después de agitar durante 3 h más, la mezcla se trató con MeOH y después se concentró. El residuo se disolvió en DMSO (3 ml) y se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 5-95 %/agua con modificador de TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

Esquema:



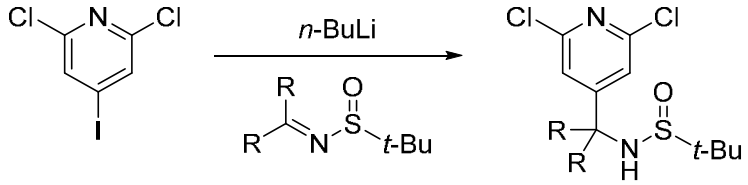
Intermedio A-4

2-(2,6-dicloropiridin-4-il)-2-metilpropanoato de metilo



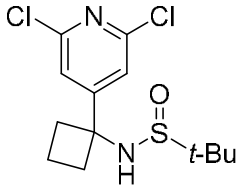
Se combinaron 4-bromo-2,6-dicloropiridina (0,50 g, 2,2 mmol) y ZnF_2 (0,11 g, 1,1 mmol) en un vial con tapa a rosca. Se añadió DMF (9,0 ml) y se burbujeó N_2 a través de la mezcla durante 1 min. Se añadieron Bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (57 mg, 0,11 mmol) y ((1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano (0,68 ml, 3,3 mmol). Se burbujeó N_2 a través de la mezcla durante 1 min. El vial se tapó y después se calentó a 85 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-25 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

Esquema:



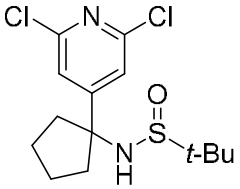
Intermedio A-5

***N*-(1-(2,6-dicloropiridin-4-il)ciclobutil)-2-metilpropano-2-sulfinamida**

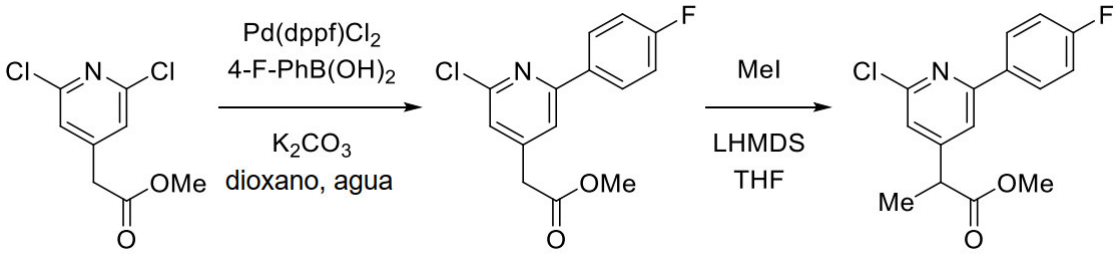


A una solución a –78 °C de 2,6-dicloro-4-yodopiridina (1,0 g, 3,7 mmol) en THF (12 ml) se le añadió *n*-butil litio (2,5 M en hexano, 2,9 ml, 7,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió lentamente una solución de *N*-ciclobutilideno-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,63 g, 3,7 mmol) en THF (8,0 ml). La mezcla se calentó a ta y se agitó durante 1 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-60 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Utilizando los procedimientos descritos en la preparación del **Intermedio A-5**, se preparó el siguiente compuesto utilizando el reactivo apropiado en lugar de *N*-ciclobutilideno-2-metilpropano-2-sulfinamida.

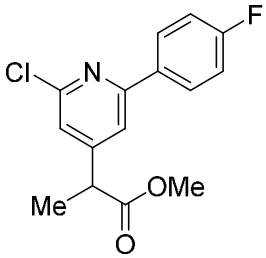
Int.	Estructura	Nombre
A-6		*N*-(1-(2,6-dicloropiridin-4-il)ciclopentil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

Esquema:



Intermedio B

2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propanoato de metilo



Etapa 1: 2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)acetato de metilo

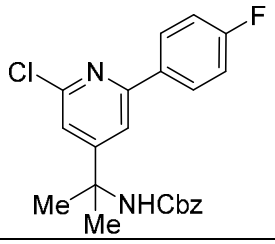
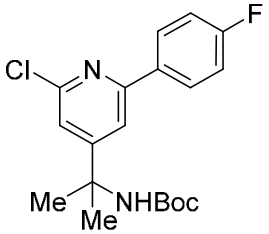
En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 2-(2,6-dicloropiridin-4-il)acetato de metilo (0,030 kg, 0,14 mol), ácido (4-fluorofenil)borónico (19 g, 0,14 mol), $Pd(dppf)Cl_2$ (5,0 g, 6,8 mmol), carbonato potásico (38 g, 0,27 mol), 1,4-dioxano (0,40 l) y agua (0,040 l) se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-8 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: 2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propanoato de metilo

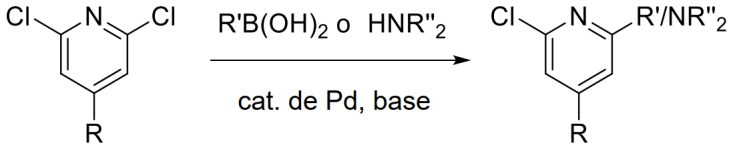
En una atmósfera de nitrógeno, a una solución a –78 °C de 2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)acetato de metilo (14 g, 0,050 mol) en THF (0,15 l) se le añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 0,060 l, 0,060 mol). La mezcla se agitó

durante 30 min y se añadió gota a gota yodometano (6,3 ml, 0,10 mol). La mezcla se calentó a ta y se agitó durante 2 h. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-5 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Utilizando los procedimientos descritos en la preparación del **Intermedio A-1**, se prepararon los siguientes compuestos utilizando los reactivos apropiados en lugar de 2,6-dicloroisonicotinonitrilo y cloroformiato de bencilo.

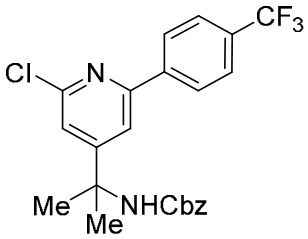
Int.	Estructura	Nombre
C-01		(2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo
C-02		(2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

Esquema:



Intermedio C-03

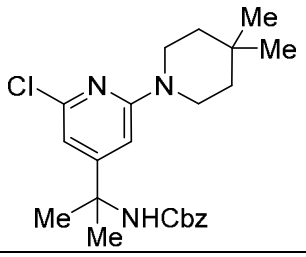
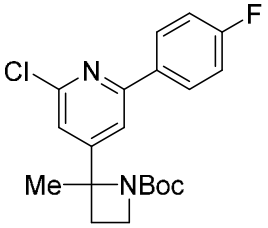
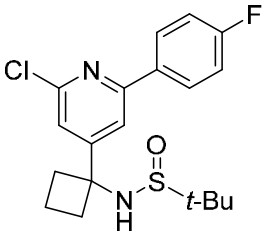
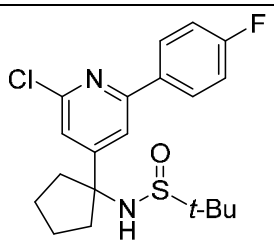
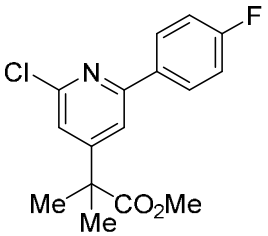
(2-(2-cloro-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo



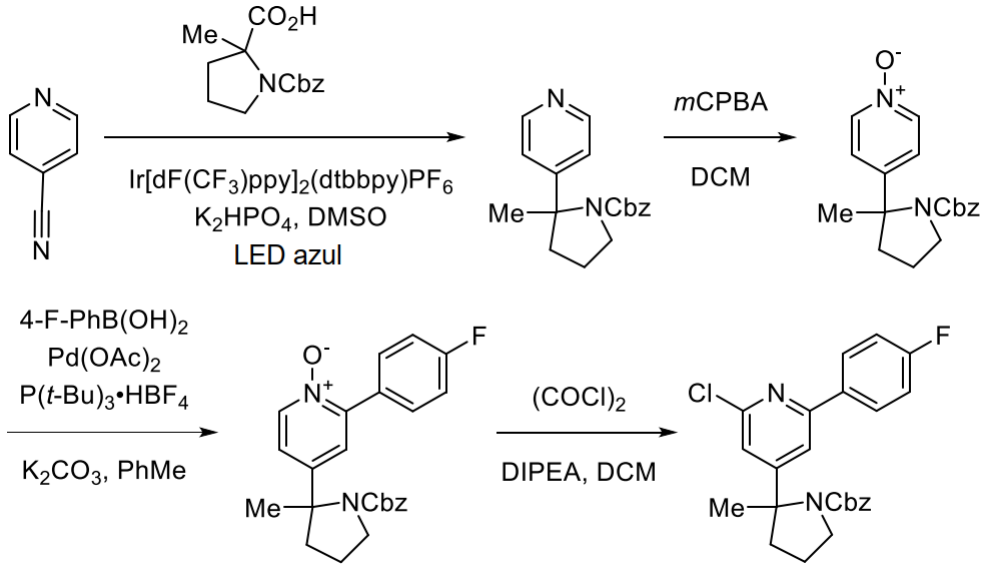
A una mezcla de (2-(2,6-dicloropiridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (**Int. A-1**, 2,0 g, 5,9 mmol) y ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico (1,0 g, 5,3 mmol) en H_2O (4,0 ml) y 1,4-dioxano (0,020 l) se le añadió K_2CO_3 (1,6 g, 12 mmol). La mezcla resultante se desgasificó

(se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno x 3) y después se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (0,43 g, 0,59 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Utilizando los procedimientos descritos en la preparación del **Intermedio C-03**, se prepararon los siguientes compuestos utilizando los reactivos apropiados en lugar de (2-(2,6-dicloropiridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo y ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico.

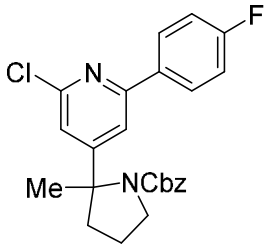
Int.	Estructura	Nombre	Comentarios
C-04		(2-(2-cloro-6-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo	**Int. A-1** (5,9 mmol), 4,4-dimetilpiperidina (5,3 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,15 mmol), BINAP (0,23 mmol), Cs_2CO_3 (8,8 mmol), PhMe (0,040 l), 100 °C, 18 h
C-05		*rac*-2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metilazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo	**Int. A-3** (0,40 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (0,48 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$•DCM (0,020 mmol), K_2CO_3 (ac. 2 M, 0,60 mmol), 1,4-dioxano (3,0 ml), 80 °C, 18 h
C-06		*N*-(1-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)ciclobutil)-2-metilpropano-2-sulfinamida	**Int. A-5** (0,56 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (0,56 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,028 mmol), PPh_3 (0,056 mmol), K_2CO_3 (1,7 mmol), MeCN (5,0 ml), MeOH (2,5 ml), 50 °C, 2 h
C-07		*N*-(1-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)ciclopentil)-2-metilpropano-2-sulfinamida	**Int. A-6** (2,7 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (2,4 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,27 mmol), K_2CO_3 (8,1 mmol), 1,4-dioxano (6,0 ml), agua (6,0 ml), 90 °C, 1,5 h
C-08		2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metilpropanoato de metilo	**Int. A-4** (0,40 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (0,48 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$•DCM (0,021 mmol), K_2CO_3 (ac. 2 M, 0,60 mmol), 1,4-dioxano (3,0 ml), 80 °C, 18 h

Esquema:



Intermedio C-09

***rac*-2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo**



Etapa 1: *rac*-2-metil-2-(piridin-4-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

Isonicotinonitrilo (0,30 g, 2,9 mmol), ácido 1-((benciloxi)carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico (1,5 g, 5,8 mmol), hexafluorofosfato de [4,4′-*bis*(1,1-dimetiletil)-2,2′-bipiridin-*N*1,*N*1′]*bis*[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridinil-*N*]fenil-C]iridio (III) (65 mg, 0,060 mmol) y K_2HPO_4 (1,5 g, 8,7 mmol) se combinaron en un vial con tapa a rosca. A esto se le añadió DMSO (28 ml). Se burbujeó N_2 a través de la mezcla durante 10 min. El vial se tapó y después se irradió en un PennOC Photoreactor® (longitud de onda: 450 nm; intensidad de LED: 100 %; velocidad del ventilador: 5000 rpm; agitación: 1200 rpm). Después de 24 h, la mezcla se diluyó con una solución de $NaHCO_3$ (ac. sat.) y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (0-50 % de (EtOH al 25 %:EtOAc)/heptano) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: 1-óxido de *rac*-4-(1-((benciloxi)carbonil)-2-metilpirrolidin-2-il)piridina

A una solución a ta de *rac*-2-metil-2-(piridin-4-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (0,51 g, 1,7 mmol) en DCM (0,010 l) se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,64 g, 2,6 mmol). Después de 3 h, la mezcla se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre

gel de sílice (0-100 % de (EtOH al 25 %:EtOAc)/heptano) para proporcionar el compuesto del título.

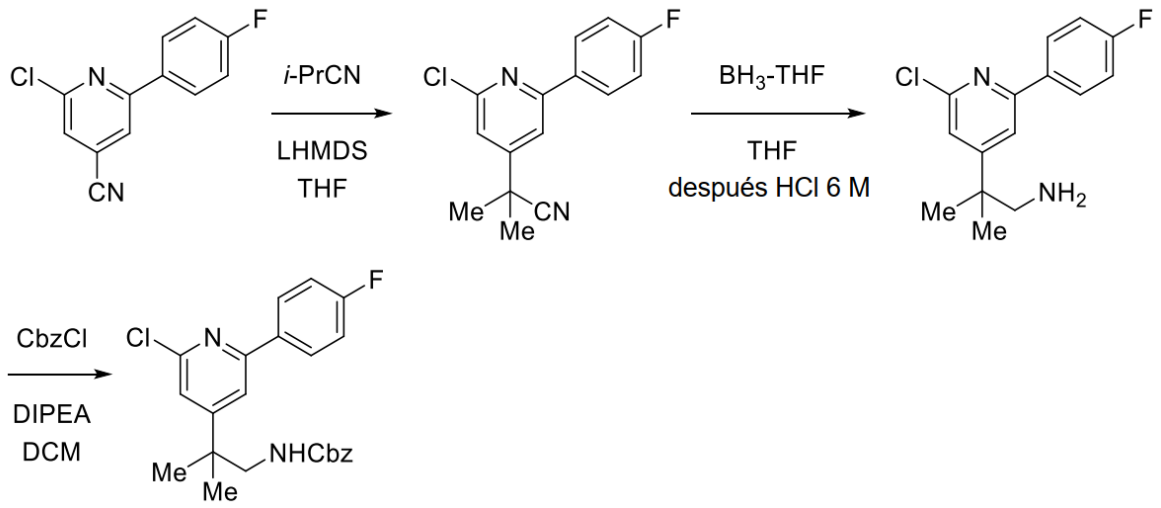
Etapa 3: 1-óxido de *rac*-4-(1-((benciloxi)carbonil)-2-metilpirrolidin-2-il)-2-(4-fluorofenil)piridina

1-Bromo-4-fluorobenceno (0,13 ml, 1,2 mmol), 1-óxido de *rac*-4-(1-((benciloxi)carbonil)-2-metilpirrolidin-2-il)piridina (0,44 g, 1,4 mmol) y K_2CO_3 (0,33 g, 2,4 mmol) se combinaron en un vial con tapa a rosca. A esto se le añadió tolueno (4,0 ml). Se burbujeó N_2 a través de la mezcla durante 1 min. Se añadieron $Pd(OAc)_2$ (27 mg, 0,12 mmol) y tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfonio (42 mg, 0,15 mmol). El vial se tapó y después se calentó a 120 °C durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de una capa de Celite® (eluyendo con EtOAc) y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (0-100 % de (EtOH al 25 %:EtOAc)/heptano) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 4: *rac*-2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo

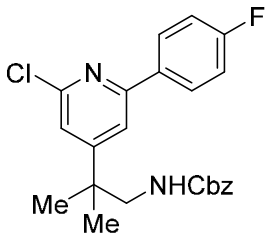
Una solución de 1-óxido de *rac*-4-(1-((benciloxi)carbonil)-2-metilpirrolidin-2-il)-2-(4-fluorofenil)piridina (0,19 g, 0,47 mmol) en DCM (2,5 ml) se enfrió a 0 °C. A esto se le añadieron lentamente trietilamina (0,27 ml, 1,9 mmol) y después cloruro de oxalilo (0,085 ml, 0,97 mmol). Después de 30 min, la mezcla se calentó a ta y se agitó durante 3,5 h. La mezcla se diluyó con una solución de $NaHCO_3$ (ac. sat.) y después se extrajo con DCM (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (0-50 % de (EtOH al 25 %:EtOAc)/heptano) para proporcionar el compuesto del título.

Esquema:



Intermedio C-10

(2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metilpropil)carbamato de bencilo



Etapa 1: 2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metilpropanonitrilo

Una solución de 2-cloro-6-(4-fluorofenil)isonicotinonitrilo (0,83 g, 3,6 mmol) e isobutironitrilo (0,42 ml, 4,7 mmol) en THF (18 ml) se enfrió a –78 °C. A esto se le añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,5 M en THF, 3,0 ml, 4,5 mmol) lentamente. Después de que se completara la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se calentó a ta. Después de 2 h, la mezcla se diluyó con una solución de NH_4Cl (ac. sat.) y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. La mezcla se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (0-25 % de (EtOH al 25 %:EtOAc)/heptano) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: clorhidrato de 2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metilpropan-1-amina

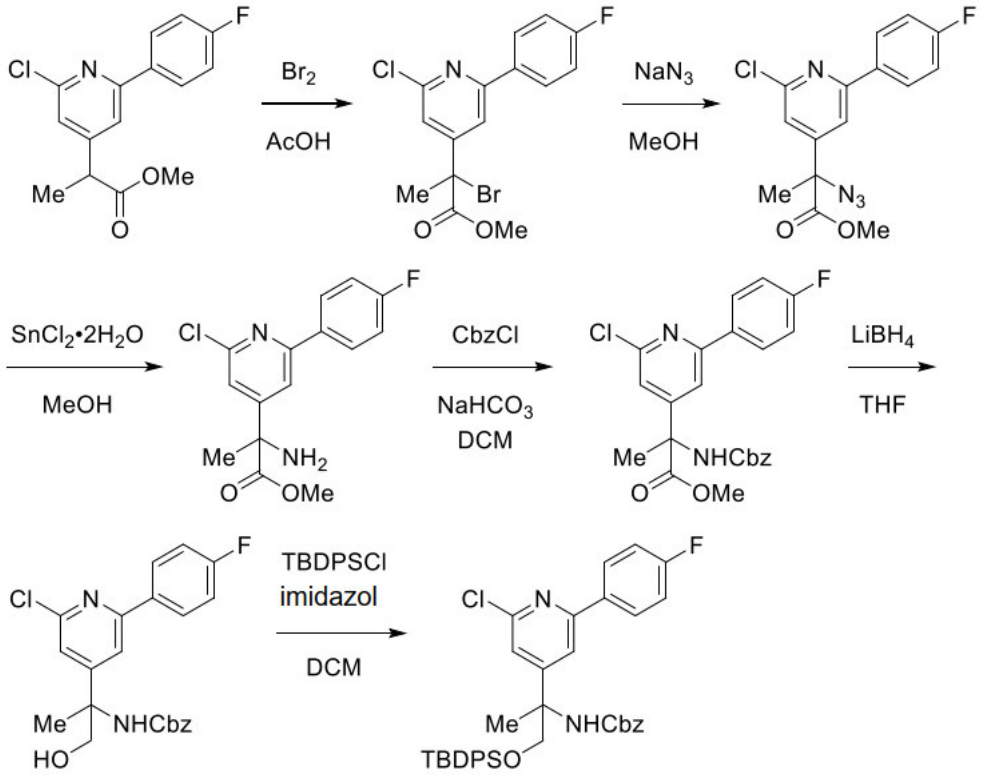
A una solución de 2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metilpropanonitrilo (0,10 g, 0,36 mmol) en THF (2,0 ml) se le añadió BH_3-THF (1,0 M en THF, 1,0 ml, 1,0 mmol) lentamente a ta. Después de agitar durante 18 h, se añadió lentamente ácido clorhídrico (6 N, 1,0 ml), seguido de MeOH (2,0 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 5 h. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal HCl.

Etapa 3: (2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metilpropil)carbamato de bencilo

Se disolvió clorhidrato de 2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metilpropan-

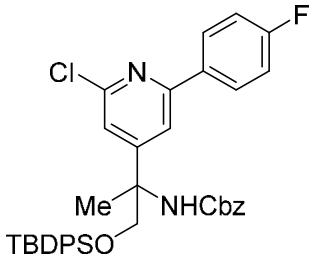
1-amina (0,12 g, 0,36 mmol) en DCM (3,0 ml) y se trató con la adición de DIPEA (0,35 ml, 2,0 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cloroformiato de bencilo (0,080 ml, 0,56 mmol). La mezcla se calentó a ta mientras se agitaba durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (0-25 % de (EtOH al 25 %:EtOAc)/heptano) para proporcionar el compuesto del título.

Esquema:



Intermedio C-11

***rac*-(1-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo**



Etapa 1: *rac*-2-bromo-2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propanoato de metilo

A una solución de 2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propanoato de metilo (**Int. B**, 2,0 g, 6,8 mmol) en ácido acético (0,020 l) se le añadió bromo (0,39 ml, 7,5 mmol). La mezcla se puso en un baño de aceite precalentado a 100 °C y se agitó durante 8 h. La mezcla se

enfrió a ta y se concentró a presión reducida. Se añadió EtOAc (40 ml) y la mezcla se lavó con $Na_2S_2O_3$ (ac. sat., 20 ml), $NaHCO_3$ (ac. sat., 20 ml) y salmuera (20 ml x 3). La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: *rac*-2-azido-2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propanoato de metilo

A una solución de 2-bromo-2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propanoato de metilo (1,6 g, 4,3 mmol) en MeOH (0,020 l) se le añadió azida sódica (1,3 g, 0,020 mol). La mezcla se puso en un baño de aceite precalentado a 60 °C y se agitó durante 5 h. La mezcla se enfrió a ta, se añadió agua (20 ml) y la mezcla se trató con $NaHCO_3$ (ac. sat.) hasta alcanzar pH = 9. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: *rac*-2-amino-2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propanoato de metilo

A una solución de *rac*-2-azido-2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propanoato de metilo (1,4 g, 4,2 mmol) en MeOH (0,020 l) se le añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (2,8 g, 13 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 4: *rac*-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propanoato de metilo

A una solución de *rac*-2-amino-2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propanoato de metilo (1,2 g, 3,1 mmol) en DCM (12 ml) se le añadieron $NaHCO_3$ (1,0 g, 12 mmol) y cloroformiato de bencilo (2,2 ml, 16 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 25 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 5: *rac*-(2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-1-hidroxipropan-2-il)carbamato de bencilo

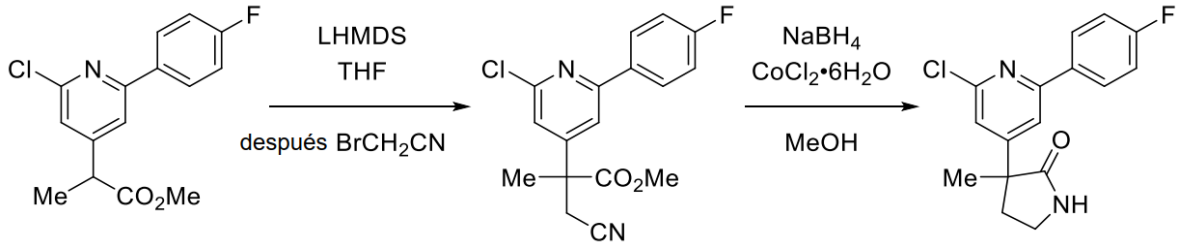
A una mezcla a ta de *rac*-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propanoato de metilo (1,2 g, 2,7 mmol) en THF (15 ml) se le añadió borohidruro de litio (0,35 g, 16 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. Se añadió una solución de NH_4Cl (ac. sat., 30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Los extractos

orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30-50 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 6: *rac*-(1-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo

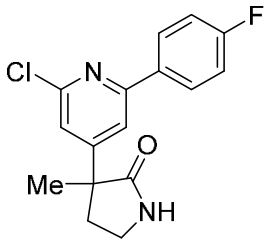
A una solución de *rac*-(2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-1-hidroxipropan-2-il)carbamato de bencilo (0,50 g, 1,2 mmol) en DCM (0,010 l) se le añadieron imidazol (0,16 g, 2,4 mmol) y *terc*-butil(cloro)difenilsilano (0,66 g, 2,4 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 12 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (30 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Esquema:



Intermedio C-12

***rac*-3-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-3-metilpirrolidin-2-ona**



Etapa 1: *rac*-2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-3-ciano-2-metilpropanoato de metilo

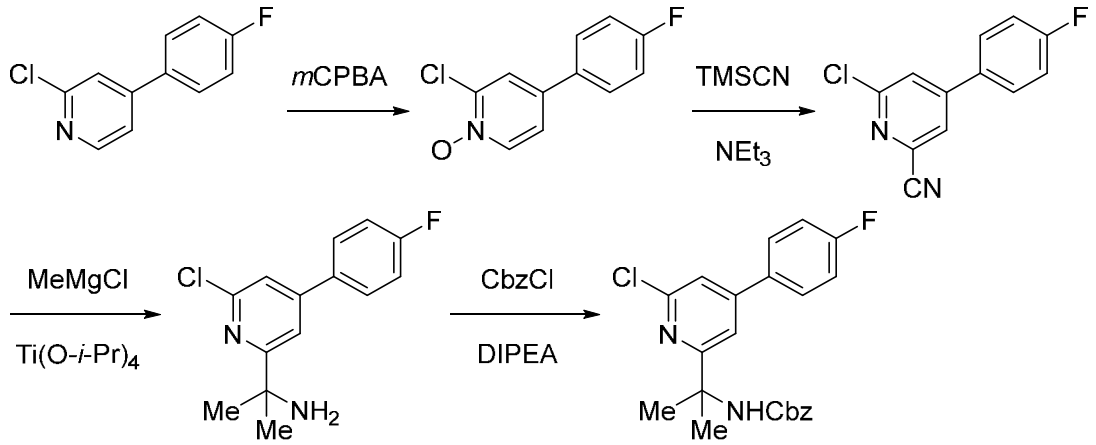
A una solución a –78 °C de 2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propanoato de metilo (**Int. B**, 1,9 g, 6,5 mmol) en THF (0,030 l) se le añadió lentamente bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 8,4 ml, 8,4 mmol). Después de 1 h, se añadió 2-bromoacetonitrilo (1,0 g, 8,4 mmol), el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se calentó a ta. Después de 2 h, la mezcla se trató con H_2O (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 %/éter de

petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: *rac*-3-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-3-metilpirrolidin-2-ona

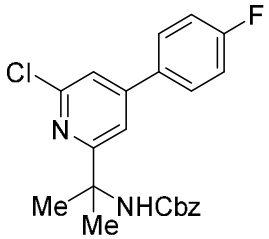
Se disolvieron *rac*-2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-3-ciano-2-metilpropanoato de metilo (2,0 g, 6,0 mmol) y cloruro de cobalto (II) hexahidrato (1,4 g, 6,0 mmol) en MeOH (0,030 l). Después de agitar durante 5 min a 0 °C, se añadió en porciones borohidruro de sodio (1,4 g, 36 mmol) durante 5 min, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se calentó a ta. Después de 16 h, la mezcla se trató con NH_4Cl (ac. sat., 20 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-35 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Esquema:



Intermedio C-13

(2-(6-cloro-4-(4-fluorofenil)piridin-2-il)propan-2-il)carbamato de bencilo



Etapa 1: 1-óxido de 2-cloro-4-(4-fluorofenil)piridina

A una solución de 2-cloro-4-(4-fluorofenil)piridina (5,8 g, 28 mmol) en DCM (0,10 ml) se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (15 g, 84 mmol) a ta. Después, la mezcla se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a ta, se añadieron $NaHCO_3$ (ac. sat., 100 ml) y Na_2SO_3 (ac. sat., 100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 4). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se

secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-70 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: 6-cloro-4-(4-fluorofenil)picolinonitrilo

Una solución de 1-óxido de 2-cloro-4-(4-fluorofenil)piridina (4,3 g, 19 mmol), cianuro de trimetilsililo (11 g, 0,12 mol) y trietilamina (5,4 ml, 39 mmol) se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a ta, se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

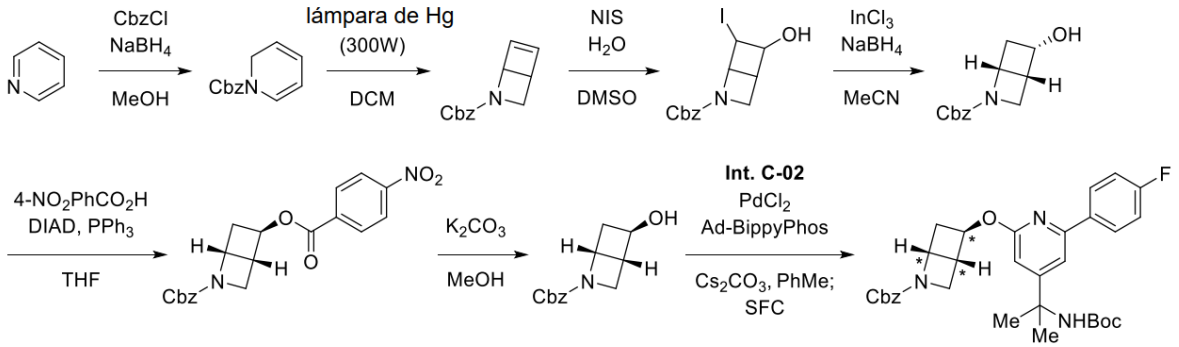
Etapa 3: 2-(6-cloro-4-(4-fluorofenil)piridin-2-il)propan-2-amina

A una solución de 6-cloro-4-(4-fluorofenil)picolinonitrilo (2,7 g, 12 mmol) en THF (0,080 l) se le añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (3,0 M en Et_2O, 19 ml, 58 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 30 min. Se añadió isopropóxido de titanio (3,4 ml, 12 mmol) y después la mezcla se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a ta, se trató con NH_4Cl (ac. sat., 50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 4: (2-(6-cloro-4-(4-fluorofenil)piridin-2-il)propan-2-il)carbamato de bencilo

A una mezcla de 2-(6-cloro-4-(4-fluorofenil)piridin-2-il)propan-2-amina (2,0 g, 7,6 mmol) y DIPEA (4,0 ml, 23 mmol) en DCM (0,040 l) se le añadió cloroformiato de bencilo (2,2 ml, 15 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó a ta y se agitó durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Esquema:



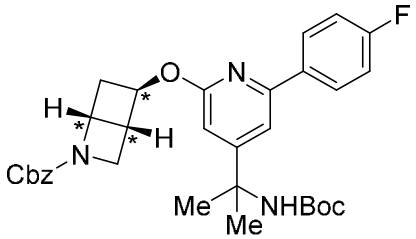
Intermedio D-*ent*-1

rel-(1_R_,4_R_,5_R_)-5-((4-(2-((_terc_-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.0]hexano-2-carboxilato de bencilo (enantiómero 1)

y

Intermedio D-_ent_-2

rel-(1_R_,4_R_,5_R_)-5-((4-(2-((_terc_-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.0]hexano-2-carboxilato de bencilo (enantiómero 2)



Etapa 1: piridin-1(2_H_)-carboxilato de bencilo

A una solución a –78 °C de piridina anhidra (12 g, 0,15 mol) en MeOH anhidro (0,10 l) en una atmósfera de argón se le añadió borohidruro de sodio (5,7 g, 0,15 mol). Se añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (21 ml, 0,15 mol) y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadieron MTBE (100 ml) y agua (100 ml) y la mezcla se calentó a ta. La mezcla se extrajo con MTBE (100 ml x 2) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: 2-azabiciclo[2.2.0]hex-5-eno-2-carboxilato de bencilo

En una atmósfera de nitrógeno, una solución de piridin-1(2_H_)-carboxilato de bencilo (6,0 g, 25 mmol) en DCM (0,75 l) se irradió (300 W, Foto-reactor, lámpara de Hg) durante 6 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-17 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: 5-hidroxi-6-yodo-2-azabiciclo[2.2.0]hexano-2-carboxilato de bencilo

A una solución a –5 °C de 2-azabiciclo[2.2.0]hex-5-eno-2-carboxilato de bencilo (4,8 g, 22 mmol) en DMSO (72 ml) y agua (72 ml) se le añadió en porciones _N_-yodosuccinimida (15 g, 67 mmol). La mezcla se calentó a ta y se agitó durante 12 h. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-25 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 4: _rac_-(1_R_,4_R_,5_S_)-5-hidroxi-2-azabiciclo[2.2.0]hexano-2-carboxilato de bencilo

Una mezcla de cloruro de indio (III) recién secado (4,4 g, 0,020 mol) y

borohidruro de sodio (1,5 g, 0,040 mol) en MeCN (41 ml) se agitó a –78 °C durante 10 min. La mezcla se calentó a ta y se añadió gota a gota 5-hidroxi-6-yodo-2-azabiciclo[2.2.0]hexano-2-carboxilato de bencilo (5,5 g, 15 mmol) en MeCN (82 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 5: *rac*-(1*R*,4*R*,5*R*)-5-((4-nitrobenzoil)oxi)-2-azabiciclo[2.2.0]hexano-2-carboxilato de bencilo

A una solución a 0 °C de *rac*-(1*R*,4*R*,5*S*)-5-hidroxi-2-azabiciclo[2.2.0]hexano-2-carboxilato de bencilo (2,6 g, 11 mmol) y ácido 4-nitrobenzoico (2,8 g, 17 mmol) en THF (0,080 l) se le añadió trifenilfosfina (4,4 g, 17 mmol). Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (4,6 g, 0,020 mol) y la mezcla se agitó a ta durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-17 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 6: *rac*-(1*R*,4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-azabiciclo[2.2.0]hexano-2-carboxilato de bencilo

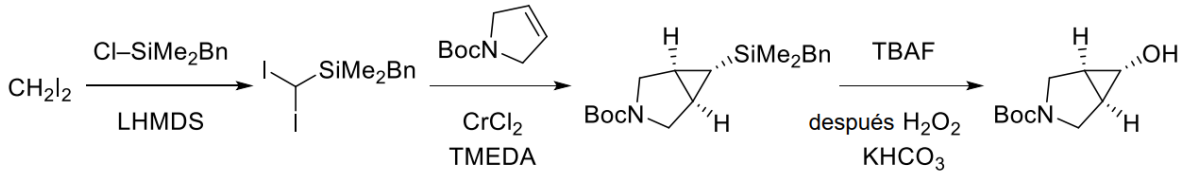
A una solución de *rac*-(1*R*,4*R*,5*R*)-5-((4-nitrobenzoil)oxi)-2-azabiciclo[2.2.0]hexano-2-carboxilato de bencilo (5,5 g, 11 mmol) en MeOH (0,10 l) se le añadió K_2CO_3 (6,0 g, 43 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 horas. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 7: *rel*-(1*R*,4*R*,5*R*)-5-((4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.0]hexano-2-carboxilato de bencilo (enantiómeros 1 y 2)

En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de (2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (**Int. C-02**, 5,2 g, 14 mmol), *rac*-(1*R*,4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-azabiciclo[2.2.0]hexano-2-carboxilato de bencilo (2,2 g, 9,4 mmol), $(Ad\text{-}BippyPhos)_2PdCl_2$ (0,99 g, 0,66 mmol), Cs_2CO_3 (9,2 g, 28 mmol) y PhMe (0,18 l) se agitó a 90 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró a través de una capa fina de gel de sílice (eluyendo con EtOAc) y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-15 %/éter de petróleo). La mezcla resultante de dos estereoisómeros se sometió a SFC quiral (ChiralPak AD-3, IPA al 5-40 % (con modificador de DEA al 0,05 %)/CO_2) para proporcionar

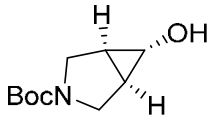
rel-(1*R*,4*R*,5*R*)-5-((4-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.0]hexano-2-carboxilato de bencilo (enantiómero 1, elución más rápida, **Int. D-*ent*-1**) y *rel*-(1*R*,4*R*,5*R*)-5-((4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.0]hexano-2-carboxilato de bencilo (enantiómero 2, elución más lenta, **Int. D-*ent*-2**).

Esquema:



Intermedio E

(1*R*,5*S*,6*s*)-6-hidroxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Etapa 1: bencil(diyodometil)dimetilsilano

Se realizaron diez reacciones en paralelo. Una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M, 1,5 l, 1,5 mol) en éter isopropílico (3,0 l) se cargó en un recipiente de 10 l. Se añadió diyodometano (130 ml, 1,6 mol) a la mezcla a –65 °C. La mezcla se agitó a –65 °C durante 0,25 h. Se añadió bencilclorodimetilsilano (0,20 kg, 1,1 mol, 0,20 l) y la mezcla se agitó a –65 °C durante 3 h, y después se agitó a 25 °C durante 12. Las reacciones se combinaron y se trataron con agua (10 l). La mezcla se extrajo con MTBE (5 l x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 2-100 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: (1*R*,5*S*,6*s*)-6-(bencildimetilsilil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo

Se realizaron catorce reacciones en paralelo. Se cargó cloruro de cromio (II) (150 g, 1,2 mol) en un recipiente de 5 l. Se añadieron THF (2,5 l) y *N,N,N,N*-tetrametiletilendiamina (360 ml, 2,4 mol) a la mezcla a 25 °C durante 0,5 h. Se añadió bencil(diyodometil)dimetilsilano (240 g, 560 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. Se añadió 2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,050 kg, 0,30 mol) a la mezcla a 25 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 18 h. Las reacciones se combinaron y la mezcla se trató con agua (15 l) y se extrajo con

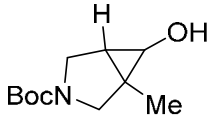
MTBE (7 l x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 1-100 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: (1*R*,5*S*,6*s*)-6-hidroxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo

Se realizaron catorce reacciones en paralelo. Se cargó (1*R*,5*S*,6*s*)-6-(bencildimetilsilil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0,070 kg, 210 mmol) en THF (2,1 l) en un recipiente de 10 l. Se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 630 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h a 25 °C. Se añadieron MeOH (2,1 l) y bicarbonato de potasio (0,20 kg, 2,1 mol) en el recipiente de reacción a 0 °C, seguido de peróxido de hidrógeno (al 30 % en peso en agua, 0,10 l, 1,1 mol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h y a 25 °C durante 16 h. Las reacciones se combinaron y la mezcla se trató con Na_2SO_3 (ac. sat., 25 l) y se extrajo con EtOAc (7 l x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/hexano) y después se recristalizó en *n*-heptano:MTBE = 20:1 (9 l) para proporcionar el compuesto del título.

Intermedio F

6-hidroxi-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Etapa 1: 6,6-dibromo-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo

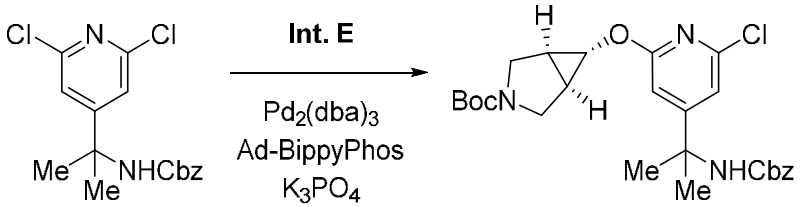
Una mezcla de 3-metil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (15 g, 82 mmol), bromoformo (62 g, 0,25 mol) y cloruro de *N*-bencil-*N*,*N*,*N*-trietilamonio (0,75 g, 3,3 mmol) en DCM (0,40 l) y EtOH (8,0 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de hidróxido sódico (ac. al 50 % en peso, 66 g, 0,82 mol) a 0 °C. La mezcla se calentó a 45 °C y se agitó durante 12 h. Se añadió agua (150 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (80 ml x 3). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-5 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: 6-hidroxi-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo

Una solución de 6,6-dibromo-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 5,6 mmol) en THF (0,040 l) se enfrió a –78 °C. Se añadió gota a gota una

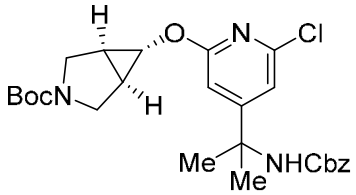
solución de *n*-butil litio (2,5 M en hexano, 2,7 ml, 6,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió una solución de catecolborano (1,0 M en THF, 11 ml, 11 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron peróxido de hidrógeno (ac. al 30 % (p/p), 2,9 ml, 28 mmol) e hidróxido sódico (ac. 2,5 M, 9,0 ml, 23 mmol). Esta mezcla se calentó a ta y se agitó durante 12 h. Se añadieron Na_2SO_3 (ac. sat., 5 ml) y agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-60 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Esquema:



Intermedio G

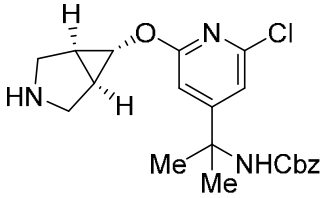
(1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)-6-cloropiridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de (2-(2,6-dicloropiridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (**Int. A-1**, 66 g, 65 mmol), (1*R*,5*S*,6*s*)-6-hidroxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (**Int. E**, 0,030 kg, 0,050 mol), fosfato potásico tribásico (96 g, 150 mmol), Ad-BippyPhos (3,0 g, 1,5 mmol) y 1-4-dioxano (1,2 l) se purgó y se desgasificó con N_2 (5 x) a 15 °C. Se añadió $Pd_2(dba)_3$ (1,7 g, 0,63 mmol) y la mezcla se purgó y se desgasificó con N_2 (5 x). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a 15 °C, se lavó con $NaHCO_3$ (ac. sat., 1,0 l) y se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc (1,5 l) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (500 ml x 4) y la mezcla orgánica combinada se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 1-17 %/éter de petróleo). La mezcla se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 40-70 %/agua) para proporcionar el compuesto del título.

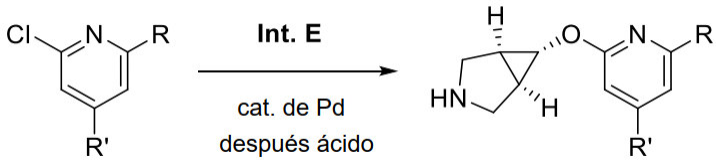
Intermedio G-01

(2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-cloropiridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo



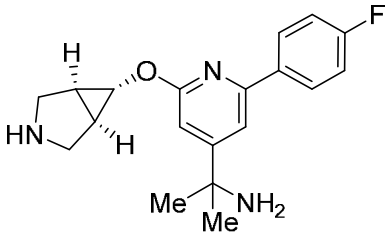
A una solución de (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)-6-cloropiridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (**Int. G**, 3,0 g, 6,0 mmol) en DCM (16 ml) en una atmósfera de N_2 se le añadió TFA (4,0 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Esquema:



Intermedio H-01

2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-amina



Etapa 1: (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo

En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de (2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (**Int. C-02**, 1,0 g, 2,7 mmol), (1*R*,5*S*,6*s*)-6-hidroxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (**Int. E**, 0,60 g, 3,0 mmol), Cs_2CO_3 (2,7 g, 8,2 mmol), Ad-BippyPhos (0,18 g, 0,27 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,13 g, 0,14 mmol) y 1,4-dioxano (14 ml) se agitó a 85 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

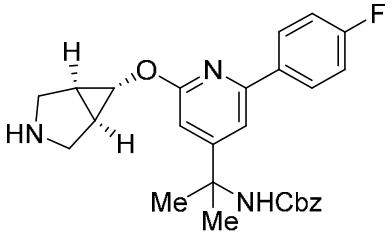
Etapa 2: 2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-

il)propan-2-amina

A una solución a 0 °C de (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1,3 g, 2,4 mmol) en DCM (0,020 l) se le añadió una solución de HCl (4,0 M en 1,4-dioxano, 6,1 ml, 24 mmol). La mezcla se calentó a ta y se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida, se suspendió en Et_2O, se enfrió a 0 °C y se filtró. La torta de filtro se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal HCl.

Intermedio H-02

(2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo



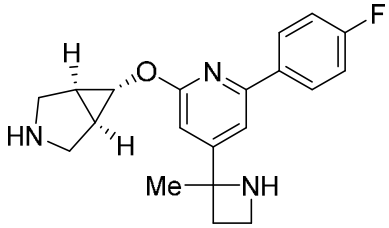
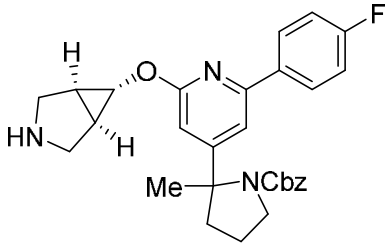
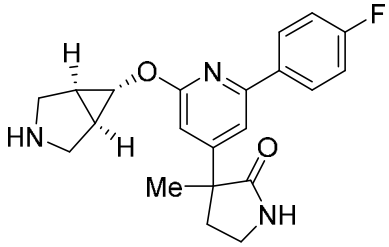
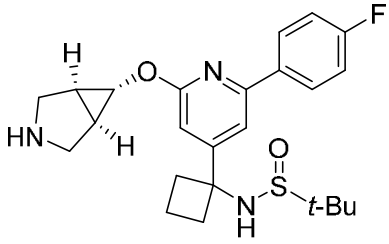
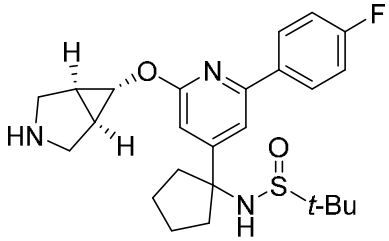
Etapa 1: (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo

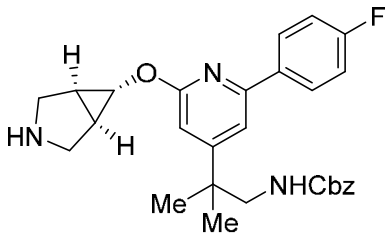
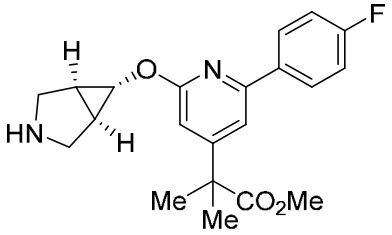
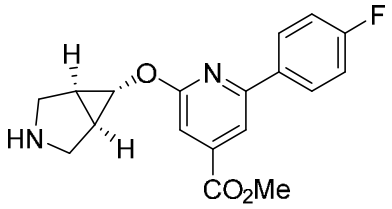
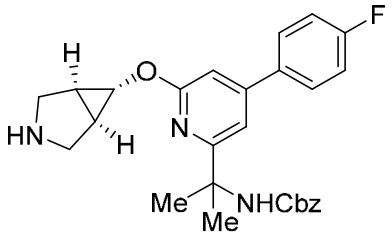
En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de (2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (**Int. C-01**, 1,0 g, 2,5 mmol), (1*R*,5*S*,6*s*)-6-hidroxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (**Int. E**, 0,50 g, 2,5 mmol), K_3PO_4 (1,6 g, 7,5 mmol), Ad-BippyPhos (0,17 g, 0,25 mmol), $Pd(OAc)_2$ (28 mg, 0,13 mmol), CPME (0,010 l) y $PhCF_3$ (0,010 l) se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró a través de una capa fina de gel de sílice (eluyendo con EtOAc) y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-45 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: (2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo

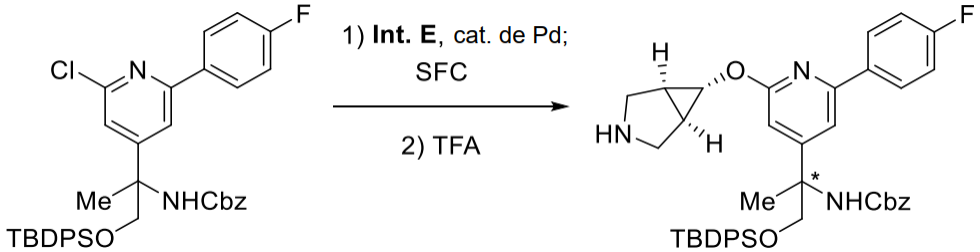
A una mezcla de (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1,4 g, 2,5 mmol) en DCM (0,010 l) se le añadió TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar el compuesto del título.

Utilizando los procedimientos descritos en la síntesis del **Intermedio H-02**, se preparó el siguiente compuesto utilizando los reactivos apropiados en lugar de (2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo.

Int	Estructura	Nombre	Comentarios
H-03		*rac*-(1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(4-fluorofenil)-4-(2-metilazetidin-2-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano	**Etapa 1: Int. C-05** (0,11 mmol), **Int. E** (0,15 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6,6 µmol), Ad-BippyPhos (12 µmol), Cs_2CO_3 (0,34 mmol), PhMe (1,0 ml), 85 °C, durante una noche; **Etapa 2:** HCl (4,0 N en dioxano), ta, 4 h; **Forma:** sal HCl
H-04		*rac*-2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo	**Etapa 1: Int. C-09** (0,13 mmol), **Int. E** (0,15 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6,6 µmol), Ad-BippyPhos (14 µmol), Cs_2CO_3 (0,38 mmol), 1,4-dioxano (1,0 ml), 85 °C, 3 h; **Etapa 2:** HCl (4,0 N en dioxano), ta, 2 h; **Forma:** sal HCl
H-05		*rac*-3-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-3-metilpirrolidin-2-ona	**Etapa 1: Int. C-12** (0,82 mmol), **Int. E** (0,82 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,041 mmol), Ad-BippyPhos (0,082 mmol), Cs_2CO_3 (2,5 mmol), PhMe (0,010 l), 90 °C, 16 h; **Etapa 2:** TFA; **Forma:** sal TFA
H-06		*N*-(1-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)ciclobutil)-2-metilpropano-2-sulfinamida	**Etapa 1: Int. C-06** (1,1 mmol), **Int. E** (1,7 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,055 mmol), Ad-BippyPhos (0,11 mmol), K_3PO_4 (3,3 mmol), $PhCF_3$ (8,0 ml), CPME (8,0 ml), 90 °C, 16 h; **Etapa 2:** TFA (1,0 ml), DCM (4,0 ml), 30 °C, 1 h; **Forma:** sal TFA
H-07		*N*-(1-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)ciclopentil)-2-metilpropano-2-sulfinamida	**Etapa 1: Int. C-07** (1,0 mmol), **Int. E** (1,5 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,051 mmol), Ad-BippyPhos (0,10 mmol), K_3PO_4 (3,0 mmol), $PhCF_3$ (2,0 ml), CPME (2,0 ml), 90 °C, 16 h; **Etapa 2:** TFA (0,50 ml), DCM (2,0 ml), 30 °C, 1 h; **Forma:** sal TFA

H-08		(2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metilpropil)carbamato de bencilo	**Etapa 1: Int. C-08** (0,34 mmol), **Int. E** (0,44 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,020 mmol), Ad-BippyPhos (0,040 mmol), Cs_2CO_3 (1,0 mmol), PhMe (3,0 ml), 85 °C durante una noche; **Etapa 2:** HCl (4,0 N en 1,4-dioxano, 8,0 mmol), ta, 2 h; **Forma:** sal HCl
H-09		2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metilpropanoato de metilo	**Etapa 1: Int. C-09** (0,13 mmol), **Int. E** (0,16 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6,6 µmol), Ad-BippyPhos (14 µmol), Cs_2CO_3 (0,38 mmol), PhMe (1,0 ml), 85 °C durante una noche; **Etapa 2:** HCl (4,0 N en 1,4-dioxano, 4,0 mmol), ta, 2,5 h; **Forma:** sal HCl
H-10		2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)isonicotinato de metilo	**Etapa 1**: 2-cloro-6-(4-fluorofenil)isonicotinato de metilo (0,75 mmol), **Int. E** (0,90 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,040 mmol), Ad-BippyPhos (0,075 mmol), 1,4-dioxano (4,0 ml), 85 °C, 1 h; **Etapa 2:** HCl (4,0 M en 1,4-dioxano, 0,10 ml), DCM (2,0 ml), ta, 1 h
H-11		(2-(6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-4-(4-fluorofenil)piridin-2-il)propan-2-il)carbamato de bencilo	–

Esquema:



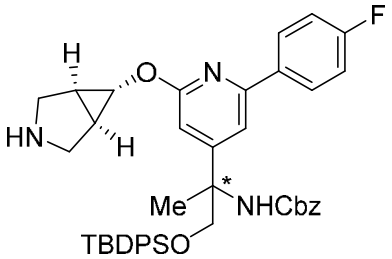
Intermedio H-12-*ent*-1

***ent*-(2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-1-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)propan-2-il)carbamato de bencilo (enantiómero 1)**

y

Intermedio H-12-*ent*-2

***ent*-(2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-1-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)propan-2-il)carbamato de bencilo (enantiómero 2)**



Etapa 1: *ent*-(1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(4-fluorofenil)-4-(5,9,9-trimetil-3-oxo-1,8,8-trifenil-2,7-dioxa-4-aza-8-siladecan-5-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (enantiómeros 1 y 2)

En una atmósfera de argón, una mezcla de *rac*-(1-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (**Int. C-11**, 0,80 g, 1,2 mmol) y (1*R*,5*S*,6*s*)-6-hidroxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (**Int. E**, 0,27 g, 1,3 mmol), Ad-BippyPhos (81 mg, 0,12 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (56 mg, 0,061 mmol), Cs_2CO_3 (1,2 g, 3,7 mmol) y PhMe (15 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró a través de una capa fina de gel de sílice (eluido con EtOAc) y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-25 %/éter de petróleo). La mezcla de dos enantiómeros se sometió a SFC quiral ((*S*,*S*)Whelk-01, MeOH al 40 % (con modificador de DEA al 0,05 %)/CO_2) para proporcionar los compuestos del título, *ent*-(1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(4-fluorofenil)-4-(5,9,9-trimetil-3-oxo-1,8,8-trifenil-2,7-dioxa-4-aza-8-siladecan-5-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (enantiómero 1, elución más rápida) y *ent*-(1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(4-fluorofenil)-4-(5,9,9-trimetil-3-oxo-1,8,8-trifenil-2,7-dioxa-4-aza-8-siladecan-5-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (enantiómero 2, elución más lenta).

Etapa 2-1: *ent*-(2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-1-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)propan-2-il)carbamato de bencilo (enantiómero 1)

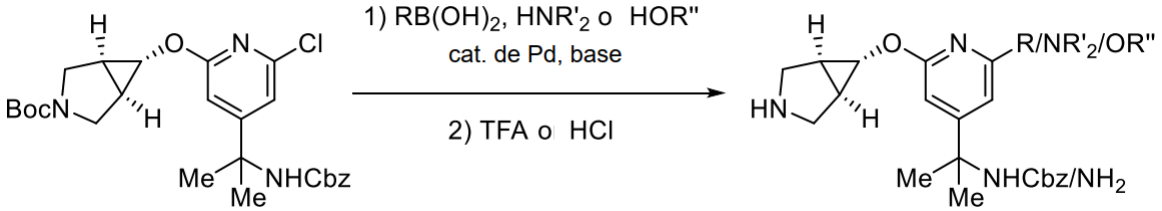
A una solución de *ent*-(1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(4-fluorofenil)-4-(5,9,9-trimetil-3-oxo-1,8,8-trifenil-2,7-dioxa-4-aza-8-siladecan-5-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (enantiómero 1, elución más rápida, 0,31 g, 0,38 mmol) en DCM (5,0 ml) se le añadió TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (**Int. H-12-*ent*-1**).

Etapa 2-2: *ent*-(2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-

4-il)-1-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)propan-2-il)carbamato de bencilo (enantiómero 2)

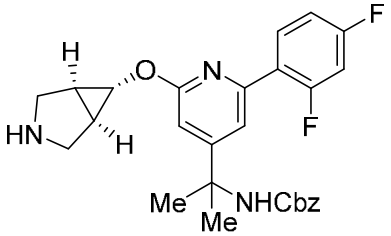
A una solución de *ent*-(1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(4-fluorofenil)-4-(5,9,9-trimetil-3-oxo-1,8,8-trifenil-2,7-dioxa-4-aza-8-siladecan-5-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (enantiómero 2, elución más lenta, 0,31 g, 0,38 mmol) en DCM (5,0 ml) se le añadió TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (**Int. H-12-*ent*-2**).

Esquema:



Intermedio H-13

(2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(2,4-difluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo



Etapa 1: (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)-6-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo

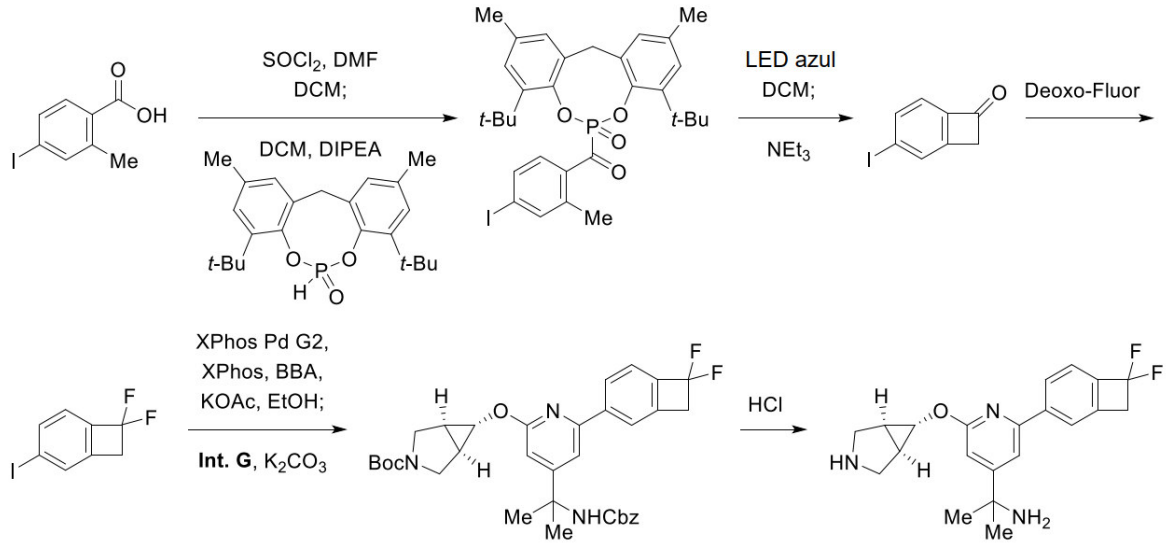
En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)-6-cloropiridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (**Int. G**, 0,50 g, 0,10 mmol), ácido 2,4-difluorofenilborónico (0,19 g, 1,2 mmol), XPhos Pd G2 (78 mg, 0,10 mmol), K_3PO_4 (ac. 1,0 M, 3,0 ml, 3,0 mmol) y 1,4-dioxano (5,0 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (0-20 % de (3:1 de EtOAc/EtOH)/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: (2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(2,4-difluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo

A una solución de (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)-6-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0,50 g,

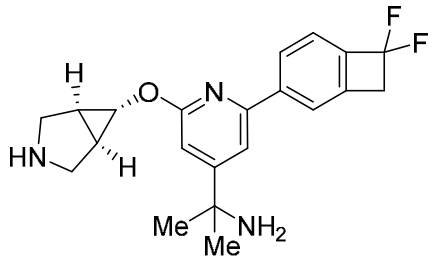
0,86 mmol) en DCM (0,050 l) se le añadió una solución de HCl (4,0 M en 1,4-dioxano, 1,0 ml, 4,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 hora. La reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal HCl.

Esquema:



Intermedio H-14

2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(7,7-difluorobiciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-il)piridin-4-il)propan-2-amina



Etapa 1: (4,8-di-*terc*-butil-2,10-dimetil-6-oxido-12*H*-dibenzo[d,g][1,3,2]dioxafosfocin-6-il)(4-yodo-2-metilfenil)metanona

A una solución de ácido 4-yodo-2-metilbenzoico (4,1 g, 16 mmol) en DCM (31 ml) se e añadió una solución de cloruro de oxalilo (2,0 M en DCM, 2,7 ml, 31 mmol), seguido de DMF (2 gotas). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadieron DCM (31 ml) y DIPEA (14 ml, 78 mmol) y después se añadió gota a gota una solución de 6-óxido de 4,8-di-*terc*-butil-2,10-dimetil-12*H*-dibenzo[d,g][1,3,2]dioxafosfocina (6,0 g, 16 mmol) en DCM (31 ml) durante 1 h. La mezcla se agitó a ta durante 6 h. Se añadió DCM (50 ml) y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico (1 N, 50 ml) y una solución de $NaHCO_3$ (ac. sat., 50 ml). La fracción orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se

concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: 3-yodobiciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-ona

Una solución de (4,8-di-*terc*-butil-2,10-dimetil-6-oxido-12*H*-dibenzo[d,g][1,3,2]dioxafosfocin-6-il)(4-yodo-2-metilfenil)metanona (4,7 g, 7,4 mmol) en PhMe (15 ml) se irradió en un PennOC Photoreactor® (longitud de onda: 420 nm; intensidad de LED: 100 %; velocidad del ventilador: 5000 rpm; agitación: 1200 rpm) durante 12 h. Se añadió trietilamina (1,0 ml, 7,4 mmol) y la mezcla se calentó a 45 °C durante 4 h. La mezcla se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-15 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: 7,7-difluoro-3-yodobiciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trieno

Una mezcla de trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,93 ml, 5,0 mmol) y 3-yodobiciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-ona (250 mg, 1,0 mmol) se agitó a 50 °C durante 16 h. Se añadió gota a gota una solución a 0 °C de $NaHCO_3$ (ac. sat., 30 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (30 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 4: (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-(((Benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)-6-(7,7-difluorobiciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo

En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 7,7-difluoro-3-yodobiciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trieno (0,20 g, 0,74 mmol), XPhos Pd G2 (58 mg, 0,074 mmol), XPhos (0,070 g, 0,15 mmol), tetrahidroxidiboro (0,20 g, 2,2 mmol), acetato potásico (0,22 g, 2,2 mmol) y etanol (7,4 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadieron una solución de K_2CO_3 (ac. 1,8 M, 1,2 ml, 2,2 mmol) y (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)-6-cloropiridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (**Int. G**, 0,37 g, 0,74 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a ta, se añadió una solución de KH_2PO_4 (ac. sat., 20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

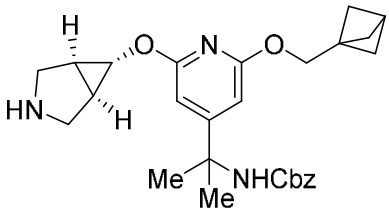
Etapa 5: 2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-Azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(7,7-difluorobiciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-il)piridin-4-il)propan-2-amina

Una mezcla de (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)-6-

(7,7-difluorobiciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0,41 g, 0,68 mmol) y ácido clorhídrico (al 37 %, 6,7 ml) se agitó a 80 °C durante 10 min. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con agua (10 ml) y se cargó en un cartucho Flash SCX-2 (preacondicionado con MeOH). El cartucho se lavó con MeOH (2 VC) y se eluyó con una solución metanólica de NH_3 (2 N, 2 VC). El eluyente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (0,010 l) y después se añadió HCl (4,0 M en 1,4-dioxano, 1,7 ml, 6,8 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 min y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal HCl.

Intermedio H-15

2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilmetoxi)piridin-4-il)propan-2-amina



Etapa 1: (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)-6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilmetoxi)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo

(1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-(((Benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)-6-cloropiridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (**Int. G**, 0,050 g, 0,10 mmol), biciclo[1.1.1]pentan-1-ilmetanol (15 mg, 0,15 mmol) y Cs_2CO_3 (97 mg, 0,30 mmol) se combinaron en un vial con tapa a rosca. Se añadió PhMe (0,50 ml) y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 1 min. Se añadió RockPhos Pd G3 (9,0 mg, 11 µmol) y el vial se tapó y después se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta, se añadió EtOAc y la mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa 0,45 µm (eluyendo con EtOAc). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar una mezcla del compuesto del título y (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilmetoxi)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo.

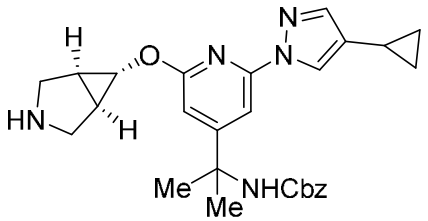
Etapa 2: 2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilmetoxi)piridin-4-il)propan-2-amina

La mezcla de la etapa 1 se recogió en ácido clorhídrico (al 37 %, 0,50 ml) y después se puso en un bloque precalentado a 80 °C. Después de 10 min, la mezcla se enfrió a ta.

La mezcla se diluyó con DMSO (0,50 ml) y después se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 5-50 %/agua con modificador de TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto se reunieron y después se concentraron. El residuo se recogió en MeCN y después se transfirió a un vial con tapa a rosca. Se añadieron dos volúmenes de ácido clorhídrico (ac. 1 N). La mezcla se congeló (hielo seco/acetona) y después se liofilizó para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal HCl.

Intermedio H-16

(2-(2-(((1R,5S,6s)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo



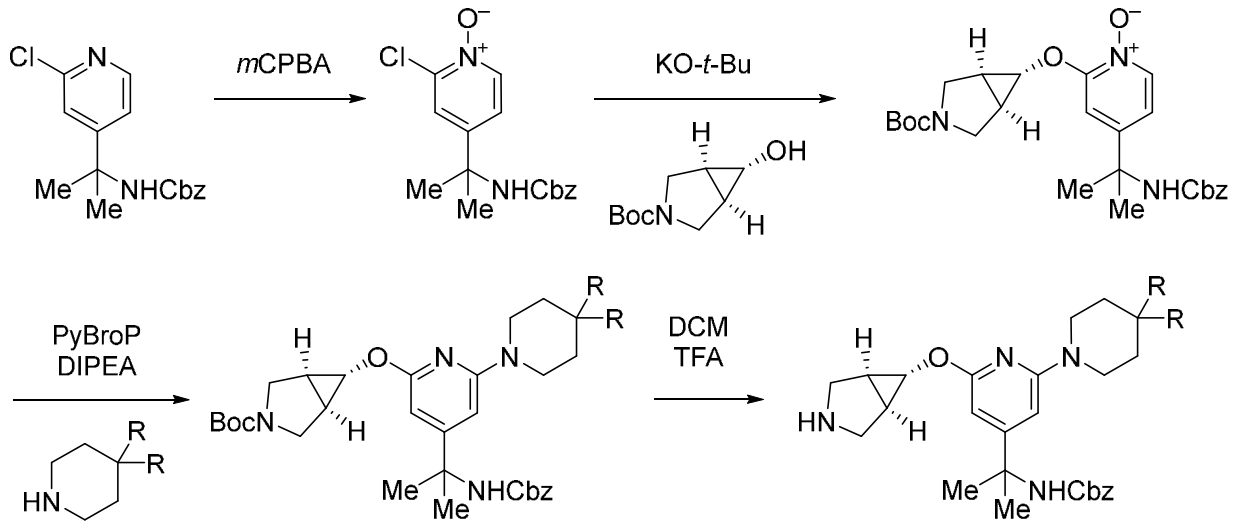
Etapa 1: (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)-6-(4-ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo

En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)-6-cloropiridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (**Int. G**, 0,19 g, 0,38 mmol), 4-ciclopropil-1*H*-pirazol (83 mg, 0,77 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18 mg, 0,019 mmol), *t*-BuXPhos (16 mg, 0,038 mmol), K_3PO_4 (0,25 g, 1,2 mmol) y *terc*-butanol (6,0 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: (2-(2-(((1R,5S,6s)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo

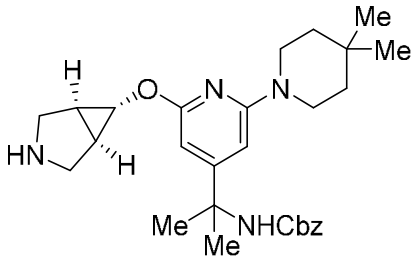
A una solución de (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)-6-(4-ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0,19 g, 0,29 mmol) en DCM (5,0 ml) se le añadió TFA (1,0 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Esquema:



Intermedio H-17

(2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo



Etapa 1: 1-óxido de (2-(2-cloropiridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo

A una solución de (2-(2-cloropiridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (**Int. A-2**, 4,4 g, 14 mmol) en DCM (72 ml) se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (al 77 % en peso con agua, 4,8 g, 22 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. La reacción se diluyó con DCM (75 ml) y se lavó con Na_2SO_3 (ac. sat., 100 ml), $NaHCO_3$ (ac. sat., 100 ml) y salmuera (100 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (0-20 % de (EtOH al 25 %/EtOAc)/DCM) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: *N*-óxido de (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 1-óxido de (2-(2-cloropiridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (2,0 g, 6,3 mmol) y (1*R*,5*S*,6*s*)-6-hidroxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (**Int E**, 1,3 g, 6,3 mmol) en THF (63 ml) se le añadió *terc*-butóxido de potasio (1,0 M en THF, 6,9 ml, 6,9 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 3 d. La mezcla se enfrió a ta y se diluyó con agua (100 ml) y EtOAc (200 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera (150

ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (0-25 % de (EtOH al 25 %/EtOAc)/DCM) para proporcionar el compuesto del título.

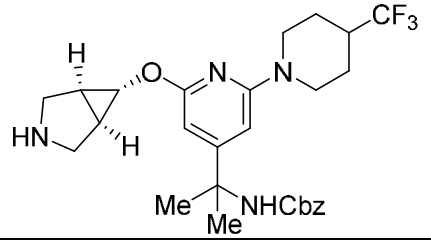
Etapa 3: (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)-6-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo

A una mezcla de *N*-óxido de (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0,55 g, 1,1 mmol) y 4,4-dimetilpiperidina•HCl (0,21 g, 1,4 mmol) en DCM (4,6 ml) se le añadieron DIPEA (0,99 ml, 5,7 mmol) y hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (0,69 g, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ (ac. sat., 40 ml), agua (40 ml) y salmuera (40 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (0-15 % de (EtOH al 25 %/EtOAc)/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

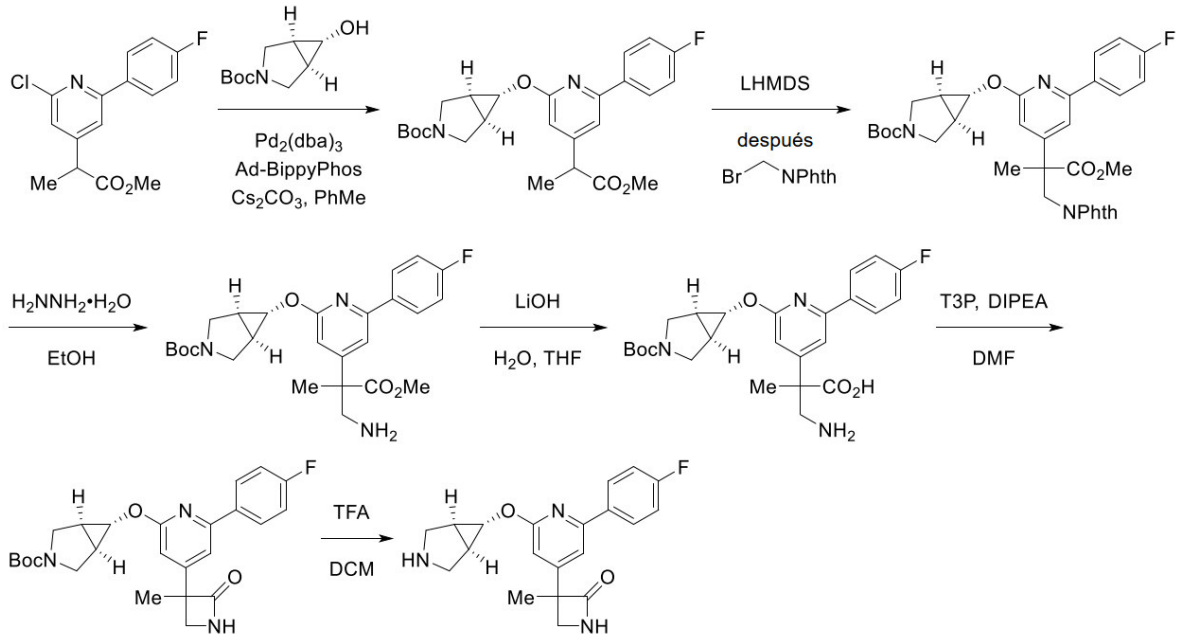
Etapa 4: (2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo

A una solución de (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)-6-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0,36 g, 0,62 mmol) en DCM (4,7 ml) se le añadió TFA (1,6 ml). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se vertió en hidróxido sódico (ac. 1 N, 50 ml) y el pH se ajustó a >12 con hidróxido sódico (ac. 6 N). La mezcla se extrajo con DCM (50 ml x 3) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Utilizando los procedimientos descritos en la síntesis del **Intermedio H-17**, se preparó el siguiente compuesto utilizando los reactivos apropiados en lugar de 4,4-dimetilpiperidina•HCl.

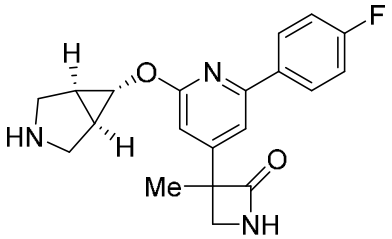
Int.	Estructura	Nombre
H-18		(2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo

Esquema:



Intermedio H-19

3-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-3-metilazetidin-2-ona



Etapa 1: (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(4-fluorofenil)-4-(1-metoxi-1-oxopropan-2-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo

En una caja de guantes, una mezcla de 2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propanoato de metilo (**Int. B**, 1,0 g, 3,5 mmol), (1*R*,5*S*,6*s*)-6-hidroxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (**Int. E**, 0,70 g, 3,5 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,16 g, 0,18 mmol), Ad-BippyPhos (0,23 g, 0,35 mmol) y Cs_2CO_3 (3,4 g, 11 mmol) en PhMe (0,040 l) se calentó a 90 °C. Después de 16 h, la mezcla se enfrió a ta, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: *rac*-(1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución a –78 °C de (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(4-fluorofenil)-4-(1-metoxi-1-oxopropan-2-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,2 mmol) en THF (15 ml) se le añadió lentamente bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 2,9

ml, 2,9 mmol). Después de 1 h, se añadió una solución de 2-(bromometil)isoindolin-1,3-diona (0,79 g, 3,3 mmol) en THF (5,0 ml). Después de 2 h, la mezcla se calentó a 0 °C y se añadió una solución de NH_4Cl (ac. sat.). La mezcla resultante se calentó a ta y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: *rac*-(1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(3-amino-1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo

A una mezcla a ta de *rac*-(1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0,60 g, 0,98 mmol) en EtOH (15 ml) se le añadió hidrazina hidrato (0,49 g, 9,8 mmol). Después de 12 h, la mezcla se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 4: ácido *rac*-3-amino-2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(*terc*-butoxicarbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metilpropanoico

A una mezcla a ta de *rac*-(1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(3-amino-1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0,30 g, 0,61 mmol) en THF (5,0 ml) y H_2O (5,0 ml) se le añadió LiOH (73 mg, 3,0 mmol). Después de 12 h, la mezcla se concentró para eliminar los disolventes orgánicos volátiles y después se lavó con DCM (2 x). La solución acuosa se acidificó (pH = 6) con ácido clorhídrico (1 N) y se concentró a presión reducida. Se añadieron DCM (10 ml) y MeOH (10 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 5: *rac*-(1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(4-fluorofenil)-4-(3-metil-2-oxoazetidin-3-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo

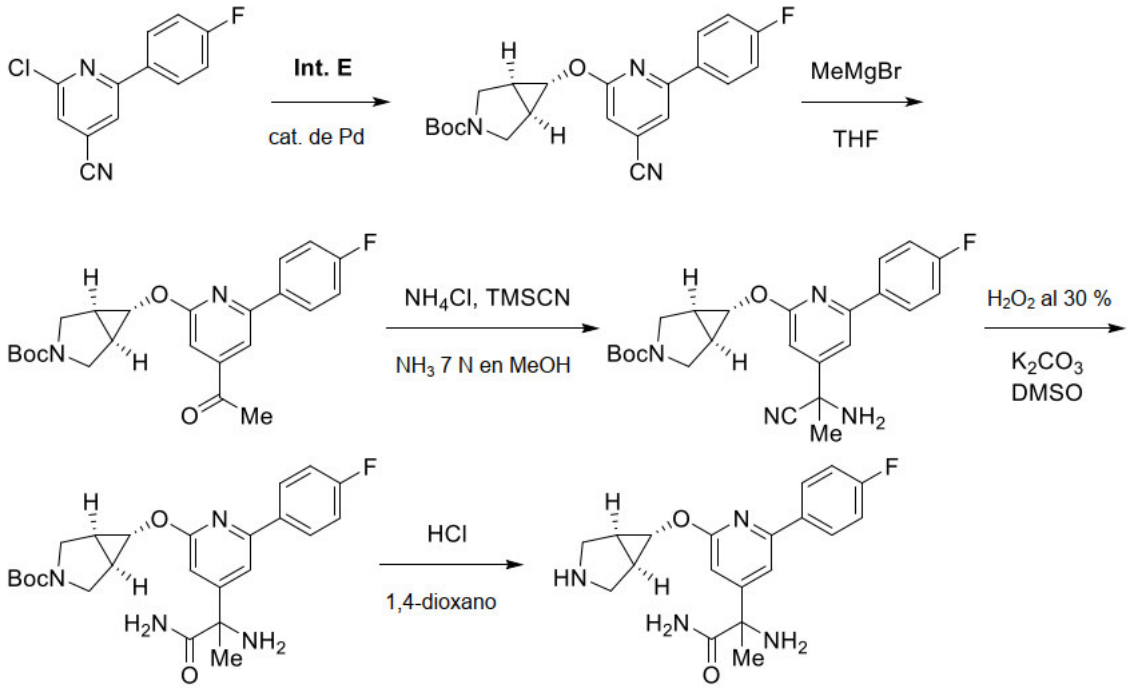
A una solución a ta de ácido *rac*-3-amino-2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(*terc*-butoxicarbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metilpropanoico (240 mg, 0,41 mmol) en DMF (8,0 ml) se le añadieron DIPEA (0,20 ml, 1,2 mmol) y T3P (al 50 % en peso en EtOAc, 390 mg, 0,61 mmol). Después de 1 h, la mezcla se diluyó con H_2O (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC prep. (EtOAc al 67 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 6: *rac*-3-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-

il)-3-metilazetidin-2-ona

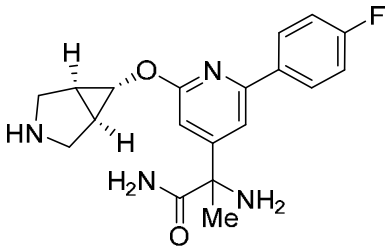
A una solución a ta de *rac*-(1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(4-fluorofenil)-4-(3-metil-2-oxoazetidin-3-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (110 mg, 0,24 mmol) en DCM (3,0 ml) se le añadió TFA (1,0 ml). Después de 30 min, la mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal TFA.

Esquema:



Intermedio H-20

***rac*-2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-2-aminopropanamida**



Etapa 1: (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-ciano-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo

En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de (1*R*,5*S*,6*s*)-6-hidroxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (**Int. E**, 420 mg, 2,1 mmol), 2-cloro-6-(4-fluorofenil)isonicotinonitrilo (470 mg, 2,0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (92 mg, 0,10 mmol), Ad-BippyPhos (130 mg, 0,20 mmol), Cs_2CO_3 (2,0 g, 6,0 mmol) y 1,4-dioxano (0,010 l) se agitó a 85 °C durante

18 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ (ac. sat., 50 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (DCM) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-acetil-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución a ta de (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-ciano-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0,30 g, 0,76 mmol) en THF (6,0 ml) se le añadió lentamente MeMgBr (3,0 M en Et_2O, 2,6 ml, 7,7 mmol). Después de 3 h, la mezcla se inactivó con NH_4Cl (ac. sat.), se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (3 x). La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (0-25 % de (EtOAc al 25 %/EtOH)/heptano) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: *rac*-(1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(1-amino-1-cianoetil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo

A una mezcla de (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-acetil-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (75 mg, 0,18 mmol) y una solución metanólica de amoniaco (7,0 M, 1,0 ml) se le añadieron NH_4Cl (0,030 g, 0,56 mmol) y después cianuro de trimetilsililo (0,075 ml, 0,56 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche y después se concentró. El residuo se recogió en EtOAc, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (0-25 % de (EtOAc al 25 %/EtOH)/heptano) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 4: *rac*-(1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(1,2-diamino-1-oxopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo

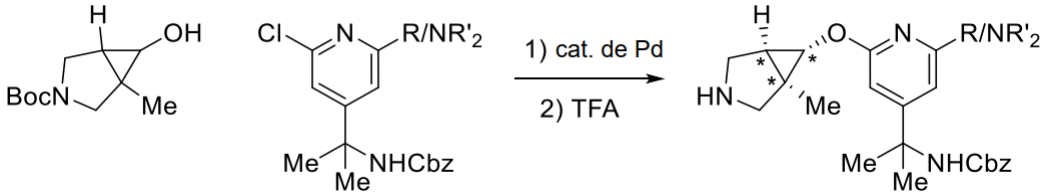
A una solución a ta de *rac*-(1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(1-amino-1-cianoetil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0,060 g, 0,14 mmol) en DMSO (1,0 ml) se le añadieron K_2CO_3 (76 mg, 0,55 mmol) y después H_2O_2 (al 30 % en peso en agua, 0,14 ml, 1,4 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (3 x). La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 5: *rac*-2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-2-aminopropanamida

Una mezcla de *rac*-(1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(1,2-diamino-1-oxopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (65 mg, 0,14

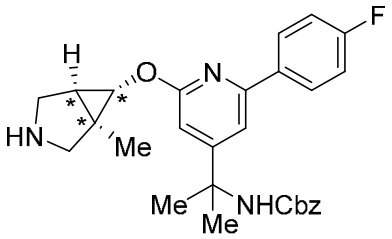
mmol) y HCl (4,0 N en 1,4-dioxano, 1,0 ml) se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal HCl.

Esquema:



Intermedios I-1-*ent*-1 y **I-1-*ent*-2**

***rel*-(2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*S*)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (enantiómeros 1** y **2)**



Etapa 1: *rel*-(1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (enantiómeros 1 y **2)**

En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 6-hidroxi-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (**Int. F**, 1,3 g, 4,3 mmol), (2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (**Int. C-01**, 1,7 g, 1,3 mmol), $Pd(OAc)_2$ (48 mg, 0,21 mmol), Ad-BippyPhos (0,28 g, 0,43 mmol), K_3PO_4 (2,7 g, 13 mmol), $PhCF_3$ (0,010 l) y CPME (0,010 l) se agitó a 95 °C durante 12 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-15 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título. El material se sometió a SFC quiral (ChiralPak OJ-H, EtOH al 5-40 % (con modificador de DEA al 0,05 %)/CO_2) para proporcionar *rel*-(1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (enantiómero 1, elución más rápida) y *rel*-(1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (enantiómero 2, elución más lenta).

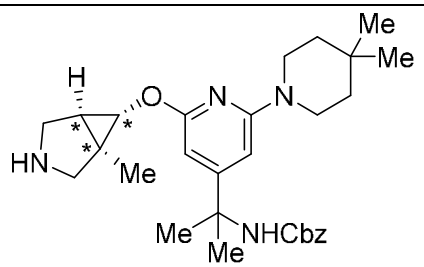
Etapa 2-1: *rel*-(2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*S*)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (enantiómero 1, Int. I-1-*ent*-1)

A una mezcla de *rel*-(1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (enantiómero 1, 0,31 mg, 0,53 mmol) en DCM (5,0 ml) se le añadió TFA (1,0 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2-2: *rel*-(2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*S*)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (enantiómero 2, Int. I-1-*ent*-2)

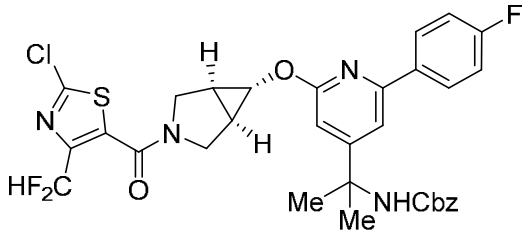
A una mezcla de *rel*-(1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (enantiómero 2, 0,30 mg, 0,52 mmol) en DCM (5,0 ml) se le añadió TFA (1,0 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Utilizando los procedimientos descritos en la síntesis del **Intermedio I-1**, se preparó el siguiente compuesto utilizando los reactivos apropiados en lugar de (2-(2-cloro-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo.

Int.	Estructura	Nombre	Comentarios
I-2		*rac*-(2-(2-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-6-(((1*R*,5*S*,6*S*)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo	**Etapa 1: Int. C-04** (1,9 mmol), **Int. F** (1,9 mmol), Ad-BippyPhos (0,19 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,096 mmol), Cs_2CO_3 (5,8 mmol), PhMe (0,020 ml), 90 °C, 16 h

Intermedio J

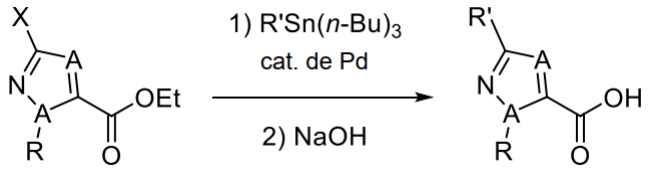
(2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(2-cloro-4-(difluorometil)tiazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo



Una mezcla de ácido 2-cloro-4-(difluorometil)tiazol-5-carboxílico (0,12 g, 0,54 mmol), (2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (**Int. H-02**, 0,25 g, 0,54 mmol), HATU (0,21 g, 0,54 mmol), DIPEA (0,28 ml, 1,6 mmol) y DCM (2,7 ml) se agitó durante 1 h a ta. La mezcla se sometió a

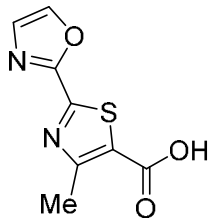
cromatografía sobre gel de sílice (0-40 % de (EtOH al 25 %/EtOAc)/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

Esquema:



Intermedio K-01

ácido 4-metil-2-(oxazol-2-il)tiazol-5-carboxílico



Etapa 1: 4-metil-2-(oxazol-2-il)tiazol-5-carboxilato de etilo

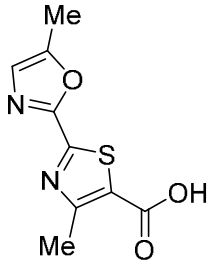
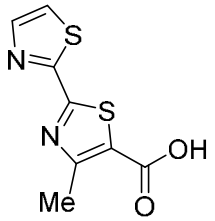
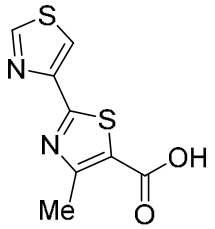
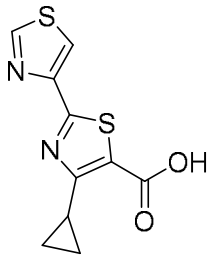
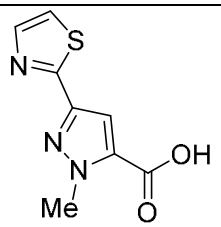
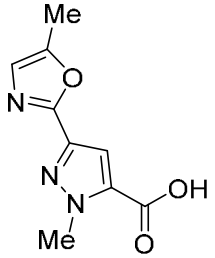
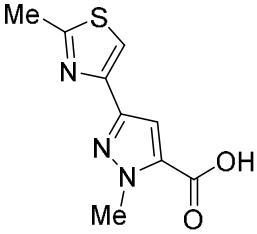
En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (0,15 g, 0,60 mmol), 2-(tributilestanil)oxazol (0,21 g, 0,60 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (69 mg, 0,060 mmol) y 1,4-dioxano (3,0 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (0-60 % de (3:1 de EtOAc/EtOH)/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: ácido 4-metil-2-(oxazol-2-il)tiazol-5-carboxílico

A una solución de 4-metil-2-(oxazol-2-il)tiazol-5-carboxilato de etilo (94 mg, 0,40 mmol) en EtOH (1,0 ml) y THF (1,0 ml) se le añadió hidróxido sódico (ac. 1,0 N, 0,60 ml, 0,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se disolvió en MeOH (1,0 ml), se añadió ácido clorhídrico (1 N, 0,20 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

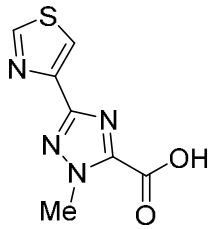
Utilizando los procedimientos descritos en la síntesis del **Intermedio K-01**, se preparó el siguiente compuesto utilizando los reactivos apropiados en lugar de 2-(tributilestanil)oxazol y 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo.

Int.	Estructura	Nombre

K-02		ácido 4-metil-2-(5-metiloxazol-2-il)tiazol-5-carboxílico
K-03		ácido 4-metil-[2,2'-bitiazol]-5-carboxílico
K-04		ácido 4-metil-[2,4'-bitiazol]-5-carboxílico
K-05		ácido 4-ciclopropil-[2,4'-bitiazol]-5-carboxílico
K-06		ácido 1-metil-3-(tiazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico
K-07		ácido 1-metil-3-(5-metiloxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico
K-08		ácido 1-metil-3-(2-metiltiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

Intermedio K-09

ácido 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxílico



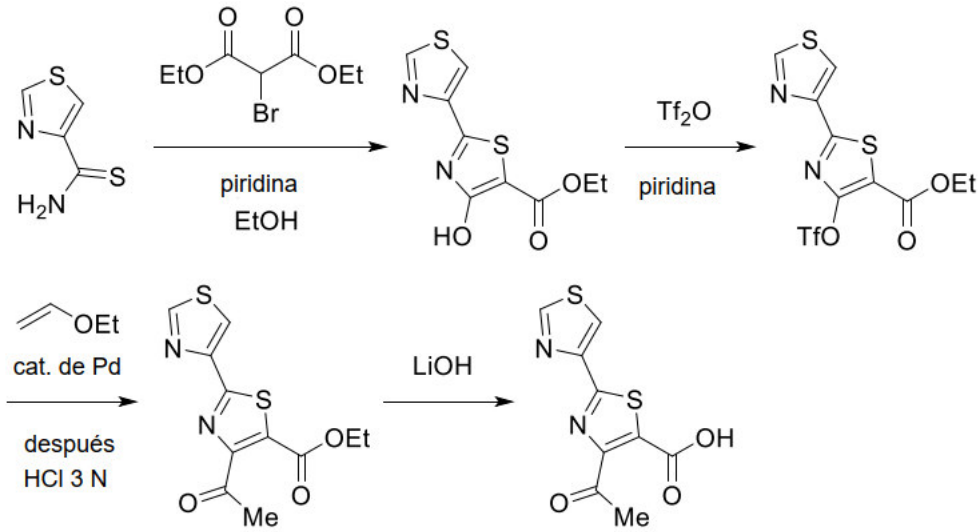
Etapa 1: 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxilato de etilo

A una solución de 3-bromo-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxilato de etilo (0,090 g, 0,39 mmol) en 1,4-dioxano (8,0 ml) se le añadieron 4-(tributilestanil)tiazol (0,29 g, 0,77 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (44 mg, 0,040 mmol) en una atmósfera de N_2 y después la mezcla se calentó a 110 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a ta y después se añadió una solución de fluoruro potásico (ac. sat., 5 ml). Después de 30 minutos, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC prep. (EtOAc al 50 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: ácido 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxílico

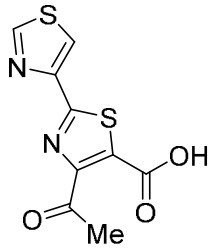
A una mezcla de 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxilato de etilo (0,080 g, 0,34 mmol) en THF (5,0 ml) y H_2O (3,0 ml) se le añadió LiOH (16 mg, 0,67 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró para eliminar los disolventes orgánicos volátiles y después se lavó con DCM (2 x). La solución acuosa se acidificó (pH = 6) con ácido clorhídrico (1 N) y se concentró a presión reducida. Se añadieron MeOH (5 ml) y DCM (5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Esquema:



Intermedio K-10

ácido 4-acetil-[2,4'-bitiazol]-5-carboxílico



Etapa 1: 4-hidroxi-[2,4'-bitiazol]-5-carboxilato de etilo

Una solución de tiazol-4-carbotioamida (0,70 g, 4,9 mmol), 2-bromomalonato de dietilo (1,3 g, 5,3 mmol) y piridina (1,6 ml, 19 mmol) en EtOH (0,020 l) se agitó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 12 h. La mezcla se enfrió a ta y se filtró. La torta de filtro se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: 4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-[2,4'-bitiazol]-5-carboxilato de etilo

Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (0,20 ml, 1,2 mmol) a una solución de 4-hidroxi-[2,4'-bitiazol]-5-carboxilato de etilo (0,20 ml, 2,3 mmol) en DCM (7,0 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se calentó a ta y se agitó durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a TLC prep. (EtOAc al 25 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: 4-acetil-[2,4'-bitiazol]-5-carboxilato de etilo

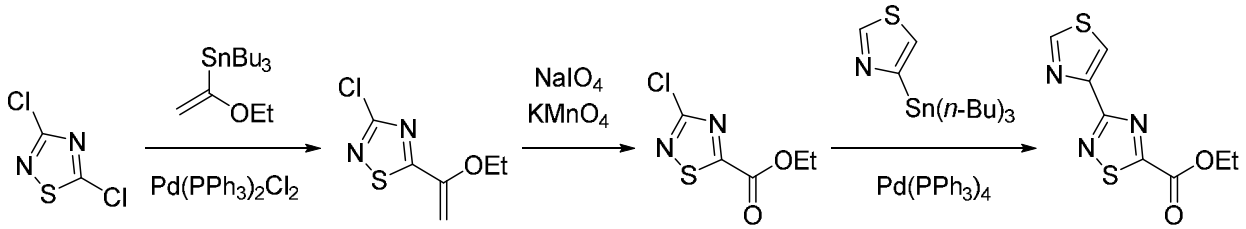
En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-[2,4'-bitiazol]-5-carboxilato de etilo (0,49 g, 1,2 mmol), PhMe (0,010 l), trietilamina (0,50 ml, 3,8 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (77 mg, 0,19 mmol), etoxieteno (1,1 g, 15 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (42 mg, 0,19 mmol) se agitó a 110 °C durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió EtOAc (30 ml) y la solución se lavó con salmuera (10 ml × 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se añadieron THF (8,0 ml) y ácido clorhídrico (3,0 N, 2,0 ml, 6,0 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 4: ácido 4-acetil-[2,4'-bitiazol]-5-carboxílico

A una mezcla de 4-acetil-[2,4'-bitiazol]-5-carboxilato de etilo (0,050 g, 0,18 mmol) en EtOH (2,0 ml) y agua (2,0 ml) se le añadió LiOH (11 mg, 0,44 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró y la capa acuosa se lavó con DCM (10 ml x 2). La

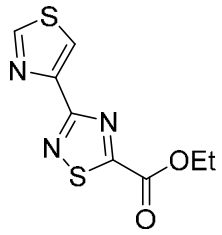
fase acuosa se acidificó (pH = 4) con ácido clorhídrico (1 N) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Esquema:



Intermedio K-11

3-(tiazol-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-carboxilato de etilo



Etapa 1: 3-cloro-5-(1-etoxivinil)-1,2,4-tiadiazol

En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 3,5-dicloro-1,2,4-tiadiazol (6,3 g, 41 mmol), tributil(1-etoxivinil)estanano (14 ml, 41 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,9 g, 4,1 mmol) y DMF (0,060 l) se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadió una solución de fluoruro potásico (ac. sat., 10 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La mezcla orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-5 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

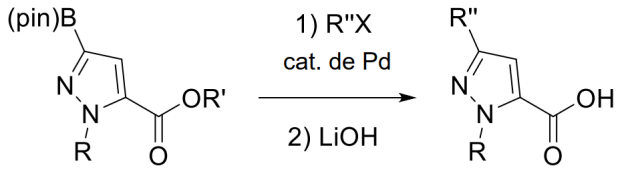
Etapa 2: 3-cloro-1,2,4-tiadiazol-5-carboxilato de etilo

A una mezcla de 3-cloro-5-(1-etoxivinil)-1,2,4-tiadiazol (2,0 g, 11 mmol), 1,4-dioxano (15 ml) y H_2O (5,0 ml) se le añadieron $NaIO_4$ (4,5 g, 21 mmol) y $KMnO_4$ (0,33 g, 2,1 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. Se añadió una solución de $NaHCO_3$ (ac. sat., 0,010 l) y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-5 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: 3-(tiazol-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-carboxilato de etilo

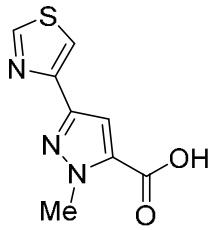
A una solución de 3-cloro-1,2,4-tiadiazol-5-carboxilato de etilo (0,18 g, 0,93 mmol) en 1,4-dioxano (0,010 l) se le añadieron 4-(tributilestanil)tiazol (0,42 g, 1,1 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,11 g, 0,093 mmol) en una atmósfera de N_2. La mezcla se calentó a 100 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadió una solución de fluoruro potásico (ac. sat., 10 ml). La mezcla se agitó a ta durante 30 min y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Esquema:



Intermedio L-1

ácido 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico



Etapa 1: 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

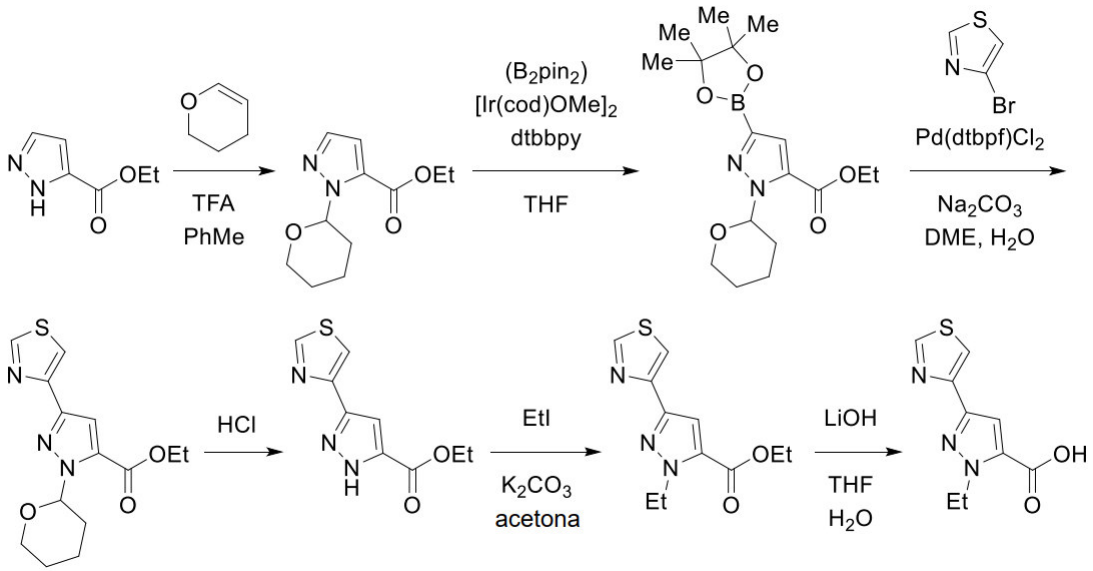
A una mezcla de 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (2,0 g, 7,5 mmol), 4-bromotiazol (1,2 g, 7,5 mmol) y Na_2CO_3 (2,4 g, 23 mmol) en DME (0,040 l) y agua (4,0 ml) se le añadió [1,1′-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,25 g, 0,38 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20-35 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: ácido 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

A una mezcla de 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,2 g,

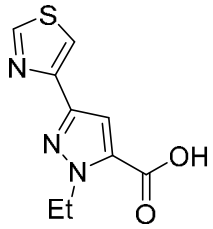
5,4 mmol) en THF (0,010 l) y agua (0,010 l) se le añadió LiOH (0,64 g, 27 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se lavó con DCM (10 ml x 2). La solución acuosa se acidificó (pH = 4) con una solución de HCl (ac. 1 N) y se concentró a presión reducida. Se añadieron MeOH (10 ml) y DCM (10 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Esquema:



Intermedio L-2

ácido 1-etil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico



Etapa 1: 1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo

A una solución de 1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (5,0 g, 36 mmol) en PhMe (0,030 l) se le añadieron 3,4-dihidro-2*H*-pirano (3,2 g, 38 mmol) y TFA (0,027 ml, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-60 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: 1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo

En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (4,8 g, 21 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (5,4 g, 21 mmol), 4,4'-di-*terc*-butil-2,2'-bipiridina (0,57 g, 2,1 mmol), $[Ir(cod)OMe]_2$ (0,71 g, 1,1 mmol) y THF (0,080 l) se agitaron a 80 °C durante 12 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml x 3), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de fase inversa (MeCN al 35 %/agua) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: 1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de 1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (1,0 g, 2,9 mmol), 4-bromotiazol (0,70 g, 4,3 mmol), [1,1′-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,19 g, 0,29 mmol), Na_2CO_3 (0,91 g, 8,6 mmol), DME (0,040 l) y agua (4,0 ml) se agitó a 100 °C durante 12 h. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml x 3), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 4: 3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo

Una solución de 1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,85 g, 2,8 mmol) en ácido clorhídrico (al 37 %, 2,0 ml) se agitó a 80 °C durante 10 min. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 5: 1-etil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo

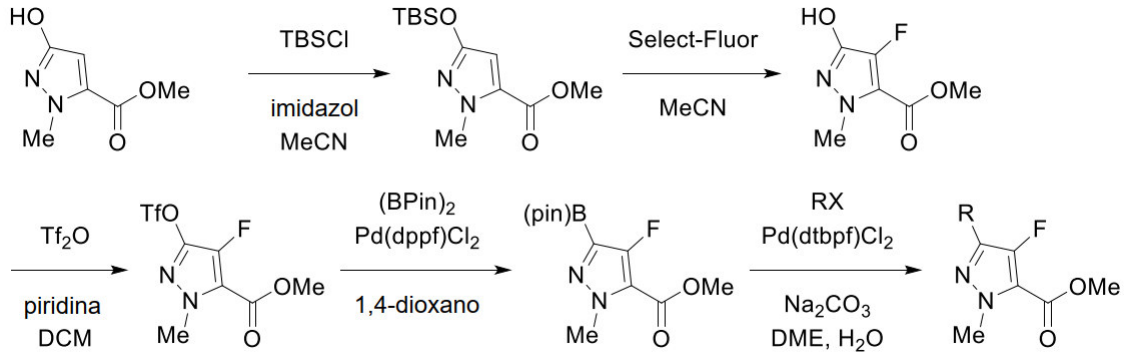
En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,52 g, 2,3 mmol), K_2CO_3 (0,97 g, 7,0 mmol), yodoetano (0,90 ml, 12 mmol) y acetona (0,030 l) se calentó a 70 °C durante 19 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró y se concentró a presión reducida. Se añadió EtOAc (50 ml) y la mezcla se lavó con agua (50 ml), ácido clorhídrico (1 N, 50 ml) y salmuera (50 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 6: ácido 1-etil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

A una mezcla de 1-etil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,030 g,

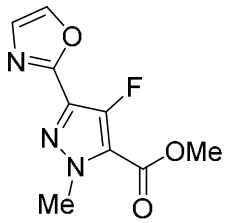
0,12 mmol) en THF (2,0 ml) y agua (2,0 ml) se le añadió LiOH (8,6 mg, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se lavó con DCM (10 ml x 2). La solución acuosa se acidificó (pH = 4) con ácido clorhídrico (1 N) y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió MeOH/DCM (1:5, 20 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Esquema:



Intermedio M-1

4-fluoro-1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo



Etapa 1: 3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

A una solución a ta de 3-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (5,0 g, 32 mmol) en MeCN (0,050 l) se le añadieron imidazol (3,5 g, 51 mmol) y cloruro de *terc*-butildimetilsililo (7,2 g, 48 mmol). Después de 1 h, la mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: 4-fluoro-3-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

A una solución de 3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (7,5 g, 28 mmol) en MeCN (0,10 l) se le añadió bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano (15 g, 42 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con H_2O, y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía líquida de fase inversa (MeCN

al 74 %/agua) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: 4-fluoro-1-metil-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

A una solución a 0 °C de 4-fluoro-3-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,1 g, 6,3 mmol) en DCM (12 ml) se le añadieron gota a gota piridina (0,50 ml, 6,3 mmol) y después anhídrido trifluorometanosulfónico (1,2 ml, 7,0 mmol). La mezcla se calentó lentamente a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con H_2O y después se extrajo con DCM (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 4: 4-fluoro-1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

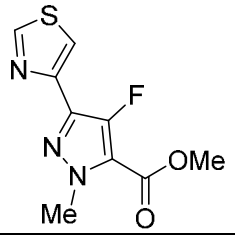
En una caja de guantes, a una solución de 4-fluoro-1-metil-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,5 g, 4,9 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,9 g, 7,4 mmol) y acetato potásico (1,4 g, 15 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (0,18 g, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con PhMe y H_2O y se filtró a través de una capa de celite. Las capas del filtrado se separaron y la capa acuosa se extrajo con PhMe (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se suspendió en pentano, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 5: 4-fluoro-1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

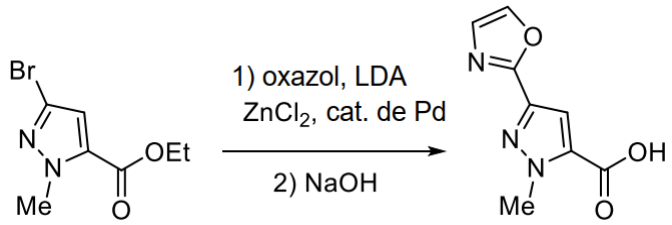
En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 4-fluoro-1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,5 g, 2,6 mmol), 2-bromooxazol (0,39 g, 2,6 mmol), Na_2CO_3 (0,84 g, 7,9 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (0,086 g, 0,13 mmol), DME (0,020 l) y H_2O (2,0 ml) se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC prep. (EtOAc al 25 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Utilizando los procedimientos descritos en la síntesis del **Intermedio M-1**, se preparó el siguiente compuesto utilizando los reactivos apropiados en lugar de 2-bromooxazol en la **Etapa 5**.

Int.	Estructura	Nombre

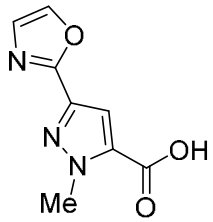
n.º		
M-2		4-fluoro-1-metil-3-(tiazol-4-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

Esquema:



Intermedio N

ácido 1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico



Etapa 1: 1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo

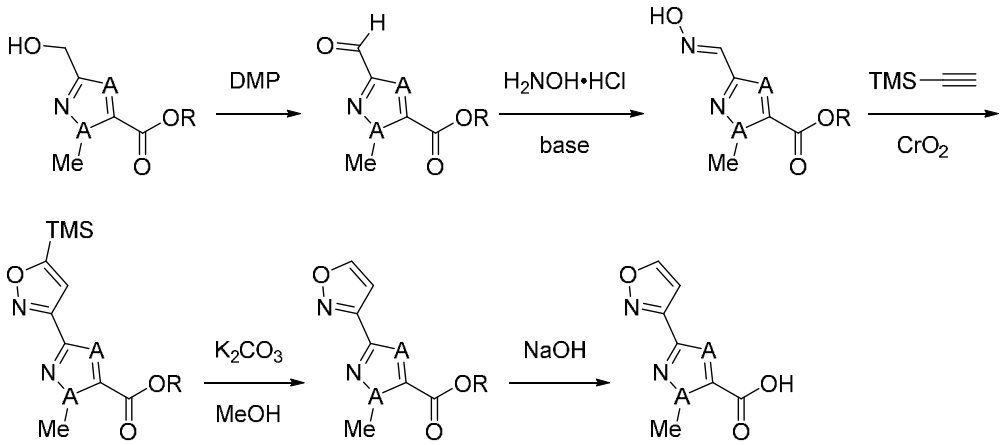
A una solución a –15 °C de oxazol (0,42 ml, 6,4 mmol) en THF (21 ml) se le añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 8,6 ml, 8,6 mmol) gota a gota durante 15 min. La mezcla se agitó a –15 ° C durante 30 min. Se inyectó una solución de cloruro de cinc (0,50 M en THF, 28 ml, 14 mmol) y la mezcla se agitó a –15 °C durante 15 min. La solución se calentó a ta, se agitó durante 30 min y se añadió a una mezcla de 3-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (1,0 g, 4,3 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (0,16 g, 0,22 mmol). La mezcla se agitó a 75 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a ta, se añadieron NH_4Cl (ac. sat., 50 ml) y EtOAc (75 ml) y la mezcla se lavó con agua (75 ml) y salmuera (75 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (0-15 % de (EtOH al 25 %/EtOAc)/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: ácido 1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

A una solución de 1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,85 g, 3,8 mmol) en EtOH (9,6 ml) y THF (9,6 ml) se le añadió una solución de hidróxido sódico (ac. 1,0 N, 5,8 ml, 5,8 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 4 h y se concentró a presión reducida.

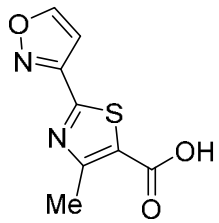
La mezcla se disolvió en una solución de hidróxido sódico (ac. 0,05 M, 75 ml) y se lavó con DCM (50 ml x 3). La solución acuosa se acidificó (pH = 1) con ácido clorhídrico (1 N). La mezcla se agitó a ta durante 12 h, se filtró y la torta de filtro se lavó con agua (10 ml x 3). La torta de filtro se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 0-90 %/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título.

Esquema:



Intermedio O-1

ácido 2-(isoxazol-3-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico



Etapa 1: 2-formil-4-metiltiazol-5-carboxilato de metilo

A una solución de 2-(hidroximetil)-4-metiltiazol-5-carboxilato de metilo (0,50 g, 2,7 mmol) en DCM (13 ml) se le añadió 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzoyodoxol-3-(1*H*)-ona (1,4 g, 3,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron DCM (10 ml), $Na_2S_2O_3$ (ac. sat., 5 ml) y $NaHCO_3$ (ac. sat., 5 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (10 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: 2-((hidroxiimino)metil)-4-metiltiazol-5-carboxilato de metilo

A una mezcla de 2-formil-4-metiltiazol-5-carboxilato de metilo (0,50 g, 2,7 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,19 g. 2,7 mmol) en EtOH (13 ml) se le añadió piridina (0,22 ml, 2,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se

concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: 4-metil-2-(5-(trimetilsilil)isoxazol-3-il)tiazol-5-carboxilato de metilo

Una mezcla de 2-((hidroxiimino)metil)-4-metiltiazol-5-carboxilato de metilo (0,15 g, 0,75 mmol), CrO_2 (0,63 g, 7,5 mmol), trimetilsililacetileno (0,32 ml, 2,3 mmol) y MeCN (7,5 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

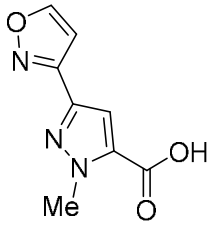
Etapa 4: 2-(isoxazol-3-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de metilo

Una suspensión de 4-metil-2-(5-(trimetilsilil)isoxazol-3-il)tiazol-5-carboxilato de metilo (0,080 g, 0,27 mmol) y carbonato potásico (37 mg, 0,27 mmol) en MeOH (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. Se añadió EtOAc (5 ml) y la mezcla se lavó con $NaHCO_3$ (ac. sat., 5 ml) y salmuera (5 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

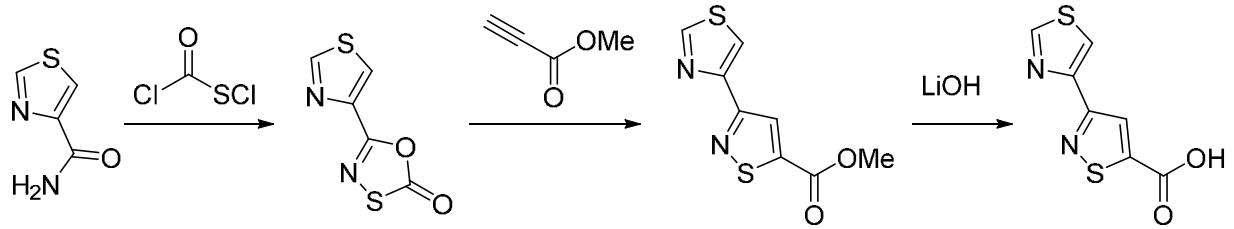
Etapa 5: ácido 2-(isoxazol-3-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico

A una solución de 2-(isoxazol-3-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de metilo (58 mg, 0,26 mmol) en MeOH (1,0 ml) se le añadió una solución de hidróxido sódico (ac. 1,0 N, 0,26 ml, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a durante 80 °C durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se disolvió en EtOAc (3,0 ml), se lavó con ácido clorhídrico (1 N), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Utilizando los procedimientos descritos en la síntesis del **Intermedio O-1**, se preparó el siguiente compuesto utilizando los reactivos apropiados en lugar de 2-formil-4-metiltiazol-5-carboxilato de metilo.

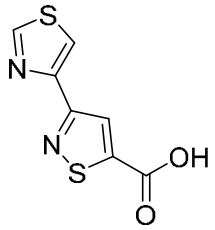
Int.	Estructura	Nombre	Comentarios
O-2		ácido 3-(isoxazol-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico	Etapa 2: 3-formil-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (2,7 mmol), NH_2-OH•HCl (3,3 mmol), NaOH (3,3 mmol), EtOH/H_2O (3:1), 65 °C, 1 h

Esquema:



Intermedio P

ácido 3-(tiazol-4-il)isotiazol-5-carboxílico



Etapa 1: 5-(tiazol-4-il)-1,3,4-oxatiazol-2-ona

A una mezcla de tiazol-4-carboxamida (0,50 g, 3,9 mmol) en THF (8,0 ml) se le añadió tioanhídrido carbonoclorídico hipocloroso (0,60 ml, 7,0 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 h. La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: 3-(tiazol-4-il)isotiazol-5-carboxilato de metilo

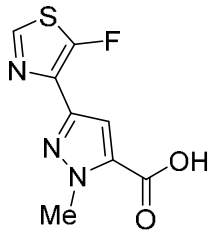
A una mezcla de 5-(tiazol-4-il)-1,3,4-oxatiazol-2-ona (0,30 g, 1,6 mmol) en xileno (5,0 ml) se le añadió propiolato de metilo (2,0 ml, 32 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 145 °C durante 3 d. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a TLC prep. (EtOAc al 25 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: ácido 3-(tiazol-4-il)isotiazol-5-carboxílico

A una mezcla de 3-(tiazol-4-il)isotiazol-5-carboxilato de metilo (130 mg, 0,55 mmol) en MeOH (3,0 ml) y agua (3,0 ml) se le añadió LiOH (27 mg, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y la capa acuosa se lavó con DCM (5 ml x 2). La solución acuosa se acidificó (pH = 4) con ácido clorhídrico (1 N). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Intermedio Q

ácido 3-(5-fluorotiazol-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico



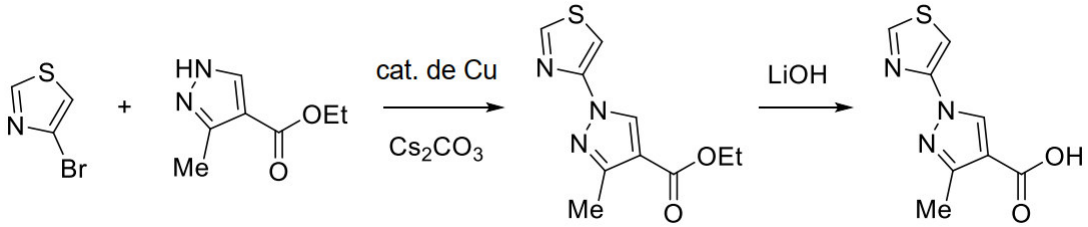
Etapa 1: 3-(5-fluorotiazol-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

A una solución de 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (preparado como en **L-1 Etapa 1**, 0,60 g, 2,2 mmol) en MeCN (25 ml) se le añadió bis(tetrafluoroborato) de (1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano (1,1 g, 3,2 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Se añadió una solución de $NaHCO_3$ (ac. sat., 10 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 3). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 29-49 %/agua con modificador de TFA al 0,1 %) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: ácido 3-(5-fluorotiazol-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico

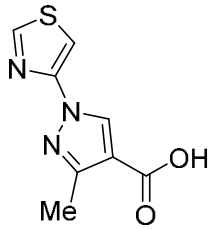
A una mezcla de 3-(5-fluorotiazol-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (0,14 g, 0,58 mmol) en THF (3,0 ml) y agua (3,0 ml) se le añadió LiOH (28 mg, 1,2 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se extrajo con DCM (10 ml x 2). La solución acuosa se acidificó (pH = 4) con ácido clorhídrico (1 N) y se concentró a presión reducida. Se añadieron DCM (10 ml) y MeOH (10 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Esquema:



Intermedio R

ácido 3-metil-1-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico



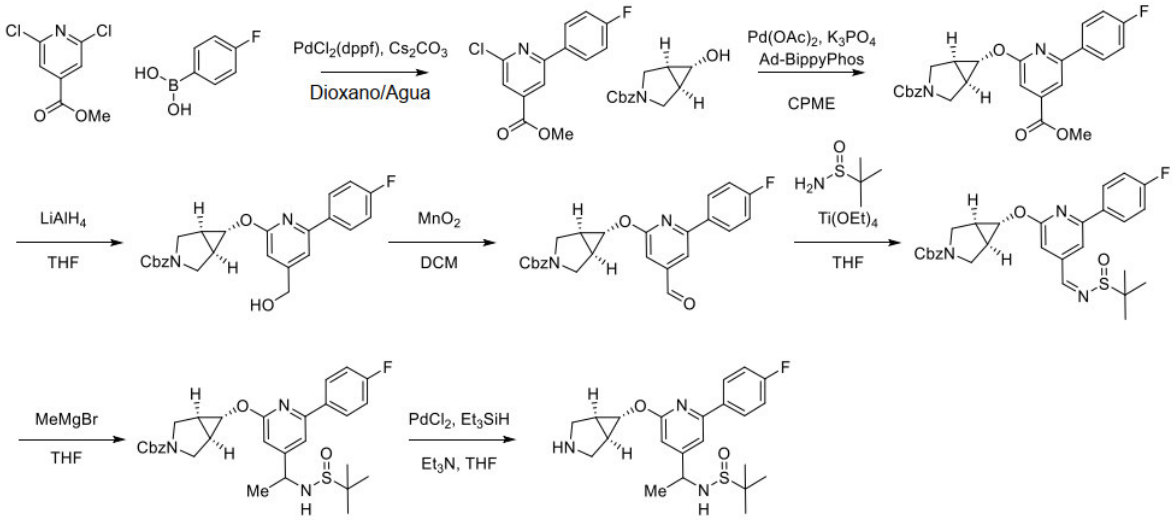
Etapa 1: 3-metil-1-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,50 g, 3,2 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (74 mg, 0,65 mmol), 4-bromotiazol (1,1 g, 6,5 mmol), Cs_2CO_3 (2,1 g, 6,5 mmol), CuI (62 mg, 0,32 mmol) y DMA (15 ml) se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a ta, se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con MTBE (20 ml x 3). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-80 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: ácido 3-metil-1-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico

A una mezcla de 3-metil-1-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,080 g, 0,34 mmol) en THF (3,0 ml) y agua (3,0 ml) se le añadió LiOH (81 mg, 3,4 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se concentró a presión reducida y se lavó con DCM (10 ml x 2). La mezcla acuosa se acidificó (pH = 4) con ácido clorhídrico (1 N) y se concentró a presión reducida. El material se agitó en MeOH/DCM (20 ml de una mezcla 1:10) a ta durante 1 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

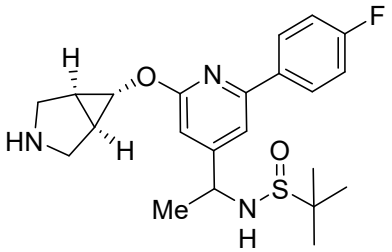
Esquema:



Intermedio S

***N*-(1-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)etil)-2-**

metilpropano-2-sulfinamida



Etapa 1: 2-cloro-6-(4-fluorofenil)isonicotinato de metilo

A una mezcla de 2,6-dicloroisonicotinato de metilo (0,010 kg, 49 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (6,6 g, 47 mmol) y Cs_2CO_3 (24 g, 73 mmol) en 1,4-dioxano (0,50 l) y agua (26 ml) se le añadió $PdCl_2$(dppf) (2,7 g, 3,6 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(4-fluorofenil)-4-(metoxicarbonil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de bencilo

En una caja de guantes, se añadió $Pd(OAc)_2$ (85 mg, 0,38 mmol) a una solución de (1*R*,5*S*,6*s*)-6-hidroxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de bencilo (1,8 g, 7,5 mmol), 2-cloro-6-(4-fluorofenil)isonicotinato de metilo (2,0 g, 7,5 mmol), K_3PO_4 (4,8 g, 23 mmol), 5-(di((3*S*,5*S*,7*S*)-adamantan-1-il)fosfaneil)-1',3',5'-trifenil-1'H-1,4'-bipirazol (0,50 g, 0,75 mmol) en CPME (0,020 l) y CF_3Ph (0,020 l). La mezcla se calentó a 90 °C. Después de 16 h, la mezcla se enfrió, se filtró a través de gel de sílice (eluyendo con EtOAc) y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-25 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de bencilo

A una mezcla de (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(4-fluorofenil)-4-(metoxicarbonil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de bencilo (1,5 g, 3,2 mmol) en THF (15 ml) se le añadió $LiAlH_4$ (1,0 M en THF) (8,1 ml, 8,1 mmol) a –78 °C. Después de 30 min, la reacción se interrumpió con agua (0,20 ml), NaOH al 15 % (0,60 ml de solución acuosa) y más agua (0,20 ml). La reacción se calentó a 0 °C y se agitó durante 10 min. Se añadió sulfato de magnesio anhidro y la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 4: (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(4-fluorofenil)-4-formilpiridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-

3-carboxilato de bencilo

A una mezcla de (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de bencilo (0,90 g, 2,1 mmol) en DCM (0,020 l) se le añadió óxido de manganeso (IV) (1,8 g, 21 mmol) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 18 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 5: (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-((*Z*)-((*terc*-butilsulfinil)imino)metil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de bencilo

A una mezcla de (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(4-fluorofenil)-4-formilpiridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de bencilo (0,85 g, 2,0 mmol) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (0,29 g, 2,4 mmol) en THF (0,020 l) se le añadió tetraetoxititanio (0,90 g, 3,9 mmol) a 25 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se inactivó con salmuera (25 ml). La mezcla se filtró y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

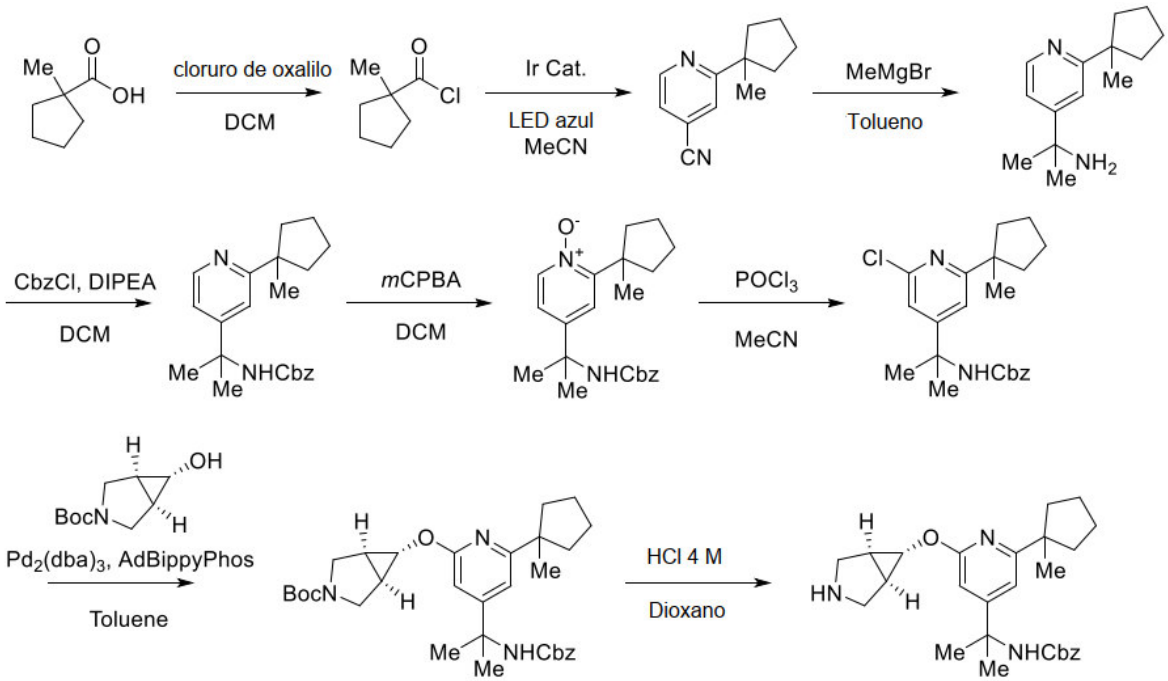
Etapa 6: (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(1-((*terc*-butilsulfinil)amino)etil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de bencilo

A una mezcla de (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-((*Z*)-((*terc*-butilsulfinil)imino)metil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de bencilo (0,45 g, 0,84 mmol) en THF (0,010 l) se le añadió bromuro de metilmagnesio (1,0 M en Et_2O) (0,42 ml, 1,3 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl (ac. sat., 20 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 7: *N*-(1-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

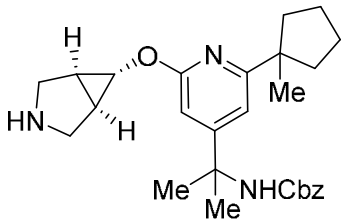
A una solución de (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(1-((*terc*-butilsulfinil)amino)etil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de bencilo (0,43 g, 0,78 mmol) en THF (5,0 ml) se le añadieron trietilamina (0,40 ml, 3,1 mmol), trietilsilano (0,45 g, 3,9 mmol) y cloruro de paladio (II) (28 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Esquema:



Intermedio T

(2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(1-metilciclopentil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo



Etapa 1: cloruro de 1-metilciclopentano-1-carbonilo

A una solución de ácido 1-metilciclopentano-1-carboxílico (1,3 g, 9,8 mmol) en DCM (0,050 l) se le añadió cloruro de oxalilo (1,1 ml, 13 mmol) seguido de dos gotas de DMF (desprendimiento de gas). Después de 3 h, el desprendimiento de gas había cesado y la reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: 2-(1-metilciclopentil)isonicotinonitrilo

A una solución de 1-óxido de 4-cianopiridina (0,98 g, 8,1 mmol) y $[Ir[(ppy)_2(dtbbpy)]PF_6$ (74 mg, 0,081 mmol) en MeCN (2,0 ml) se le añadió una solución de cloruro de 1-metilciclopentano-1-carbonilo (1,4 g, 9,8 mmol) en MeCN (2,0 ml). La reacción se puso en una atmósfera de N_2 y se irradió con una Photobox (LED azul al 50 %, ventilador: 6800 rpm, velocidad de agitación: 1200 rpm) a 25 °C. Después de 18 h, la mezcla se vertió en $NaHCO_3$ (ac. sat.). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión

reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-25 %/heptano) para proporcionar el compuesto del título

Etapa 3: 2-(2-(1-metilciclopentil)piridin-4-il)propan-2-amina

A una solución a 0 °C de 2-(1-metilciclopentil)isonicotinonitrilo (0,34 g, 1,8 mmol) en tolueno (0,010 l) se le añadió lentamente MeMgBr (3,0 M, 1,9 ml, 5,7 mmol). Después de 30 min, se añadió lentamente isopropóxido de titanio (IV) (0,55 ml, 1,9 mmol). Después de 30 min, la reacción se calentó a 25 °C. Después de 18 h, la mezcla se inactivó con NaOH (ac. 2 M, 1 ml). Después de 30 min, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 4: (2-(2-(1-metilciclopentil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo

Una solución de 2-(2-(1-metilciclopentil)piridin-4-il)propan-2-amina (0,40 g, 1,8 mmol) en DCM (0,010 l) se enfrió a 0 °C. A esto se le añadieron DIPEA (0,48 ml, 2,8 mmol) y después CbzCl (0,79 ml, 2,4 mmol). Después de 30 min, la reacción se calentó a 25 °C. Después de 1 h, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-25 %/heptano) para proporcionar el compuesto del título

Etapa 5: 1-óxido de 4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)-2-(1-metilciclopentil)piridina

A una solución de (2-(2-(1-metilciclopentil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (0,41 g, 1,1 mmol) en DCM (6,0 ml) se le añadió *m*-CPBA (0,34 g, 1,5 mmol). Después de 5 h, la mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ (ac. sat.) y se extrajo con DCM (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (0-100 % 3:1 de EtOAc:EtOH/heptano) para proporcionar el compuesto del título

Etapa 6: (2-(2-cloro-6-(1-metilciclopentil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo

A una solución de 1-óxido de 4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)-2-(1-metilciclopentil)piridina (0,33 g, 0,90 mmol) en MeCN (5,0 ml) se le añadió $POCl_3$ (0,30 ml, 3,2 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C. Después de 18 h, se añadió más cantidad de $POCl_3$ (1,0 ml, 11 mmol) y la reacción continuó calentándose a 80 °C. Después de 18 h, la reacción se concentró a presión reducida. La reacción se interrumpió con $NaHCO_3$ (ac. sat.) y se extrajo con DCM. La mezcla orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (0-100 % 3:1 de EtOAc:EtOH/heptano) para proporcionar el compuesto del título

Etapa 7: (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)-6-(1-metilciclopentil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo

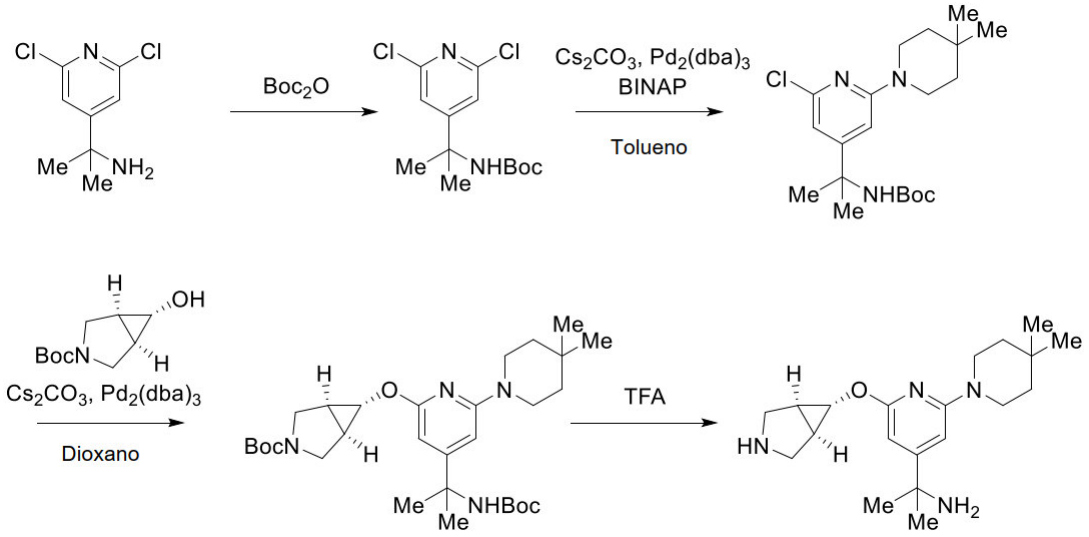
Una mezcla de (2-(2-cloro-6-(1-metilciclopentil)piridin-4-il)propan-2-

il)carbamato de bencilo (68 mg, 0,18 mmol), (1*R*,5*S*,6*s*)-6-hidroxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (**Int. E**, 44 mg, 0,22 mmol), Cs_2CO_3 (0,18 g, 0,53 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (9,0 mg, 9,8 µmol), AdBippyPhos (13 mg, 0,020 mmol) y tolueno (1,5 ml) se puso en una atmósfera de N_2 y se agitó a 85 °C. Después de 4 h, la reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/heptano) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 8: (2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(1-metilciclopentil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo

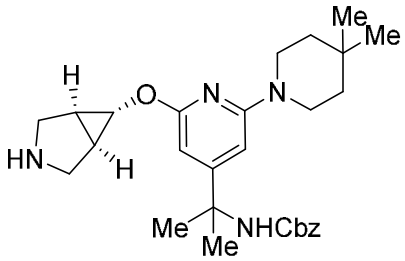
Una solución de (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)-6-(1-metilciclopentil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (45 mg, 0,082 mmol) en HCl (4,0 M en dioxano, 1,0 ml) se agitó a 25 °C. Después de 3 h, la reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Esquema:



Intermedio U

(2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo



Etapa 1: (2-(2,6-dicloropiridin-4-il)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de 2-(2,6-dicloropiridin-4-il)propan-2-amina (2,0 g, 9,8 mmol) en

tolueno (0,020 l) se le añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,7 ml, 12 mmol) y trietilamina (4,1 ml, 29 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La reacción se interrumpió con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: (2-(2-cloro-6-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

Una mezcla de (2-(2,6-dicloropiridin-4-il)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (4,4 g, 14 mmol), 4,4-dimetilpiperidina (1,9 g, 13 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,30 g, 0,33 mmol), BINAP (0,41 g, 0,65 mmol), Cs_2CO_3 (11 g, 33 mmol) y tolueno (0,10 l) se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con salmuera (200 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (0-10 % de (3:1 de EtOAc:EtOH)/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)-l2-azanil)propan-2-il)-6-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo

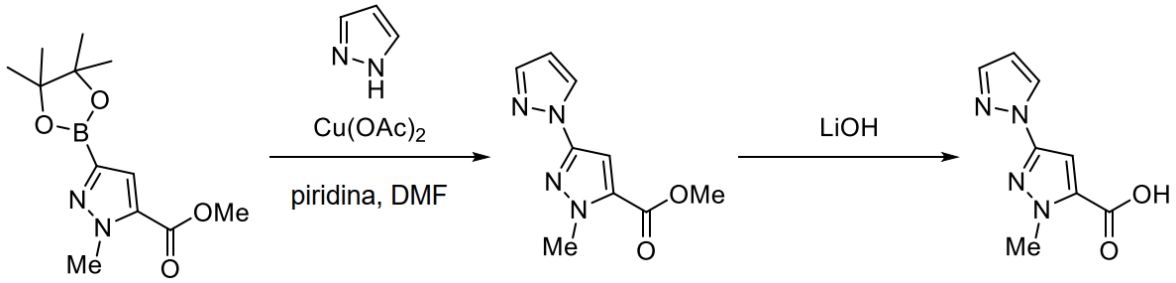
Una mezcla de (1*R*,5*S*,6*s*)-6-hidroxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0,94 g, 4,7 mmol), (2-(2-cloro-6-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (1,5 g, 3,9 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,072 g, 0,079 mmol), 5-(di((3*S*,5*S*,7*S*)-adamantan-1-il)fosfaneil)-1',3',5'-trifenil-1'*H*-1,4'-bipirazol (0,10 g, 0,16 mmol), Cs_2CO_3 (3,8 g, 12 mmol) y 1,4-dioxano (0,020 l) se agitó a 85 °C durante 14 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó con agua (60 ml) y salmuera (60 ml). La mezcla orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 4: 2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)piridin-4-il)propan-2-amina

A una solución de (1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)-6-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 1,9 mmol) en DCM (14 ml) se le añadió TFA (4,7 ml). La reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en NaOH (ac. 1 N, 50 ml), el pH se ajustó a pH >12 y se extrajo con DCM (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el

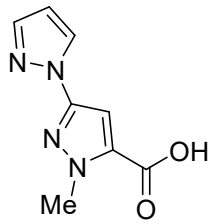
compuesto del título.

Esquema:



Intermedio V

ácido 1'-metil-1'*H*-[1,3'-bipirazol]-5'-carboxílico



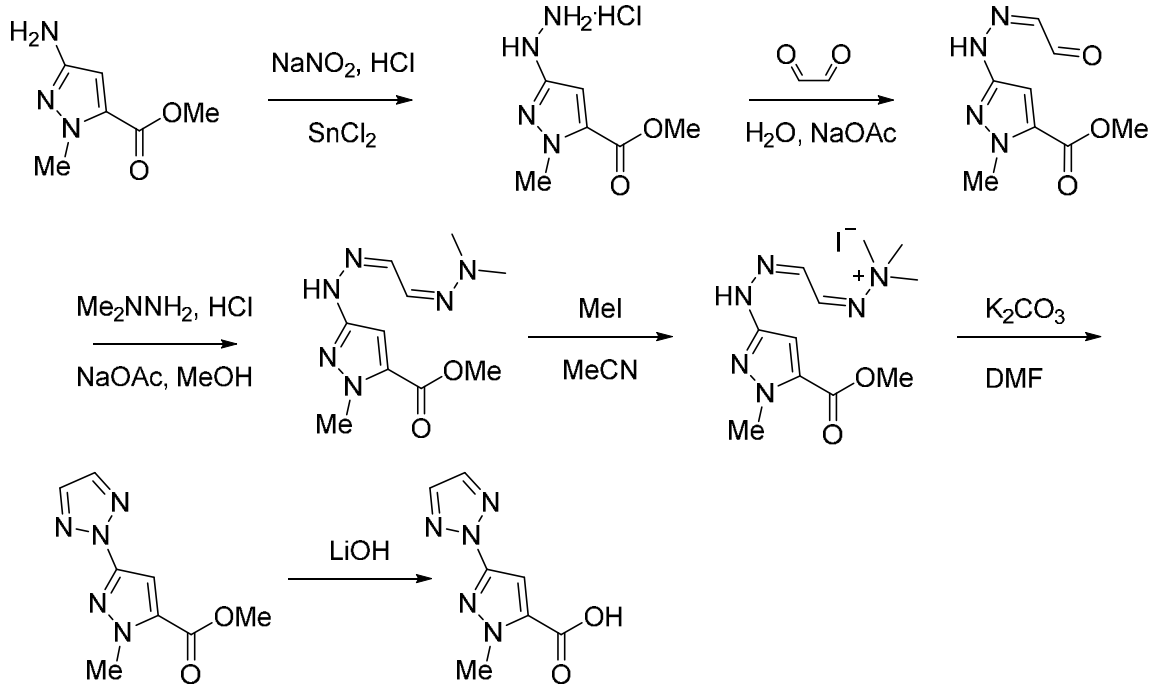
Etapa 1: 1'-metil-1'*H*-[1,3'-bipirazol]-5'-carboxilato de metilo

A una solución de 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,8 mmol) y 1*H*-pirazol (0,34 g, 5,0 mmol) en DMF (0,030 l) se le añadieron piridina (1,5 ml, 19 mmol) y acetato de cobre (II) monohidrato (0,75 g, 3,8 mmol). La reacción se puso en una atmósfera de O_2 y se calentó a 80 °C. Después de 12 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-25 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: ácido 1'-metil-1'*H*-[1,3'-bipirazol]-5'-carboxílico

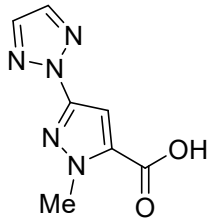
A una solución de 1'-metil-1'*H*-[1,3'-bipirazol]-5'-carboxilato de metilo (0,12 g, 0,58 mmol) en MeOH (3,0 ml) y agua (2,0 ml) se le añadió LiOH (28 mg, 1,2 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió agua (5 ml) y el pH se ajustó a ~3 con HCl (acuoso 1 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Esquema:



Intermedio W

ácido 1'-metil-1'*H*-[1,3'-bipirazol]-5'-carboxílico



Etapa 1: clorhidrato de 3-hidrazinil-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

Una solución de nitrito sódico (0,11 g, 1,6 mmol) en agua (1,5 ml) se añadió a una solución a 0 °C de 3-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (0,17 g, 1,1 mmol) en ácido clorhídrico (al 37 %, 2,0 ml). Después de agitar durante 30 min, se añadió una solución de $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (0,45 g, 2,1 mmol) en ácido clorhídrico (al 37 %, 3,3 ml). La mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se co-evaporó con EtOH (5 ml x 2) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: 1-metil-3-(2-(2-oxoetilideno)hidrazinil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

A una solución de 3-hidrazinail-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (0,020 g, 0,12 mmol) en agua (2,0 ml) se le añadió una solución de oxalaldehído (17 mg, 0,12 mmol) en agua (0,50 ml) seguido de una solución de acetato sódico (9,6 mg, 0,12 mmol) en agua (0,50 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla se liofilizó para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: 3-(2-(2-(2,2-dimetilhidrazono)etilideno)hidrazinil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-

carboxilato de metilo

A una solución de 1-metil-3-(2-(2-oxoetilideno)hidrazinail)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (0,080 g, 0,38 mmol) en MeOH (5,0 ml) y tolueno (2,5 ml) se le añadió acetato sódico (47 mg, 0,57 mmol) seguido de clorhidrato de 1,1-dimetilhidrazina (44 mg, 0,46 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C. Después de 12 h, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 4: yoduro de 2-(2-(2-(5-(metoxicarbonil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)hidrazono)etilideno)-1,1,1-trimetilhidrazin-1-io

A una solución de 3-(2-(2-(2,2-dimetilhidrazinailideno)etilideno)hidrazinail)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (0,090 g, 0,36 mmol) en MeCN (3,0 ml) se le añadió yodometano (0,11 ml, 1,8 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 5: 1-metil-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

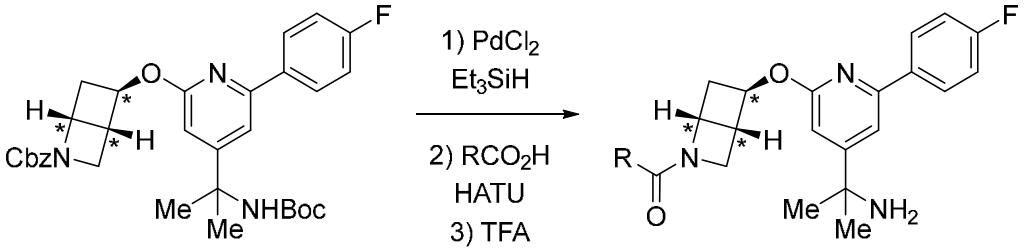
A una solución de yoduro de 2-(2-(2-(5-(metoxicarbonil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)hidrazinailideno)etilideno)-1,1,1-trimetilhidrazin-1-io (0,13 g, 0,33 mmol) en DMF (3,0 ml) se le añadió K_2CO_3 (91 mg, 0,66 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a TLC prep. (EtOAc al 25 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 6: ácido 1-metil-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

Una mezcla de 1-metil-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (65 mg, 0,31 mmol), LiOH (15 mg, 0,63 mmol), MeOH (3,0 ml) y agua (3,0 ml) se agitó a 25 °C. Después de 2 h, la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (3 ml x 2). La capa acuosa se acidificó con HCl (acuoso 1 M) a pH ~3 y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

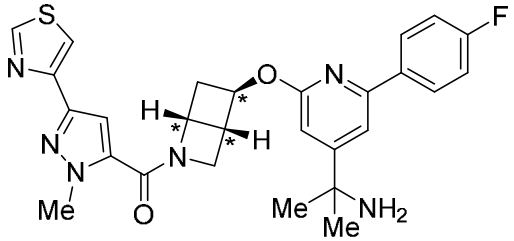
EJEMPLOS

Esquema:



EJEMPLO 1

***rel*-((1*R*,4*R*,5*R*)-5-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.0]hexan-2-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 2)**



Etapa 1: *rel*-(2-(2-(((1*R*,4*R*,5*R*)-2-azabiciclo[2.2.0]hexan-5-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (enantiómero 2)

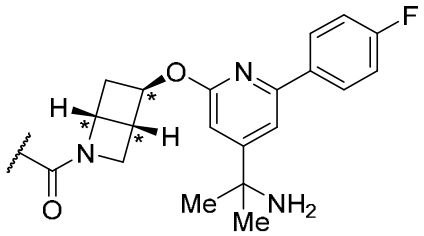
A una mezcla de *rel*-(1*R*,4*R*,5*R*)-5-((4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.0]hexano-2-carboxilato de bencilo (**Int. D-*ent*-2**, 0,10 g, 0,18 mmol) y cloruro de paladio (II) (3,2 mg, 0,018 mmol) en DCM (1,8 ml) se le añadieron trietilamina (0,25 ml, 1,8 mmol) y trietilsilano (0,14 ml, 0,89 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se filtró a través de una capa de celite (eluyendo con DCM, 5 ml x 3) para proporcionar el compuesto del título.

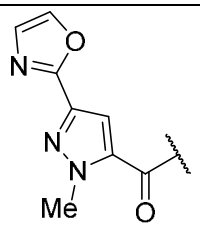
Etapa 2: *rel*-((1*R*,4*R*,5*R*)-5-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.0]hexan-2-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 2)

A una mezcla de ácido 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (37 mg, 0,18 mmol), *rel*-(2-(2-(((1*R*,4*R*,5*R*)-2-azabiciclo[2.2.0]hexan-5-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (enantiómero 2, 76 mg, 0,18 mmol), DIPEA (0,093 ml, 0,53 mmol) y DCM (1,8 ml) se le añadió HATU (68 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h y se concentró a presión reducida. Se inyectaron DCM (1,3 ml) y TFA (0,45 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se vertió en NaOH (ac. 1 N, 30 ml) y se extrajo con DCM (25 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al

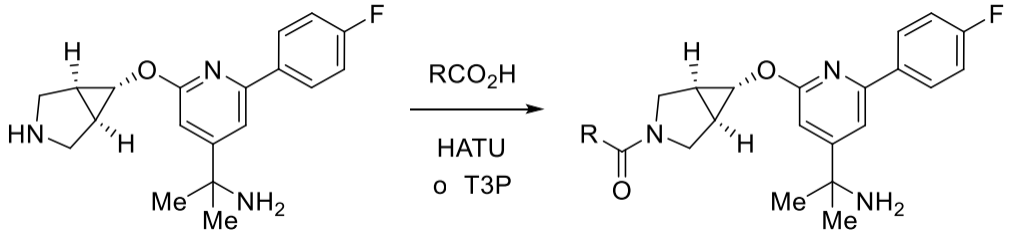
10-100 %/agua con modificador de TFA al 0,1 %). Las fracciones apropiadas se pasaron a través de una columna SCX-2, que se lavó con MeOH (2 ml x 3) y se eluyó con una solución metanólica de amoniaco (2 N, 2 ml x 3) para proporcionar el compuesto del título. MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 519,2, observado 519,5. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d^6) mezcla rotamérica: δ 9,20–9,15 (m, 1H), 8,16-8,09 (m, 2H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,36-7,26 (m, 2H), 7,13 y 6,81 (s, 1H), 6,94-6,89 (m, 1H), 5,62-5,52 (m, 1H), 5,11–5,04 y 4,88–4,80 (m, 1H), 4,88–4,80 y 4,49–4,42 (m, 1H), 4,73– 4,67 y 4,34–4,28 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,18-3,09 (m, 1H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,80–2,70 y 2,68–2,58 (m, 1H), 2,35 (s a, 2H), 1,39 (s, 6H) ppm.

Utilizando los procedimientos descritos en el **EJEMPLO 1**, se preparó el siguiente compuesto utilizando los reactivos apropiados en lugar de ácido 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico. El compuesto se aisló en forma de una sal TFA.



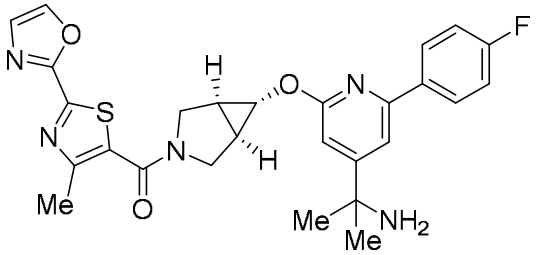
Ej. N.º	Estructura	Nombre	Calc. $[M+H]^+$	Observado $[M+H]^+$
2		*rel*-((1*R*,4*R*,5*R*)-5-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.0]hexan-2-il)(1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 2)	503,2	503,5

Esquema:



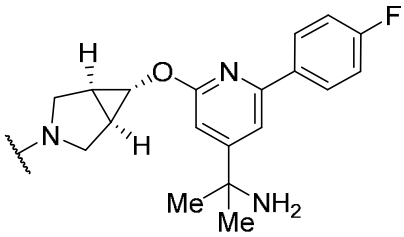
EJEMPLO 3

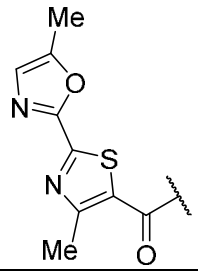
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-metil-2-(oxazol-2-il)tiazol-5-il)metanona

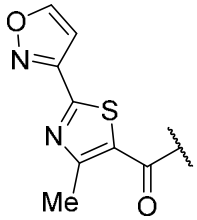
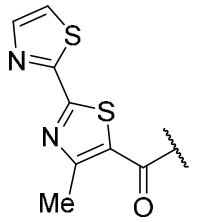
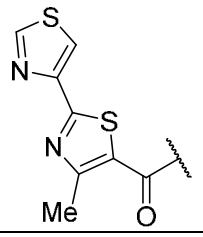
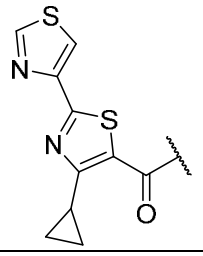
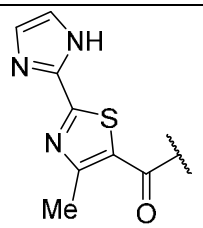
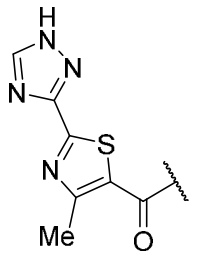
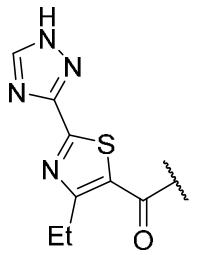


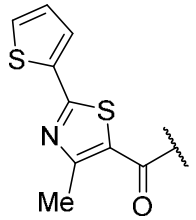
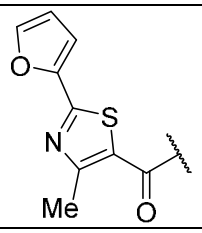
Una mezcla de 2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-amina•HCl (**Int. H-01**, 0,050 g, 0,13 mmol), ácido 4-metil-2-(oxazol-2-il)tiazol-5-carboxílico (**Int. K-01**, 19 mg, 0,090 mmol), DMF (0,70 ml), DIPEA (65 µl, 0,38 mmol) y HATU (33 mg, 0,090 mmol) se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 10-100 %/agua con modificador de TFA al 0,1 %). Las fracciones apropiadas se combinaron, se trataron con $NaHCO_3$ (ac. sat., 5 ml) y se extrajeron con DCM (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS *m/z*: $(M+H)^+$: calculado 520,2; encontrado 520,1. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04–7,97 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,24 (s a, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,85 (s a, 1H), 3,79-3,72 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,14-1,92 (m, 2H), 1,66–1,53 (s a, 2H), 1,50 (s, 6H) ppm.

Utilizando los procedimientos descritos en el **EJEMPLO 3**, se prepararon los siguientes compuestos utilizando los reactivos apropiados en lugar de ácido 4-metil-2-(oxazol-2-il)tiazol-5-carboxílico. Después de la purificación por HPLC, los ejemplos se concentraron para proporcionar sales TFA o se extrajeron en condiciones básicas para proporcionar bases libres.



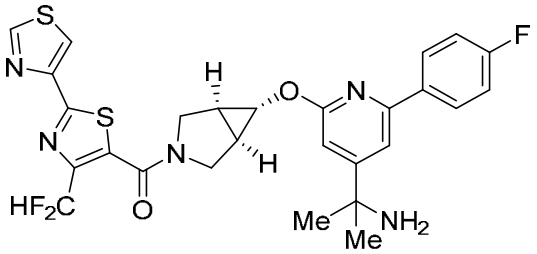
Ej. N.º	Estructura	Nombre	Calc. $[M+H]^+$	Observado $[M+H]^+$	Comentarios
4		((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-metil-2-(5-metiloxazol-2-il)tiazol-5-il)metanona	534,2	534,2	Base libre

5		((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(2-(isoxazol-3-il)-4-metiltiazol-5-il)metanona	520,2	520,2	sal TFA
6		((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-metil-[2,2'-bitiazol]-5-il)metanona	536,2	536,1	sal TFA
7		((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-metil-[2,4'-bitiazol]-5-il)metanona	536,2	536,1	Base libre
8		((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-ciclopropil-[2,4'-bitiazol]-5-il)metanona	562,2	562,3	sal TFA
9		(2-(1*H*-imidazol-2-il)-4-metiltiazol-5-il)((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona	519,2	519,1	sal TFA
10		((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-metil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)tiazol-5-il)metanona	520,2	520,1	sal TFA
11		((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-etil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-5-il)metanona	534,2	534,1	sal TFA

12		((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-metil-2-(tiofen-2-il)tiazol-5-il)metanona	535,2	535,1	sal TFA
13		((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(2-(furan-2-il)-4-metiltiazol-5-il)metanona	519,2	519,1	sal TFA

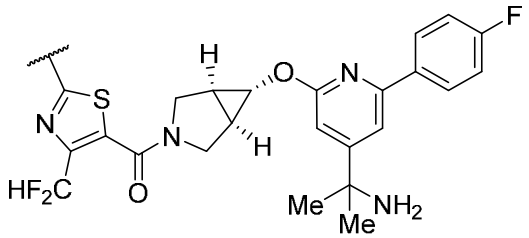
EJEMPLO 14

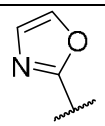
((1R,5S,6s)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-(difluorometil)-[2,4'-bitiazol]-5-il)metanona



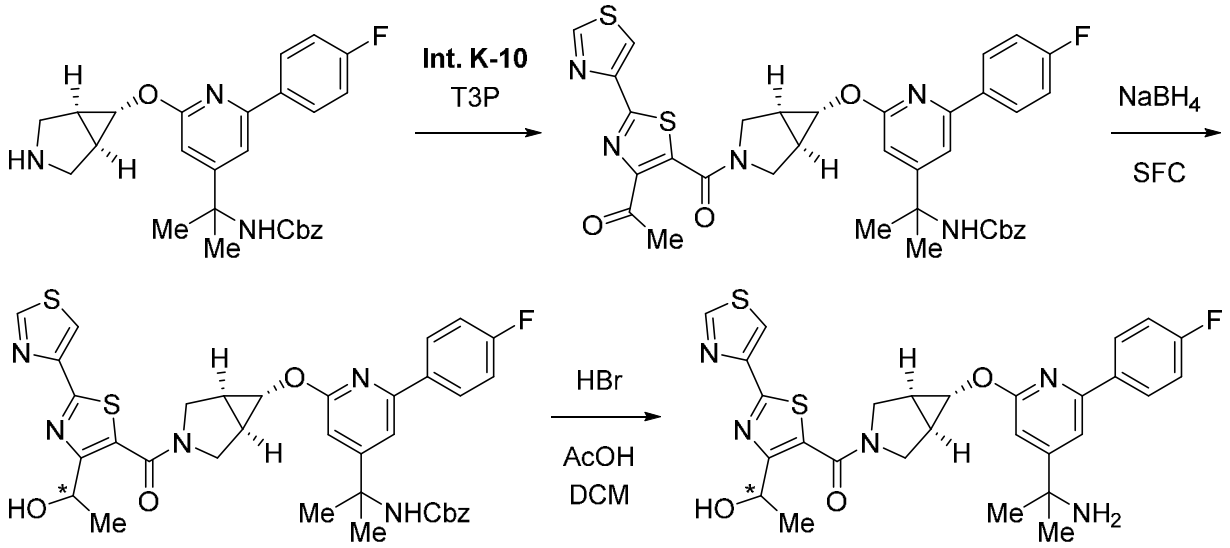
Una mezcla de (2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(2-cloro-4-(difluorometil)tiazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (**Int. J**, 15 mg, 0,023 mmol), 4-(tributilestanil)tiazol (17 mg, 0,046 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (2,6 mg, 2,3 µmol) y 1,4-dioxano (0,50 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró y se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico (al 37 %, 0,25 ml), la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 min y se concentró. El residuo se disolvió en DMSO (1 ml), se sometió a HPLC de fase inversa dirigida a masas (MeCN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) y las fracciones apropiadas se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal TFA. MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 572,2; encontrado 572,3. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d^6) δ 9,33–9,30 (m, 1H), 8,58-8,50 (m, 1H), 8,24-8,17 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,23 (t, *J* = 53,4 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,05 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,82-3,63 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,65 (s, 6H) ppm.

Utilizando los procedimientos descritos en el **EJEMPLO 14**, se preparó el siguiente compuesto utilizando los reactivos apropiados en lugar de 4-(tributilestanil)tiazol.



Ej. N.º	Estructura	Nombre	Calc. $[M+H]^+$	Observado $[M+H]^+$
15		((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-(difluorometil)-2-(oxazol-2-il)tiazol-5-il)metanona	556,2	556,3

Esquema:



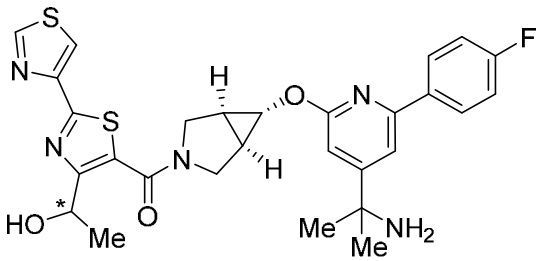
EJEMPLOS 16A

***ent*-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-(1-hidroxietil)-[2,4'-bitiazol]-5-il)metanona (enantiómero 1)**

y

EJEMPLO 16B

***ent*-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-(1-hidroxietil)-[2,4'-bitiazol]-5-il)metanona (enantiómero 2)**



Etapa 1: (2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(4-acetil-[2,4'-bitiazol]-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-

il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo

Una mezcla de ácido 4-acetil-[2,4'-bitiazol]-5-carboxílico (**Int. K-10**, 0,040 g, 0,16 mmol), Se agitaron DIPEA (0,10 ml, 0,47 mmol), (2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (**Int. H-02**, 0,080 g, 0,17 mmol) y T3P (0,20 g, 0,32 mmol, al 50 % en peso en EtOAc) en DMF (5,0 ml) a ta durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml) y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a TLC prep. (EtOAc al 50 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: *ent*-(2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*R*)-3-(4-(1-hidroxietil)-[2,4'-bitiazol]-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (enantiómeros 1 y 2)

A una solución de (2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(4-acetil-[2,4'-bitiazol]-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (0,090 g, 0,13 mmol) en MeOH (3,0 ml) se le añadió borohidruro de sodio (9,8 mg, 0,26 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 min. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a TLC prep. (EtOAc al 50 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla racémica. La mezcla de dos estereoisómeros se sometió a SFC quiral (ChiralPak AS-3, EtOH al 40 % (con modificador de DEA al 0,05 %)/CO_2) para proporcionar los compuestos del título, enantiómero 1 (elución más rápida) y enantiómero 2 (elución más lenta).

Etapa 3-1: *ent*-((1*R*,5*S*,6*R*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-(1-hidroxietil)-[2,4'-bitiazol]-5-il)metanona (enantiómero 1)

A una solución de *ent*-(2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*R*)-3-(4-(1-hidroxietil)-[2,4'-bitiazol]-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (enantiómero 1, 35 mg, 0,050 mmol) en DCM (3,0 ml) se le añadió HBr (al 33 % en AcOH, 49 mg, 0,20 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 40 min. El pH de la mezcla se ajustó a pH = 9 con NH_4OH. La mezcla se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 25-55 %/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal TFA. MS *m/z* $(M+Na)^+$: calculado 588,2, observado 588,1. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21-8,11 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,11-5,02 (m, 1H), 4,25-4,06 (m, 2H), 3,96-

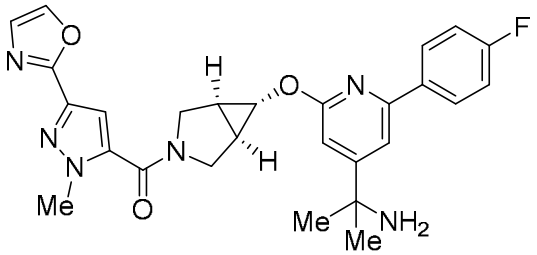
3,66 (m, 3H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,02-1,87 (m, 1H), 1,75 (s, 6H), 1,59 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H) ppm.

Etapa 3-2: *ent*-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-(1-hidroxietil)-[2,4'-bitiazol]-5-il)metanona (enantiómero 2)

A una solución de *ent*-(2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*R*)-3-(4-(1-hidroxietil)-[2,4'-bitiazol]-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (enantiómero 2, 38 mg, 0,054 mmol) en DCM (3,0 ml) se le añadió HBr (al 33 % en AcOH, 53 mg, 0,22 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 40 min. El pH de la mezcla se ajustó a pH = 9 con NH_4OH. La mezcla se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 25-55 %/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal TFA. MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 566,2, observado 566,3. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,20-8,13 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 6,80 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,06 (c, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,24-4,09 (m, 2H), 3,95-3,69 (m, 3H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,02-1,88 (m, 1H), 1,76 (s, 6H), 1,59 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H) ppm.

EJEMPLO 17

((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona

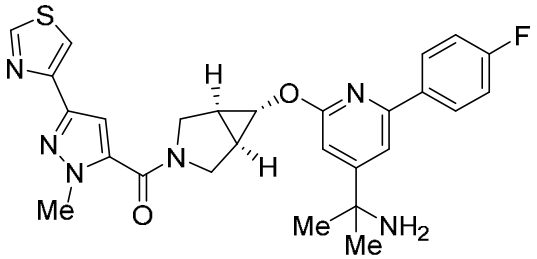


Se añadió HATU (0,35 g, 0,92 mmol) a una solución de 2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-amina•HCl (**Int. H-01**, 0,40 g, 0,92 mmol), ácido 1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (**Int. N**, 0,18 g, 0,92 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,51 ml, 4,6 mmol) en DMSO (4,6 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. Se añadió una solución de $NaHCO_3$ (ac. sat., 30 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (30 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 5-95 %/agua con modificador de TFA al 0,1 %). Las fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida. Se añadió una solución de $NaHCO_3$ (ac. sat., 30 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (30 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el

compuesto del título. MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 503,2, observado 503,3. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,11–8,06 (m, 2H), 7,99 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,19-7,14 (m, 3H), 6,85 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,03-3,96 (m, 3H), 3,75 (dd, *J* = 12,5, 3,3 Hz, 1H), 2,11-2,05 (m, 2H), 1,50 (s, 6H) ppm.

EJEMPLO 18

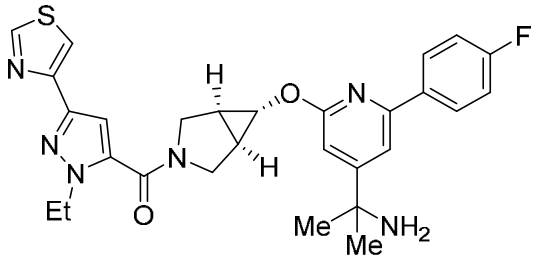
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona



Se suspendieron ácido 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (**Int. L-1**, 0,31 g, 1,5 mmol) y HATU (0,84 mg, 2,2 mmol) en DMF (9,0 ml). Se añadieron 2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-amina•HCl (**Int. H-01**, 0,80 g, 1,8 mmol) y trietilamina (0,77 ml, 5,5 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min y después se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 15-95 %/agua con modificador de TFA al 0,1 %). Las fracciones apropiadas se vertieron en una solución de $NaHCO_3$ (ac. sat., 30 ml) y se extrajeron con EtOAc (30 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ (ac. sat., 30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 519,2, observado 519,3. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,08 (s, 1H), 8,13-8,05 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,25 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,99 (m, 2H), 3,75 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,13-2,03 (m, 2H), 1,53 (s, 6H) ppm.

EJEMPLO 19

((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-etil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona



Etapa 1: (2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-etil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo

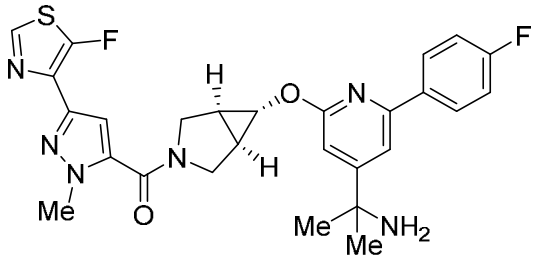
A una solución de ácido 1-etil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (**Int. L-2**, 0,040 g, 0,18 mmol) y (2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (**Int. H-02**, 83 mg, 0,18 mmol) en DMF (3,0 ml) se le añadieron DIPEA (0,10 ml, 0,54 mmol) y T3P (al 50 % en peso en EtOAc, 0,34 g, 0,54 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min, se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a TLC prep. (EtOAc al 50 %/éter de petróleo, F_r = 0,3) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: ((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-etil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona

Una mezcla de (2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-etil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (95 mg, 0,14 mmol) y ácido clorhídrico (al 37 %, 1,0 ml) se agitó a 80 °C durante 10 min. La mezcla se enfrió a ta y se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 23-53 %/agua con modificador de TFA al 0,1 %) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal TFA. MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 533,2, observado 533,2. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,09 (s, 1H), 8,16-8,08 (m, 2H), 7,93 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,17 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,46-4,35 (m, 2H), 4,26 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,08-3,93 (m, 3H), 3,74 (dd, *J* = 12,2, 4,4 Hz, 1H), 2,15-2,03 (m, 2H), 1,76 (s, 6H), 1,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H) ppm.

EJEMPLO 20

((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-(5-fluorotiazol-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanona



Etapa 1: (2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(3-(5-fluorotiazol-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo

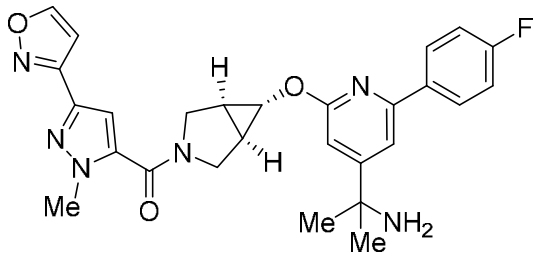
Una mezcla de ácido 3-(5-fluorotiazol-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (**Int. Q**, 35 mg, 0,15 mmol), HATU (88 mg, 0,23 mmol), DIPEA (0,20 ml, 0,77 mmol) y DMF (4,0 ml) se agitó a ta durante 10 min. Se añadió (2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo•TFA (**Int. H-02**, 89 mg, 0,15 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: ((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-(5-fluorotiazol-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanona

Una mezcla de (2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(3-(5-fluorotiazol-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (83 mg, 0,12 mmol) y ácido clorhídrico (ac. al 37 %, 1,0 ml) se agitó a 80 °C durante 10 min. La mezcla se ajustó a pH = 7 con NH_4OH y se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 25-45 %/agua con modificador de TFA al 0,1 %). Las fracciones apropiadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal TFA. MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 537,2, observado 537,2. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,5, 5,5 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,21 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,76 (dd, *J* = 12,5, 4,5 Hz, 1H), 2,14-2,03 (m, 2H), 1,76 (s, 6H) ppm.

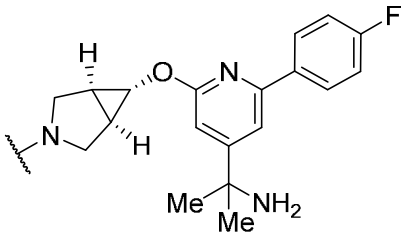
EJEMPLO 21

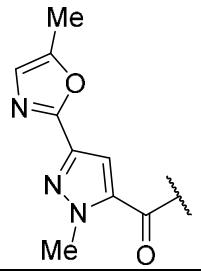
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-(isoxazol-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanona

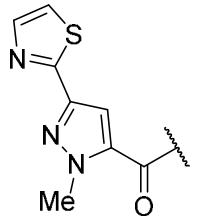
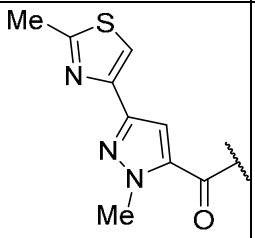


A una mezcla de ácido 3-(isoxazol-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (**Int. O-2**, 35 mg, 0,18 mmol) y HATU (0,10 g, 0,28 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadieron 2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-amina•HCl (**Int. H-01**, 0,10 g, 0,23 mmol) y trietilamina (0,10 ml, 0,69 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 10-95 %/agua con modificador de TFA al 0,1 %). Las fracciones apropiadas se diluyeron con EtOAc (75 ml), se lavaron con $NaHCO_3$ (ac. sat., 75 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 503,2, observado 503,2. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,73 (s, 1H), 8,12-8,05 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,16 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,25 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,02-3,94 (m, 3H), 3,78-3,72 (m, 1H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,51 (s, 6H) ppm.

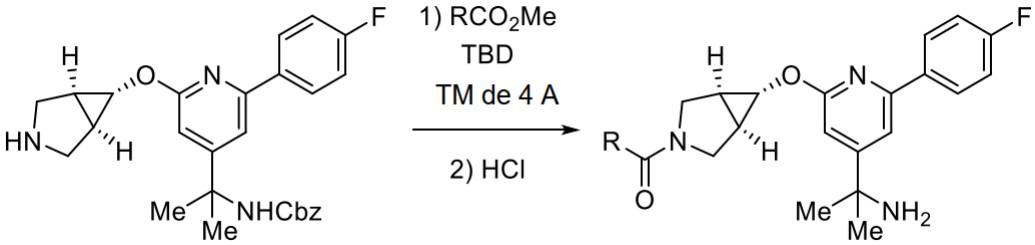
Utilizando el procedimiento descrito en el **EJEMPLO 21**, se prepararon los siguientes compuestos utilizando los reactivos apropiados en lugar de ácido 3-(isoxazol-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico. Los compuestos preparados en forma de sales TFA se liofilizaron después de la purificación por HPLC (MeCN/agua con modificador de TFA al 0,1 %).



Ej. N.º	Estructura	Nombre	Calc. $[M+H]^+$	Observado $[M+H]^+$	Comentarios
22		((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(5-metiloxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona	517,2	517,1	sal TFA

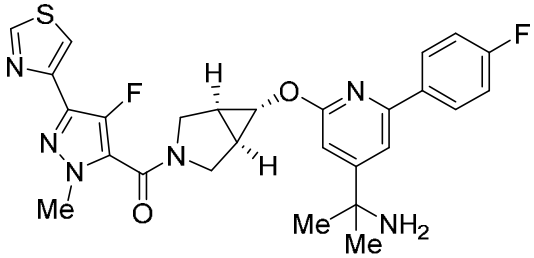
23		((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona	519,2	519,1	Base libre
24		((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(2-metiltiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona	533,2	533,2	Base libre

Esquema:



EJEMPLO 25

((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-fluoro-1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona



Etapa 1: (2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(4-fluoro-1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo

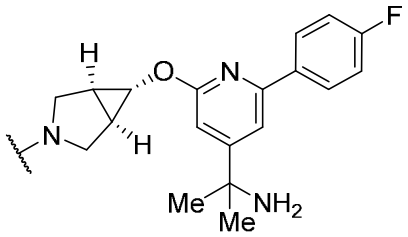
A una solución a ta de 4-fluoro-1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (**Int. M-2**, 99 mg, 0,22 mmol) y 1,5,7-triazabiciclo[4.4.0]dec-5-eno (0,12 g, 0,83 mmol) en THF (2,0 ml) se le añadieron tamices moleculares de 4 Å (0,050 g). Después de 10 minutos, se añadió (2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (**Int. H-02**, 0,040 g, 0,17 mmol). Después de 12 h, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por TLC prep. (EtOAc al 67 %/éter de petróleo) para

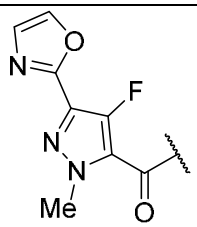
proporcionar el compuesto del título.

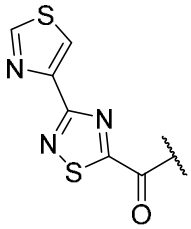
Etapa 2: ((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-fluoro-1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona

Una solución de (2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(4-fluoro-1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (0,040 g, 0,060 mmol) en ácido clorhídrico (ac. al 37 %, 0,50 ml) se calentó a 80 °C durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a ta, se concentró y se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 15-35 %/agua con modificador de TFA al 0,05 %). Las fracciones apropiadas se concentraron para proporcionar el compuesto del título. MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 537,2, observado 537,2. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 8,8, 5,6 Hz, 2H), 8,03 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,13-4,05 (m, 2H), 4,01-3,92 (m, 4H), 3,81-3,72 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 1H), 2,11-2,04 (m, 1H), 1,77 (s, 6H) ppm.

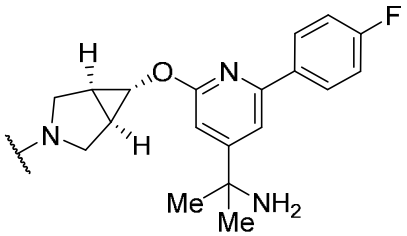
Utilizando los procedimientos descritos en el **EJEMPLO 25**, se prepararon los siguientes compuestos utilizando los reactivos apropiados en lugar de 4-fluoro-1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo.

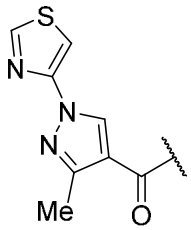
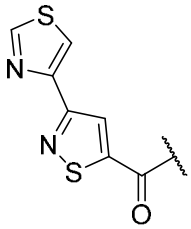
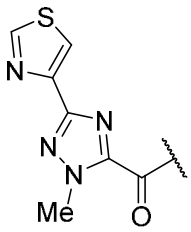


Ej. N.º	Estructura	Nombre	Calc. $[M+H]^+$	Observado $[M+H]^+$
26		((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-fluoro-1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona	521,2	521,1

27		((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-(tiazol-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)metanona	523,1	523,1

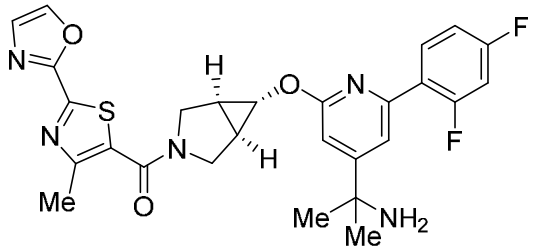
Utilizando los procedimientos descritos en el **EJEMPLO 19**, se prepararon los siguientes compuestos utilizando los reactivos apropiados en lugar de ácido 1-etil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico. Los ejemplos se purificaron por HPLC (MeCN/agua (con modificador de TFA al 0,1 % o de HCl al 0,05 %) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal TFA o HCl.



Ej. N.º	Estructura	Nombre	Calc. $[M+H]^+$	Observado $[M+H]^+$	Comentarios
28		((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-metil-1-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)metanona	519,2	519,2	sal TFA
29		((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-(tiazol-4-il)isotiazol-5-il)metanona	522,1	522,1	sal HCl
30		((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)metanona	520,2	520,2	sal HCl

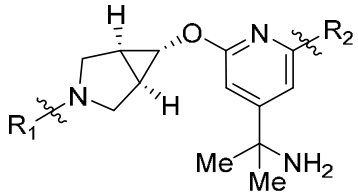
EJEMPLO 31

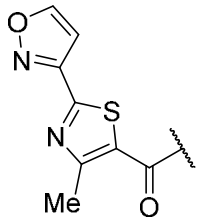
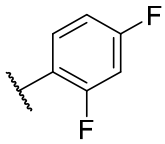
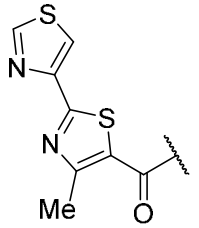
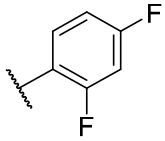
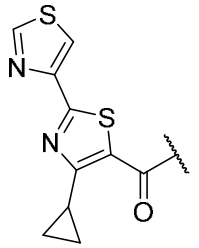
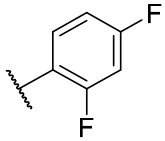
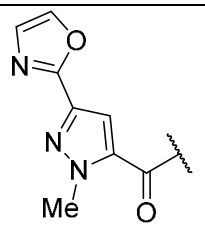
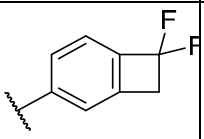
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-metil-2-(oxazol-2-il)tiazol-5-ilo)

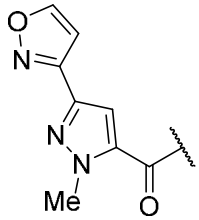
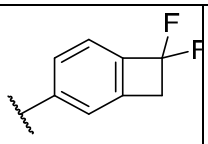
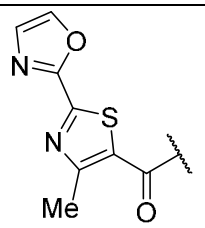
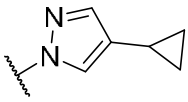
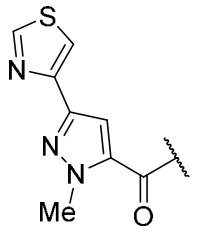
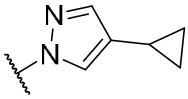
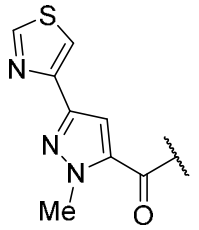
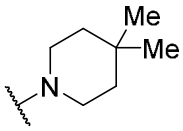


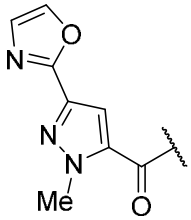
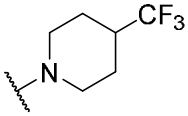
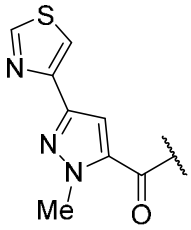
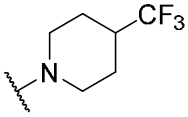
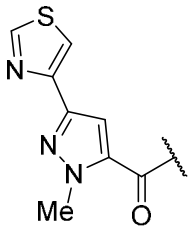
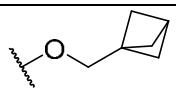
A una solución agitada de (2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(2,4-difluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (**Int. H-13**, 15 mg, 0,029 mmol) y ácido 4-metil-2-(oxazol-2-il)tiazol-5-carboxílico (**Int. K-01** 6,1 mg, 0,029 mmol) en DCM (0,50 ml) se le añadieron HATU (11 mg, 0,029 mmol) y después DIPEA (15 µl, 0,087 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico (ac. al 37 %, 0,20 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 10 min, se enfrió a ta y se concentró. El residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se sometió a HPLC de fase inversa dirigida a masas (MeCN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal TFA. MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 538,2; encontrado 538,2. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d^6) 8,37–8,34 (m, 1H), 8,05-7,97 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,77-3,34 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,14-1,93 (m, 2H), 1,62 (s, 6H) ppm.

Utilizando los procedimientos descritos en el **EJEMPLO 31**, se prepararon los siguientes compuestos utilizando los reactivos apropiados en lugar de (2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(2,4-difluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo y ácido 4-metil-2-(oxazol-2-il)tiazol-5-carboxílico. Después de la purificación por HPLC, los ejemplos se concentraron directamente para proporcionar sales TFA o HCl o se extrajeron en condiciones básicas para proporcionar bases libres.



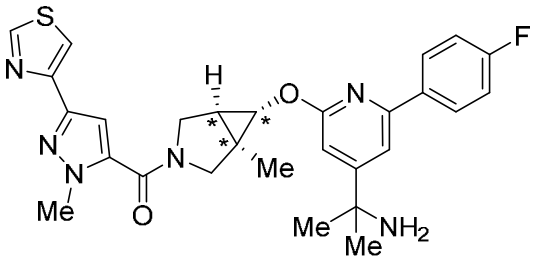
Ej. N.º	R_1	R_2	Nombre	Calc. [M+H]+	Obs. [M+H]+	Comentarios
32			((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(2-(isoxazol-3-il)-4-metiltiazol-5-il)metanona	538,2	538,2	sal TFA
33			((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-metil-[2,4'-bitiazol]-5-il)metanona	554,1	554,1	sal TFA
34			((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-ciclopropil-[2,4'-bitiazol]-5-il)metanona	580,2	580,3	sal TFA
35			((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(7,7-difluorobiciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona	547,2	547,2	Base libre

36			((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(7,7-difluorobiciclo[4.2.0] octa-1(6),2,4-trien-3-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-(isoxazol-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanona	569,2 $(M+Na)^+$	569,2	sal TFA
37			((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-metil-2-(oxazol-2-il)tiazol-5-il)metanona	532,2	532,2	sal HCl
38			((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona	531,2	531,4	sal HCl
39			((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona	536,3	536,6	Base libre

40			((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona	560,3	560,4	Base libre
41			((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona	576,2	576,3	Base libre
42			((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilmetoxi)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona	521,2	521,2	sal TFA

EJEMPLO 43A

rel-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 1)



Etapa 1: _rel_-(2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*S*)-1-metil-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo

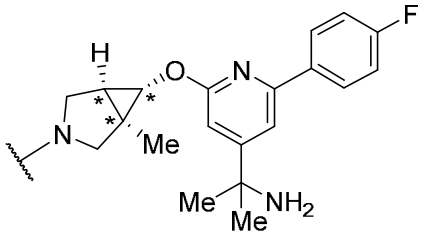
(enantiómero 1)

A una solución de ácido 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (**Int. L-1**, 26 mg, 0,13 mmol) y *rel*-(2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*S*)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (**Int. I-1-*ent*-1**, 0,040 g, 0,084 mmol) en DMF (2,0 ml) se le añadieron DIPEA (0,10 ml, 0,25 mmol) y T3P (al 50 % en peso en EtOAc, 0,080 g, 0,13 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a TLC prep. (EtOAc al 50 %/éter de petróleo, F_r = 0,35) para proporcionar el compuesto del título.

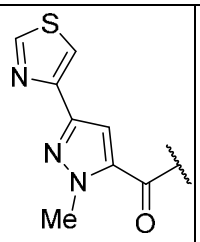
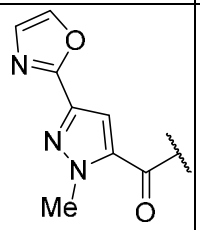
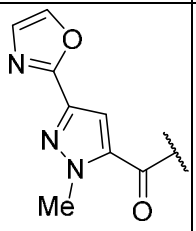
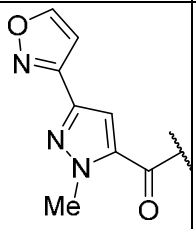
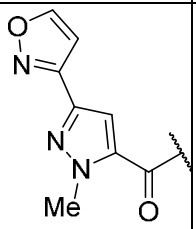
Etapa 2: *rel*-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 1)

Una mezcla de *rel*-(2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*S*)-1-metil-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (enantiómero 1, 42 mg, 0,063 mmol) y ácido clorhídrico (al 37 %, 2,0 ml) se agitó a 80 °C durante 10 min. La mezcla se enfrió a ta, se filtró, se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 15-35 %/agua con modificador de HCl al 0,05 %). Las fracciones apropiadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal HCl. MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 533,2, observado 533,2. ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 9,64 (s, 1H), 8,30-8,04 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,20-7,15 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 4,29-4,25 (m, 1H), 4,07-3,98 (m, 5H), 3,95-3,52 (m, 2H), 1,78-1,72 (m, 7H), 1,35 (s, 3H) ppm.

Utilizando los procedimientos descritos en el **EJEMPLO 43A**, se prepararon los siguientes compuestos utilizando los reactivos apropiados en lugar de ácido 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico y **Int. J-1-*ent*-1**. Los ejemplos se sometieron a HPLC de fase inversa (MeCN/agua con modificadores de TFA al 0,1 % o de HCl al 0,05 %) y se liofilizaron para proporcionar las sales TFA o HCl.



Ej. N.º	Estructura	Nombre	Calc. $[M+H]^+$	Observado $[M+H]^+$	Comentarios

43 B		*rel*-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 2)	533,2	533,2	**Etapa 1: Int. I-1-*ent*-2** **Forma:** sal HCl
44 A		*rel*-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 1)	517,2	517,1	**Etapa 1: Int. I-1-*ent*-1** **Forma:** sal TFA
44 B		*rel*-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 2)	517,2	517,1	**Etapa 1: Int. I-1-*ent*-2** **Forma:** sal TFA
45 A		*rel*-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-(isoxazol-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 1)	517,2	517,1	**Etapa 1: Int. I-1-*ent*-1** **Forma:** sal HCl
45 B		*rel*-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-(isoxazol-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 2)	517,2	517,1	**Etapa 1: Int. I-1-*ent*-2** **Forma:** sal HCl

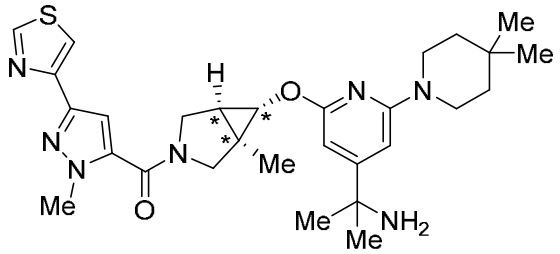
EJEMPLO 46A

***rel*-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 1)**

y

EJEMPLO 46B

***rel*-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 2)**



Etapa 1: *rel*-(2-(2-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-6-(((1*R*,5*S*,6*S*)-1-metil-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (enantiómeros 1 y **2)**

Una mezcla de ácido 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (**Int. L-1**, 26 mg, 0,12 mmol), *rac*-(2-(2-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-6-(((1*R*,5*S*,6*S*)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (**Int. I-2**, 0,060 g, 0,12 mmol), DMF (2,0 ml), DIPEA (0,10 ml, 0,37 mmol) y T3P (al 50 % en peso en EtOAc, 120 mg, 0,18 mmol) se agitó a ta durante 1 h. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. (EtOAc al 25 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título. La mezcla de dos estereoisómeros se sometió a SFC quiral (ChiralPak AS, IPA al 35 % (con modificador de NH_4OH al 0,1 %)/CO_2) para proporcionar *rel*-(2-(2-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-6-(((1*R*,5*S*,6*S*)-1-metil-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (enantiómero 1, elución más rápida) y *rel*-(2-(2-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-6-(((1*R*,5*S*,6*S*)-1-metil-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (enantiómero 2, elución más lenta).

Etapa 2-1: *rel*-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 1)

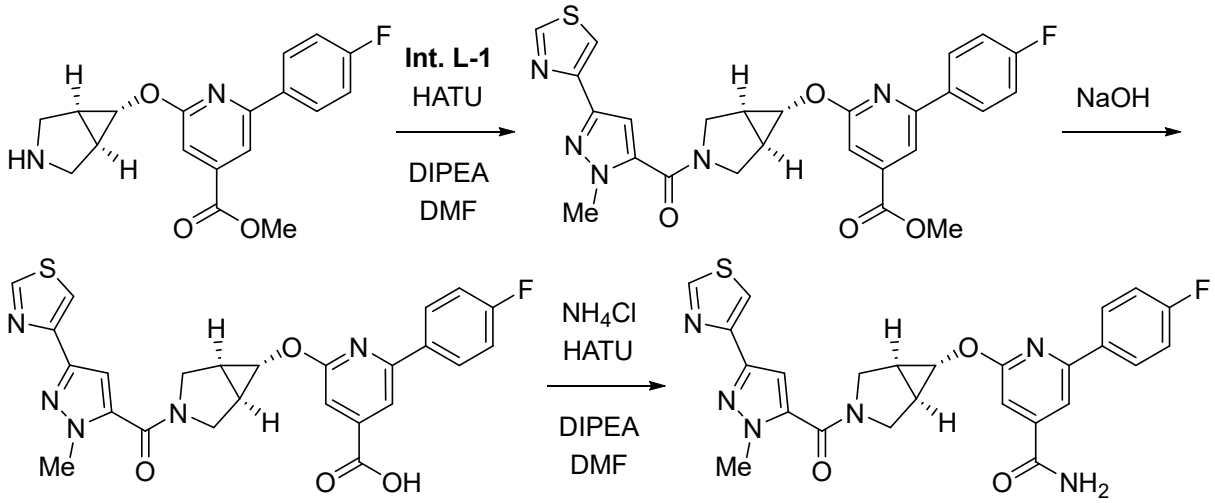
Una mezcla de *rel*-(2-(2-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-6-(((1*R*,5*S*,6*S*)-1-metil-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (enantiómero 1, 23 mg, 0,034 mmol) y ácido clorhídrico (al 37 %, 2,0 ml) se agitó a 80 °C durante 10 min. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con MeOH (2 ml) y se filtró. La mezcla se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 25-45 %/agua con modificador de HCl al 0,05 %) y se liofilizó para proporcionar el **EJEMPLO 46A** en forma de una sal HCl. MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 550,3, observado 550,2. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,19–9,04 (m, 1H), 7,97-7,89 (m, 1H), 7,03 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,42-6,32 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,29-4,20 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,85-3,67 (m, 2H), 3,65-3,47 (m, 5H), 1,73-1,60 (m, 7H),

1,40-1,21 (m, 7H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H) ppm.

Etapa 2-2: *rel*-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 2)

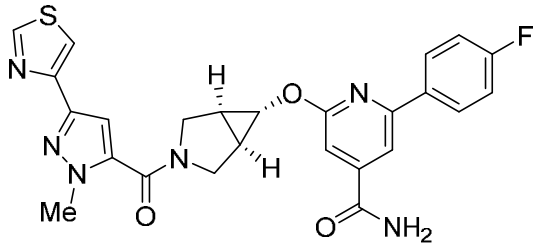
Una mezcla de *rel*-(2-(2-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-6-(((1*R*,5*S*,6*S*)-1-metil-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (enantiómero 2, 22 mg, 0,032 mmol) y ácido clorhídrico (al 37 %, 3,0 ml) se agitó a 80 °C durante 10 min. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con MeOH (2 ml) y se filtró. La mezcla se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 25-45 %/agua con modificador de HCl al 0,05 %) y se liofilizó para proporcionar el **EJEMPLO 46B** en forma de una sal HCl. MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 550,3, observado 550,2. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,14–9,04 (m, 1H), 7,97-7,88 (m, 1H), 7,03 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,41-6,28 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,29-4,20 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,84-3,68 (m, 2H), 3,66-3,46 (m, 5H), 1,74-1,58 (m, 7H), 1,40-1,22 (m, 7H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H) ppm.

Esquema:



EJEMPLO 47

2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)isonicotinamida



Etapa 1: 2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)isonicotinato de metilo

A una solución agitada de 2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)isonicotinato de metilo (**Int. H-10**, 120 mg, 0,36 mmol) y ácido 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (**Int. L-1**, 75 mg, 0,36 mmol) en DCM (2,0 ml) se le añadió HATU (210 mg, 0,54 mmol) seguido de DIPEA (0,18 ml, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ (ac. sat., 5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (0-70 % de (EtOH al 25 %/EtOAc)/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

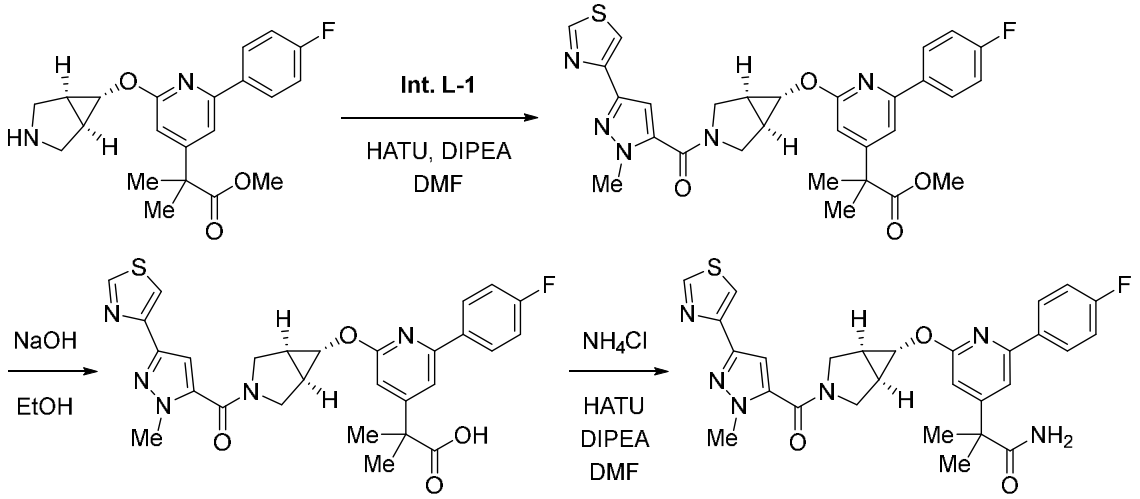
Etapa 2: ácido 2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)isonicotínico

A una solución de 2-(4-fluorofenil)-6-((3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)isonicotinato de metilo (96 mg, 0,19 mmol) en MeOH (1,0 ml) se le añadió una solución de hidróxido sódico (ac. 1,0 M, 0,37 ml, 0,37 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h, se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (3,0 ml), se lavó con ácido clorhídrico (ac. 1 N), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: 2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)isonicotinamida

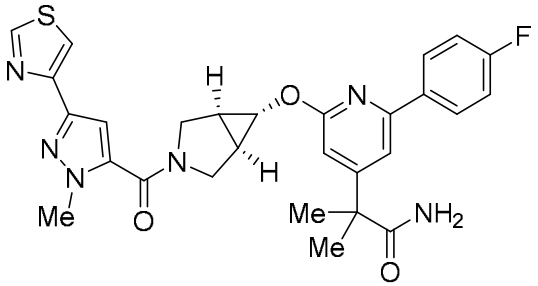
Una mezcla de ácido 2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)isonicotínico (0,050 g, 0,10 mmol), cloruro de amonio (16 mg, 0,30 mmol), DMF (0,50 ml), DIPEA (52 µl, 0,30 mmol) y HATU (56 mg, 0,10 mmol) se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 10-100 %/agua con modificador de TFA al 0,1 %). Las fracciones apropiadas se trataron con $NaHCO_3$ (ac. sat., 5 ml) y se extrajeron con DCM (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS *m/z*: $(M+H)^+$: calculado 505,2; encontrado 505.2. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d^6) δ 9,18 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,21-8,14 (m, 2H), 7,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,34 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 4,07-4,04 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,96-3,90 (m, 2H), 3,70-3,64 (m, 1H), 2,14–2,05 (m, 2H) ppm.

Esquema:



EJEMPLO 48

2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)-2-metilpropanamida



Etapa 1: 2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)-2-metilpropanoato de metilo

A una mezcla a ta de 2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metilpropanoato de metilo (**Int. H-09**, 0,040 g, 0,10 mmol), ácido 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (**Int. L-1**, 27 mg, 0,13 mmol) y DMF (1,0 ml) se le añadió DIPEA (0,090 ml, 0,52 mmol) y después HATU (49 mg, 0,13 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h a ta y después se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 5-95 %/agua con modificador de TFA al 0,1 %). Las fracciones apropiadas se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: ácido 2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)-2-metilpropanoico

Una mezcla de 2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)-2-metilpropanoato de metilo (34 mg, 0,060 mmol), EtOH (0,50 ml) y NaOH (ac. 2,0 N, 0,15 ml, 0,30 mmol) se agitó a 90 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla 2:1 de H_2O:CH_3CN, a la que se le añadió ácido clorhídrico (ac. 1 N, 0,31 ml) y la mezcla resultante se

liofilizó para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: 2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)-2-metilpropanamida

A una mezcla a ta de ácido 2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)-2-metilpropanoico (33 mg, 0,060 mmol), NH_4Cl (16 mg, 0,31 mmol), DMF (1,0 ml) y DIPEA (0,060 ml, 0,34 mmol) se le añadió HATU (35 mg, 0,090 mmol). Después de 4 h, la mezcla se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 5-65 %/agua con modificador de TFA al 0,1 %). Las fracciones apropiadas se concentraron, se neutralizaron, se extrajeron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 547,2, observado 547,1. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d^6) δ 9,18 (s, 1H), 8,11 (dd, *J* = 8,4, 5,7 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,31 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,11-6,98 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 4,06 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,91 (m, 3H), 3,95-3,88 (m, 2H), 3,70-3,64 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,48 (s, 6H) ppm.

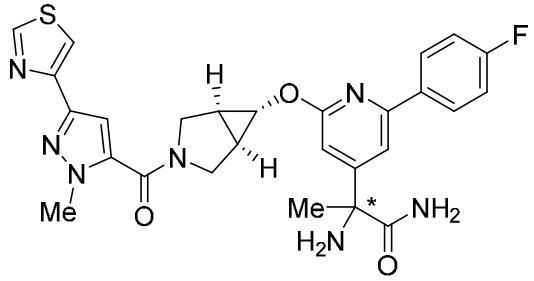
EJEMPLO 49A

***ent*-2-amino-2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propanamida (enantiómero 1)**

y

EJEMPLO 49B

***ent*-2-amino-2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propanamida (enantiómero 2)**



Una mezcla de ácido 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (**Int. L-1**, 0,030 g, 0,14 mmol), HATU (59 mg, 0,16 mmol), DMF (0,25 ml) y DIPEA (25 µl) se agitó a ta durante 15 min. La mezcla se transfirió a una solución de *rac*-2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-2-aminopropanamida•HCl (**Int. H-20**, 56 mg, 0,14 mmol) y DIPEA (0,10 ml) en DMF (0,75 ml) y se agitó durante 18 h. La mezcla se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 5-50 %/agua con modificador de TFA al 0,1 %). El racemato se sometió a SFC quiral (AS-H, EtOH al 40 % (con modificador de DEA al

0,1 %)/CO_2) para proporcionar los compuestos del título. **EJEMPLO 49A** (enantiómero de elución más rápida): MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 548,2, observado 548,3. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d^6) δ 9,18 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 8,7, 5,6 Hz, 2H), 7,97 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,07 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,01-3,99 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,95-3,88 (m, 2H), 3,67 (dd, *J* = 12,3, 4,3 Hz, 1H), 2,56 (s a, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,54 (s, 3H) ppm. **EJEMPLO 49B** (enantiómero de elución más lenta): MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 548,2, observado 548,3. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d^6) δ 9,20–9,16 (m, 1H), 8,14-8,08 (m, 2H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,07 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,01-3,99 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,95-3,88 (m, 2H), 3,71-3,63 (m, 1H), 2,59 (s a, 2H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,55 (s, 3H) ppm.

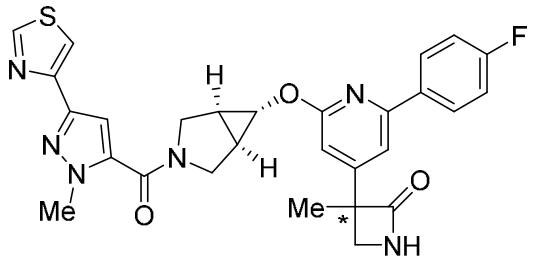
EJEMPLO 50A

***ent*-3-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)-3-metilazetidin-2-ona (enantiómero 1)**

y

EJEMPLO 50B

***ent*-3-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)-3-metilazetidin-2-ona (enantiómero 2)**



A una solución a ta de ácido 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (**Int. L-1**, 38 mg, 0,18 mmol) en DMF (0,010 l) se le añadieron DIPEA (0,10 ml, 0,18 mmol), *ent*-3-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-3-metilazetidin-2-ona (**Int. H-19**, 0,080 g, 0,18 mmol) y T3P (al 50 % en peso en EtOAc, 120 mg, 0,18 mmol). Después de 1 h, la mezcla se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC prep. (EtOAc). El racemato se sometió a SFC quiral (ChiralPak AS, EtOH al 40 % (con modificador de NH_4OH al 0,1 %)/CO_2) para proporcionar los compuestos del título. **EJEMPLO 50A** (enantiómero de elución más rápida): MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 545,2, observado 545,1. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,11 (s, 1H), 8,19-8,06 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,19 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,27 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,09-4,00 (m, 6H), 3,82-3,73 (m, 1H), 3,61 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,50 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 2,17-2,07 (m, 2H), 1,71 (s, 3H) ppm. **EJEMPLO 50B** (enantiómero de elución más lenta): MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 545,2, observado 545,1. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,11 (s, 1H), 8,16-8,03 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,19 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,27 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,14-3,99 (m, 6H), 3,82-3,73 (m, 1H), 3,61 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,50 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 2,17-2,04 (m, 2H), 1,71 (s, 3H) ppm.

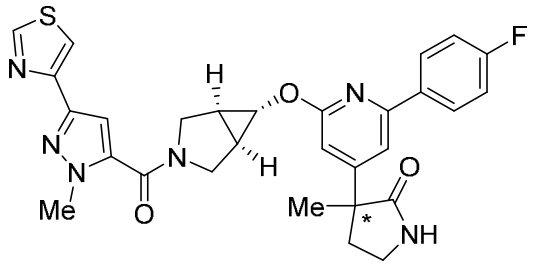
EJEMPLO 51A

***ent*-3-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)-3-metilpirrolidin-2-ona (enantiómero 1)**

y

EJEMPLO 51B

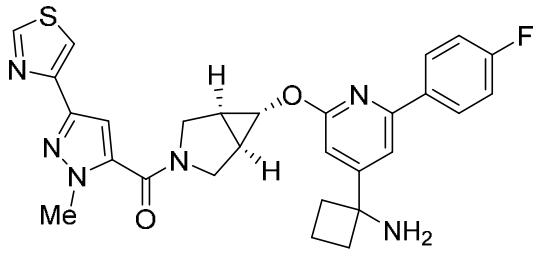
***ent*-3-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)-3-metilpirrolidin-2-ona (enantiómero 2)**



A una solución a ta de ácido 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (**Int. L-1**, 0,050 g, 0,24 mmol) en DMF (0,010 l) se le añadieron DIPEA (0,10 ml, 0,72 mmol) y *rac*-3-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-3-metilpirrolidin-2-ona (**Int. H-05**, 110 mg, 0,24 mmol) y después T3P (al 50 % en peso en EtOAc, 230 mg, 0,36 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla se diluyó con H_2O (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC prep. (EtOAc). El racemato se sometió a SFC quiral (ChiralPak OD-H, EtOH al 50 % (con modificador de NH_4OH al 0,1 %)/CO_2) para proporcionar los compuestos del título. **EJEMPLO 51A** (enantiómero de elución más rápida): MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 559,2, observado 559,1. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,18-8,05 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,27-7,13 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,33-4,23 (m, 1H), 4,10-3,97 (m, 6H), 3,82-3,70 (m, 1H), 3,51-3,35 (m, 2H), 2,61-2,49 (m, 1H), 2,43-2,28 (m, 1H), 2,16-2,03 (m, 2H), 1,58 (s, 3H) ppm. **EJEMPLO 51B** (enantiómero de elución más lenta): MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 559,2, observado 559,1. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,98 (s, 1H), 8,01-7,93 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,06 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,18-4,11 (m, 1H), 3,97-3,87 (m, 6H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,36-3,23 (m, 2H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,46 (s, 3H) ppm.

EJEMPLO 52

((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(1-aminociclobutil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona



Etapa 1: *N*-(1-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)ciclobutil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

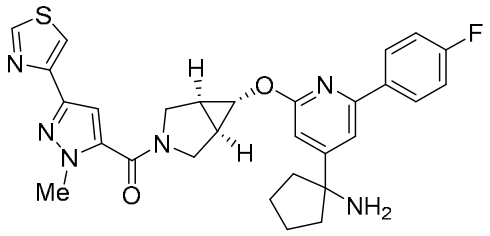
A una solución a ta de ácido 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (**Int. L-1**, 57 mg, 0,27 mmol) y HATU (0,10 g, 0,27 mmol) en DMF (0,010 l) se le añadieron DIPEA (0,10 ml, 0,81 mmol) y *N*-(1-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)ciclobutil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**Int. H-06**, 120 mg, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 12 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. La mezcla se purificó por TLC prep. (EtOAc al 67 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: ((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(1-aminociclobutil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona

Una mezcla de *N*-(1-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)ciclobutil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,070 g, 0,11 mmol) en HCl metanólico (4,0 M, 5,0 ml) se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 20-40 %/agua con HCl al 0,05 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal HCl. MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 531,2, observado 531,2. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,21 (s, 1H), 8,23-8,08 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,13-3,96 (m, 6H), 3,84-3,70 (m, 1H), 2,87-2,74 (m, 2H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 2H), 2,09–2,00 (m, 1H) ppm.

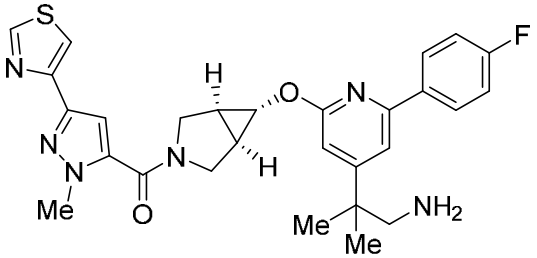
Utilizando los procedimientos descritos en el **EJEMPLO 52**, se preparó el siguiente compuesto utilizando los reactivos apropiados en lugar de **Int. H-06**.

Ej.	Estructura	Nombre	Calc.	Observado

N.º			[M+H]$^+$	[M+H]$^+$
53		((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(1-aminociclopentil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona	545,2	545,2

EJEMPLO 54

((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona



Etapa 1: (2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)-2-metilpropil)carbamato de bencilo

Clorhidrato de (2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metilpropil)carbamato de bencilo (**Int. H-08**, 0,050 g, 0,10 mmol), ácido 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (**Int. L-1**, 25 mg, 0,12 mmol) y HATU (45 mg, 0,12 mmol) se combinaron en DMF (1,0 ml). Se añadió DIPEA (0,085 ml, 0,49 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 5-95 %/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: ((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona

Una mezcla de (2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)-2-metilpropil)carbamato de bencilo (44 mg, 0,070 mmol) y ácido clorhídrico (ac. al 37 %, 0,50 ml) se puso en un bloque precalentado a 80 °C. Después de 10 minutos, la mezcla se retiró, se diluyó con H_2O enfriada con hielo (1,5 ml) y se aplicó a una columna de intercambio iónico SCX. La columna se lavó con H_2O y MeOH, eluyendo con NH_4OH al 10 % en MeOH y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS *m/z* (M+H)$^+$: calculado 533,2, observado 533,3. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d^6) δ 9,18 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 8,6, 5,7 Hz, 2H), 7,97 (d, *J*

= 1,9 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,09-4,04 (m, 1H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,95-3,88 (m, 2H), 3,67 (dd, *J* = 12,3, 4,7 Hz, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,27 (s, 6H) ppm.

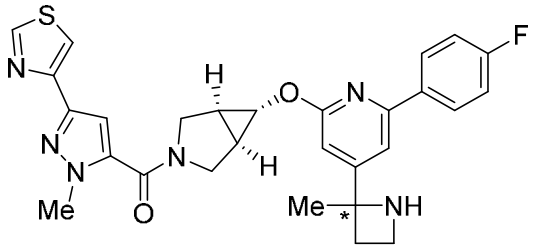
EJEMPLO 55A

***ent*-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(4-fluorofenil)-4-(2-metilazetidin-2-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 1)**

y

EJEMPLO 55B

***ent*-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(4-fluorofenil)-4-(2-metilazetidin-2-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 2)**



A una solución a ta de *rac*-6-((6-(4-fluorofenil)-4-(2-metilazetidin-2-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano•HCl (**Int. H-03**, 36 mg, 0,090 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadieron ácido 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (**Int. L-1**, 18 mg, 0,090 mmol), HATU (43 mg, 0,12 mmol) y después DIPEA (0,080 ml, 0,46 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h y después se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 5-65 %/agua con modificador de TFA al 0,1 %). El racemato se sometió a SFC quiral (ChiralPak AD-H, EtOH al 50 % (con modificador de DEA al 0,1 %)/CO_2) para proporcionar los compuestos del título. **EJEMPLO 55A** (enantiómero de elución más rápida): MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 531,2, observado 531,3. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d^6) δ 9,18 (s, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,4, 5,8 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,07 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,95-3,88 (m, 2H), 3,70-3,58 (m, 2H), 3,18-3,13 (m, 1H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,60 (s, 3H) ppm. **EJEMPLO 55B** (enantiómero de elución más lenta): MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 531,2, observado 531,3. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d^6) δ 9,18 (s, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,4, 5,8 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,07 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,95-3,88 (m, 2H), 3,70-3,58 (m, 2H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,60 (s, 3H) ppm.

EJEMPLO 56A

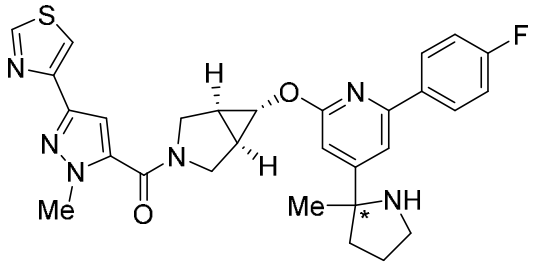
***ent*-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-il)oxi)-3-**

azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 1)

y

EJEMPLO 56B

***ent*-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 2)**



Etapa 1: *rac*-2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo

Una mezcla de ácido 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (**Int. L-1**, 25 mg, 0,12 mmol), HATU (45 mg, 0,12 mmol), DMF (0,50 ml) y DIPEA (32 µl) se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se añadió a una solución de *rac*-2-(2-((3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo•HCl (**Int. H-04**, 47 mg, 0,090 mmol) en DMF (0,50 ml) y DIPEA (48 µl). La mezcla se agitó durante 18 h a ta y después se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 5-95 %/agua con modificador de TFA al 0,1 %). Las fracciones apropiadas se concentraron y el residuo se disolvió en $NaHCO_3$ (ac. sat.) y se extrajo con DCM (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: *ent*-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómeros 1 y 2)

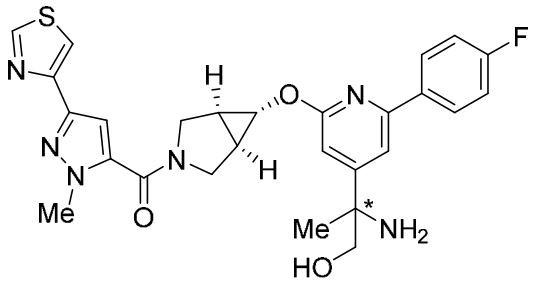
Una mezcla de *rac*-2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo (0,040 g, 0,060 mmol) y ácido clorhídrico (ac. al 37 %, 0,50 ml) se puso en un bloque precalentado a 80 °C durante 10 minutos. La mezcla se retiró, se diluyó con H_2O enfriada con hielo (1,5 ml) y se aplicó a una columna de intercambio iónico SCX. La columna se lavó con H_2O y MeOH, eluyendo con NH_4OH al 10 % en MeOH y el filtrado se concentró. La mezcla se sometió a SFC quiral (ChiralPak OD-H, EtOH al 30 % (con modificador de DEA al 0,1 %)/CO_2) para proporcionar los compuestos del título. **EJEMPLO 56A** (enantiómero de

elución más rápida): MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 545,2, observado 545,3. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d^6) δ 9,18 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,8, 5,6 Hz, 2H), 7,97 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,95-3,87 (m, 2H), 3,67 (dd, *J* = 12,3, 4,3 Hz, 1H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,10-1,97 (m, 3H), 1,86-1,72 (m, 2H), 1,56–1,46 (1H), 1,39 (s, 3H) ppm.

EJEMPLO 56B (enantiómero de elución más lenta): MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 545,2, observado 545,3. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d^6) δ 9,18 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,8, 5,6 Hz, 2H), 7,97 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,30 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,95-3,88 (m, 2H), 3,67 (dd, *J* = 12,2, 4,4 Hz, 1H), 3,15-3,07 (m, 1H), 2,90-2,81 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 3H), 1,96-1,79 (m, 2H), 1,67-1,55 (m, 1H), 1,43 (s, 3H) ppm.

EJEMPLO 57A

ent-((1_R_,5_S_,6_s_)-6-((4-(2-amino-1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1_H_-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 1)



Etapa 1: _ent_-(1-((_terc_-butildimetilsilil)oxi)-2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1_R_,5_S_,6_s_)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1_H_-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (enantiómero 1)

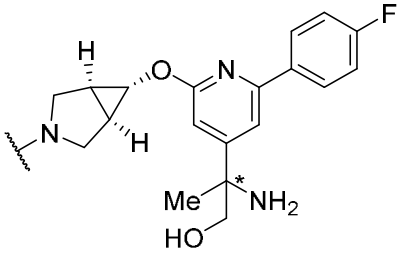
Una mezcla de ácido 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (**Int. L-1**, 15 mg, 0,070 mmol), *ent*-(2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-1-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)propan-2-il)carbamato de bencilo (**Int. H-12-*ent*-1**, 0,050 g, 0,070 mmol), DMF (3,0 ml), DIPEA (0,10 ml, 0,070 mmol) y T3P (al 50 % en peso en EtOAc, 22 mg, 0,070 mmol) se agitó a ta durante 1 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml x 3), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla se sometió a TLC prep. (EtOAc al 50 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

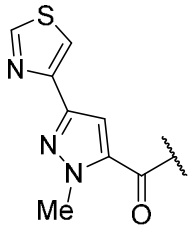
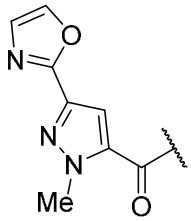
Etapa 2: _ent_-((1_R_,5_S_,6_s_)-6-((4-(2-amino-1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-

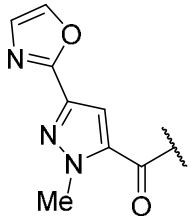
il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 1)

Una mezcla de *ent*-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (enantiómero 1, 0,050 g, 0,055 mmol) y ácido clorhídrico (ac. al 37 %, 1,0 ml) se agitó a 80 °C durante 10 min. La mezcla se enfrió a ta, se concentró a presión reducida, se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 19-39 %/agua que contenía TFA al 0,1 %) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal TFA. MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 535,2, observado 535,1. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,09 (s, 1H), 8,16-8,10 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,80 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,09-3,99 (m, 6H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,82-3,73 (m, 2H), 2,12-2,06 (m, 2H), 1,70 (s, 3H) ppm.

Utilizando los procedimientos descritos en el **EJEMPLO 57A**, se prepararon los siguientes compuestos utilizando los reactivos apropiados en lugar de ácido 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico y **Int. H-12-*ent*-1**.

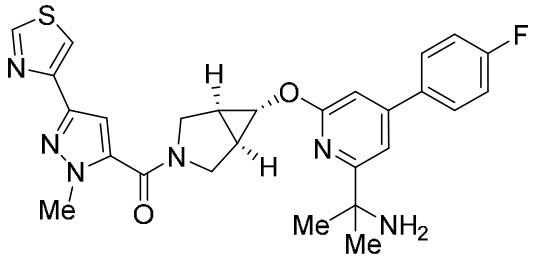


Ej. N.º	Estructura	Nombre	Calc. $[M+H]^+$	Observado $[M+H]^+$	Comentarios
57 B		*ent*-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-amino-1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 2)	535,2	535,1	**Etapa 1: Int. H-12-*ent*-2**
58 A		*ent*-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-amino-1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 1)	519,2	519,4	**Etapa 1: Int. H-12-*ent*-1**

58 B		*ent*-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-amino-1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 2)	519,2	519,1	**Etapa 1: Int. H-12-*ent*-2**

EJEMPLO 59

((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(2-aminopropan-2-il)-4-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona



Etapa 1: (2-(4-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-2-il)propan-2-il)carbamato de bencilo

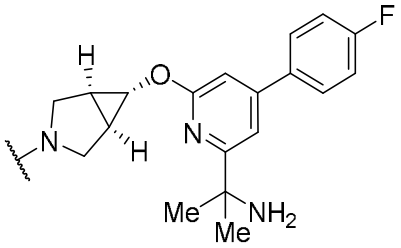
Una mezcla de ácido 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (**Int. L-1**, 25 mg, 0,12 mmol), (2-(6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-4-(4-fluorofenil)piridin-2-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (**Int. H-11**, 55 mg, 0,12 mmol), DMF (2,0 ml), DIPEA (0,10 ml, 0,36 mmol) y T3P (al 50 % en peso en EtOAc, 0,11 g, 0,18 mmol) se agitó a ta durante 1 h. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla se sometió a TLC prep. (EtOAc al 50 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

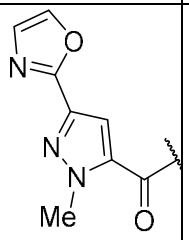
Etapa 2: ((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(2-aminopropan-2-il)-4-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona

Una mezcla de (2-(4-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-2-il)propan-2-il)carbamato e bencilo (0,040 g, 0,061 mmol) y ácido clorhídrico (al 37 %, 1,0 ml) se agitó a 80 °C durante 10 min. La mezcla se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 15-35 %/agua que contenía HCl al 0,05 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal HCl. MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 519,2, observado 519,1. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,09 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,09-7,04 (m, 2H), 4,22 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 4,14-4,09 (m, 1H), 4,06-3,98 (m, 5H), 3,77 (dd, *J* = 12,6, 4,8 Hz, 1H),

2,16-2,06 (m, 2H), 1,77 (s, 6H) ppm.

Utilizando los procedimientos descritos en el **EJEMPLO 59**, se preparó el siguiente compuesto **(EJEMPLO 60)** utilizando los reactivos apropiados en lugar de ácido 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico.



Ej. N.º	Estructura	Nombre	Calc. $[M+H]^+$	Observado $[M+H]^+$
60		((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(2-aminopropan-2-il)-4-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona	503,2	503,2

EJEMPLO 61A

***ent*-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(1-aminoetil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona**

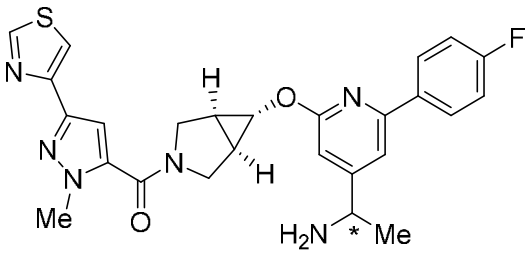
(enantiómero 1)

y

EJEMPLO 61B

***ent*-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(1-aminoetil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona**

(enantiómero 2)



Etapa 1: *N*-(1-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

A una solución de ácido 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (**Int. L-1**, 0,050 g, 0,24 mmol) en DMF (2,0 ml) se le añadieron DIPEA (0,10 ml, 0,57 mmol) y HATU

(0,14 g, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 min, y después se añadió *N*-(1-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**Int. S**, 0,10 g, 0,239 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (25 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. (MeOH al 10 %/DCM) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: *ent*-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(1-aminoetil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómeros 1 y 2)

Una mezcla de *N*-(1-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,12 g, 0,20 mmol) y HCl metanólico (4,0 M, 3,0 ml) se agitó a 25 °C. Después de 30 min, la mezcla se concentró a presión reducida. El racemato se sometió a SFC quiral (DAICEL CHIRALCEL OD-H, EtOH al 50 % (con modificador de $NH_3 \cdot H_2O$ al 0,1 %)/CO_2) para proporcionar los compuestos del título. **EJEMPLO 61A** (enantiómero de elución más rápida): MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 505,6, observado 505.3. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 8,8, 5,6 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,19 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,38-4,20 (m, 2H), 4,11-3,96 (m, 6H), 3,77-3,75 (m, 1H), 2,16-2,03 (m, 2H), 1,56 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). **EJEMPLO 61B** (enantiómero de elución más lenta): MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 505,6, observado 505.3. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,14-8,06 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,18 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,28-4,26 (m, 1H), 4,14 (c, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,10-3,97 (m, 6H), 3,76 (dd, *J* = 12,4, 4,4 Hz, 1H), 2,15-2,04 (m, 2H), 1,45 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

EJEMPLO 62A

***ent*-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(1-aminoetil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-(isoxazol-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanona**

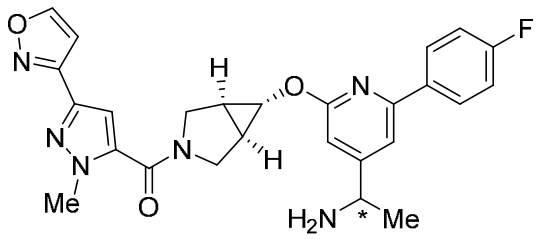
(enantiómero 1)

y

EJEMPLO 62B

***ent*-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(1-aminoetil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-(isoxazol-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanona**

(enantiómero 2)



Etapa 1: *N*-(1-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(3-(isoxazol-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

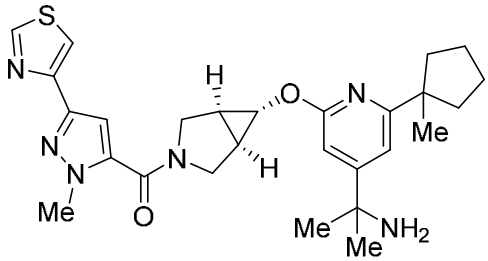
A una solución de ácido 3-(isoxazol-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (**Int. O-2**, 0,050 g, 0,26 mmol) en DMF (0,010 l) se le añadieron DIPEA (0,20 ml, 0,78 mmol), PyBOP (0,16 g, 0,31 mmol) y *N*-(1-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**Int. S**, 0,11 g, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. (EtOAc) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: *ent*-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(1-aminoetil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-(isoxazol-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómeros 1 y 2)

Una mezcla de *N*-(1-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(3-(isoxazol-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (15 mg, 0,025 mmol) y HCl metanólico (4,0 M, 2,0 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN/agua con modificador de TFA al 0,1 %). El racemato se sometió a SFC quiral (REGIS (R,R)WHELK-O1, 60 % MeOH (con modificador de $NH_3 \cdot H_2O$ al 0,1 %)/CO_2) para proporcionar los compuestos del título. **EJEMPLO 62A** (enantiómero de elución más rápida): MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 489,2, observado 489.2. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,17-8,06 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,53 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,05-3,97 (m, 3H), 3,76 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,10 (s, 2H), 1,65 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). **EJEMPLO 62B** (enantiómero de elución más lenta): MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 489,2, observado 489.2. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,19-8,04 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,53 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,05-3,97 (m, 3H), 3,76 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,10 (s, 2H), 1,65 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

EJEMPLO 63

((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(1-metilciclopentil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona



Etapa 1: (2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(1-metilciclopentil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo

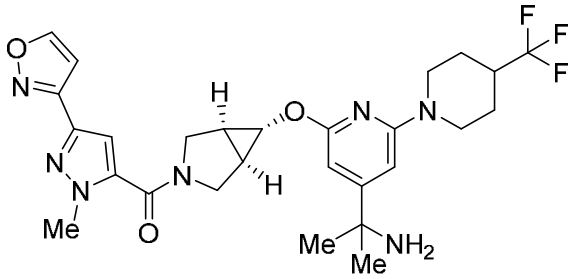
A una solución de (2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(1-metilciclopentil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (**Int. T**, 37 mg, 0,082 mmol), ácido 1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (**Int. L-1**, 22 mg, 0,11 mmol) y HATU (41 mg, 0,11 mmol) en DMF (0,75 ml) se le añadió DIPEA (0,072 ml, 0,41 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: ((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(1-metilciclopentil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona

Una mezcla de (2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(1-metilciclopentil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (33 mg, 0,051 mmol) y ácido clorhídrico (al 37 %, 0,50 ml) se agitó a 80 °C. Después de 10 min, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal TFA. MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 507,3, observado 507.2. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,07 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,64 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,70 (dd, *J* = 12,5, 4,3 Hz, 1H), 2,19-2,11 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,79-1,64 (m, 12H), 1,35 (s, 3H) ppm.

EJEMPLO 64

((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-(isoxazol-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanona



Etapa 1: 2-(2-((3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-4-il)propan-2-amina

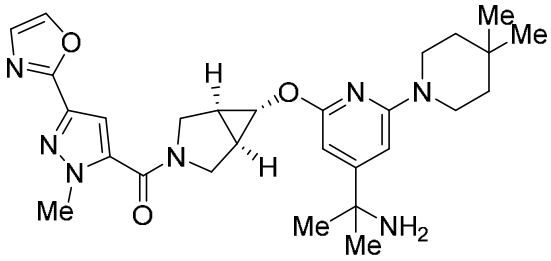
A una solución desgasificada de 6-((4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)propan-2-il)-6-cloropiridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (**Int. G**, 45 mg, 0,090 mmol), clorhidrato de 4-(trifluorometil)piperidina (0,020 g, 0,11 mmol) y cloro-(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (7,0 mg, 9,0 µmol) en THF (0,30 ml) se le añadió *terc*-butóxido de sodio (0,50 M en THF, 0,13 ml, 0,27 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (0,30 ml), se inyectó HCl (4,0 M en dioxano, 0,22 ml, 0,90 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C. Después de 1 h, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 5-50 %/agua que contenía TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal TFA.

Etapa 2: ((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-(isoxazol-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanona

Una mezcla de 2-(2-((3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-4-il)propan-2-amina (4,0 mg, 0,010 mmol), HATU (2,0 mg, 5,0 µmol), ácido 3-(isoxazol-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (**Int. O-2**, 1,0 mg, 5,0 µmol), DMF (1,0 ml) y DIPEA (0,090 ml, 0,031 mmol) se agitó a 25 °C. Después de 30 min, la mezcla se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN/agua con modificador de TFA al 0,05 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal TFA. MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 560,3, observado 560.4. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d^6) δ 8,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,39 (s, 3H), 7,08 (s, 1H), 6,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,39 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 4,02 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,98-3,93 (m, 4H), 3,91 (dd, J = 10,7, 4,2 Hz, 0,6H), 3,82-3,76 (m, 2H), 3,62 (dd, J = 12,5, 4,3 Hz, 0,4H), 2,88 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,42-1,30 (m, 2H).

EJEMPLO 65

((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona



A una solución de 2-(2-((3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)piridin-4-il)propan-2-amina (**Int. U**, 32 mg, 0,093 mmol) y ácido 1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (**Int. N**, 18 mg, 0,093 mmol) en DMSO (930 µl) y *N*-metilmorfolina (31 µl, 0,28 mmol) se le añadió HATU (35 mg, 0,093 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN/agua con modificador de TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto se filtraron a través de un lecho de SPE, se lavaron abundantemente con MeOH (3 x 2 ml) y se eluyeron con NH_3 (2 N en MeOH 3 x 2 ml). El material se disolvió en MeCN/agua y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título. MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 519,3, observado 520.4. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,18 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,97 – 3,88 (m, 2H), 3,75 (s, 1H), 3,69 (dd, J = 12,4, 4,9 Hz, 1H), 3,55 – 3,50 (m, 4H), 1,96 (s, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,40 – 1,31 (m, 4H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 66A

***ent*-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 1)**

y

EJEMPLO 66B

***ent*-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 2)**

y

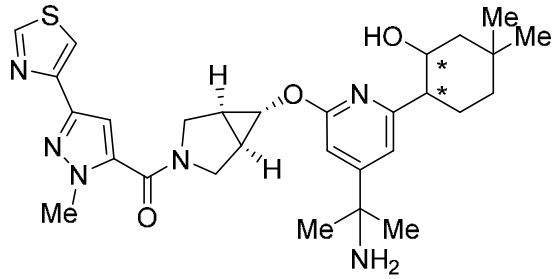
EJEMPLO 66C

***ent*-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 3)**

y

EJEMPLO 66D

***ent*-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 4)**



Etapa 1: (2-(2-cloro-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(3-metil-1-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo

A una solución de ácido 3-metil-1-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (**Int.R**, 80 mg, 0,38 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron DIPEA (0,20 ml, 1,2 mmol) y HATU (220 mg, 0,57 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C. Después de 15 min, a la mezcla se le añadió (2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-cloropiridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (**Int. G-01**, 150 mg, 0,38 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. (EtOAc al 60 %/EP) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: (2-(2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(3-metil-1-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo

A una mezcla de (2-(2-cloro-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(3-metil-1-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (250 mg, 0,42 mmol) y 2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (120 mg, 0,51 mmol) en agua (0,3 ml) y 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (280 mg, 0,84 mmol). La mezcla se puso en una atmósfera de N_2, se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (61,7 mg, 0,084 mmol) y se calentó a 90 °C. Después de 5 h la reacción se enfrió, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. (EtOAc al 60 %/EP) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: *dia*-(2-(2-(2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)-6-(((1R,5S,6s)-3-(3-metil-1-(tiazol-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (diastereómeros 1 y 2)

Una mezcla de (2-(2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(3-metil-1-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (180 mg, 0,27 mmol), perclorato de 9-mesitil-10-metilacridinio (3,3 mg, 8,1 μmol) y 1,2-difenildisulfano (12 mg, 0,054 mmol) se disolvió en MeCN (5 ml) y agua (0,5 ml). La reacción se puso en una atmósfera de N_2 y se irradió con LED azul (12 W) a 25 °C. Después de 12 h, la reacción se interrumpió con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. (EtOAc al 60 %/EP) para proporcionar los compuestos del título, diastereómero 1 y diastereómero 2.

Etapa 4-1: *ent*-(2-(2-(2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(3-metil-1-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (enantiómeros 1A y 2A)

Una mezcla de enantiómeros, *dia*-(2-(2-(2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(3-metil-1-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (diastereómero 1) (40 mg, 0,058 mmol) se sometió a SFC quiral (DAICEL CHIRALPAK AD, 40 °C, IPA al 40 % (con modificador de $NH_3 \cdot H_2O$ al 0,1 %)/CO_2) para dar los compuestos del título, enantiómero 1A (enantiómero de elución más rápida) y enantiómero 2A (enantiómero de elución más lenta).

Etapa 4-2: *ent*-(2-(2-(2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(3-metil-1-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (enantiómeros 3A y 4A)

Una mezcla de enantiómeros, *dia*-(2-(2-(2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)-6-(((1R,5S,6s)-3-(3-metil-1-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (diastereómero 2) (50 mg, 0,073 mmol) se separó por SFC y se sometió a SFC quiral (DAICEL CHIRALPAK OD-H, 40 °C, EtOH al 50 % (con modificador de $NH_3 \cdot H_2O$ al 0,1 %)/CO_2) para dar los compuestos del título, enantiómero 3A (enantiómero de elución más rápida) y enantiómero 4A (enantiómero de elución más lenta).

Etapa 5-1: *ent*-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-metil-1-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)metanona (enantiómero 1)

Una mezcla de *ent*-(2-(2-(2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(3-metil-1-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (enantiómero 1A) (10 mg, 0,015 mmol) en HCl (12 M) (2 ml) se agitó a 80 °C. Después de 10 min, la mezcla se enfrió, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 24 – 44 %/agua con modificador de HCl al 0,04 %). Las fracciones apropiadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal HCl. MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 551,5, observado 551.2. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,04 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,14 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,74 (s, 1H), 2,96-2,93 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,31-2,13 (m, 3H), 1,77 (s, 6H), 1,69-1,57 (m, 2H), 1,49 (dd, *J* = 14,0, 3,2 Hz, 1H), 1,38-1,31 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

Etapa 5-2: *ent*-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-metil-1-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)metanona (enantiómero 2)

Una mezcla de *ent*-(2-(2-(2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(3-metil-1-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (enantiómero 2A) (10 mg, 0,015 mmol) en HCl (12 M) (2 ml) se agitó a 80 °C. Después de 10 min, la mezcla se enfrió, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 24 – 44 %/agua con modificador de HCl al 0,04 %). Las fracciones apropiadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal HCl. MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 551,5, observado 551.2. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,02 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,15-1,12 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,72 (s, 1H), 2,96-2,89 (m, 1H), 2,45-2,42 (m, 3H), 2,30-2,12 (m, 3H), 1,74 (s, 6H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,47 (dd, *J* = 14,0, 3,2 Hz, 1H), 1,36-1,28 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).

Etapa 5-3: *ent*-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-metil-1-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)metanona (enantiómero 3)

Una mezcla de *ent*-(2-(2-(2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(3-metil-1-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (enantiómero 3A) (20 mg, 0,029 mmol) en HCl (12 M) (2 ml) se agitó a 80 °C. Después de 10 min, la mezcla se enfrió, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 24 – 44 %/agua con modificador de HCl al 0,04 %). Las fracciones apropiadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal HCl. MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 551,5, observado 551.2. ^{1}H RMN (400 MHz,

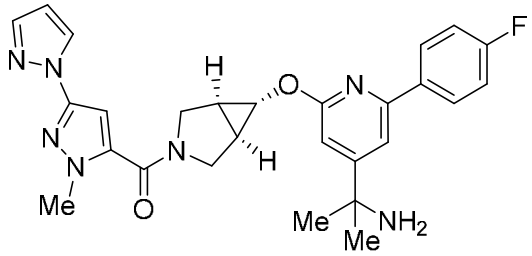
CD_3OD) δ 9,03 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,27-4,24 (m, 1H), 4,17-4,01 (m, 4H), 3,73 (s, 1H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,23 (s, 2H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,80-1,73 (m, 8H), 1,49-1,41 (m, 1H), 1,34-1,27 (m, 2H), 0,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 6H).

Etapa 5-4: *ent*-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-metil-1-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)metanona (enantiómero 4)

Una mezcla de *ent*-(2-(2-(2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(3-metil-1-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (enantiómero 4A) (25 mg, 0,037 mmol) en HCl (12 M) (2 ml) se agitó a 80 °C. Después de 10 min, la mezcla se enfrió, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 24 – 44 %/agua con modificador de HCl al 0,04 %). Las fracciones apropiadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal HCl. MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 551,5, observado 551.2. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,03 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,06-4,02 (m, 2H), 3,73 (s, 1H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,25 (s, 2H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 8H), 1,51-1,42 (m, 1H), 1,35-1,28 (m, 2H), 0,97 (s, 6H).

EJEMPLO 67

((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1'-metil-1'*H*-[1,3'-bipirazol]-5'-il)metanona



Etapa 1: (2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1'-metil-1'*H*-[1,3'-bipirazol]-5'-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo

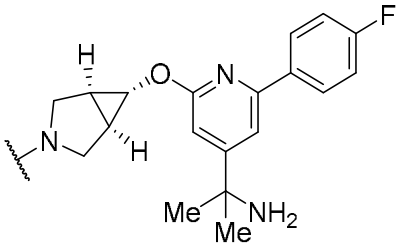
A una solución de ácido 1'-metil-1'*H*-[1,3'-bipirazol]-5'-carboxílico (**Int. V**, 30 mg, 0,16 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron DIPEA (0,10 ml, 0,47 mmol) y HATU (120 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 min y se añadió (2-(2-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)-6-(4-fluorofenil)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo (**Int. H-02**, 72 mg, 0,156 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. (EtOAc al 30 %/EP) para proporcionar el compuesto del título.

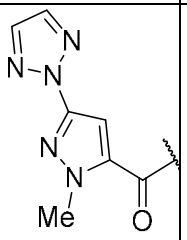
Etapa 2: ((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1'-metil-1'*H*-[1,3'-bipirazol]-5'-il)metanona

Una solución de **(2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1'-metil-1'*H*-[1,3'-bipirazol]-5'-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propan-2-il)carbamato de bencilo** (75 mg, 0,118 mmol) en HCl (12 M) (1 ml) se agitó a 80 °C. Después de 10 min, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 25 – 55 %/agua con modificador de TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal TFA. MS *m/z* $(M+H)^+$: calculado 502,2, observado 502.2. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,17-8,11 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 6,85-6,81 (m, 2H), 6,54-6,50 (m, 1H), 4,23 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,09-4,04 (m, 2H), 3,98 (s, 4H), 3,76 (dd, *J* = 12,4, 3,2 Hz, 1H), 2,09 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 1,76 (s, 6H).

Utilizando los procedimientos descritos en el **EJEMPLO 67**, el siguiente compuesto (**EJEMPLO 68)** se preparó utilizando los reactivos apropiados en lugar de ácido 1'-

metil-1'*H*-[1,3'-bipirazol]-5'-carboxílico.



Ej. N.º	Estructura	Nombre	Calc. $[M+H]^+$	Observado $[M+H]^+$
68		((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona	502,6	502,5

DESCRIPCIONES DE ENSAYOS

Correcciones de muestras:

Como controles Mín_E y Máx_E del ensayo de replicación de virus se utilizaron pocillos con DMSO (concentración final del 0,4 %) o un compuesto a una concentración a la que se inhibía completamente la replicación del virus con un compuesto de control, respectivamente. Para configurar el ensayo, se descongelaron viales de ARF en un baño de agua a 37 °C y un compuesto de control se resuspendió en medio de ensayo DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco) que contenía un 2 % de FBS, 100 U/ml de penicilina-estreptomicina.

Generación y propagación de virus RSV-A2-GFP recombinante:

La secuencia de GFP se obtuvo del vector pJTI™ R4 Dest CMV N-EmGFP pA (Invitrogen) y se clonó en la secuencia intergénica entre los genes P y M de RSV-A2 de tipo silvestre usando técnicas de recombinación estándar. El RSV-A2-GFP recombinante se propagó en células Hep2 (células humanas que contienen cromosomas del marcador HeLa y se obtuvieron mediante contaminación con HeLa, ATCC CCL-23) con una multiplicidad de infección (MOI) de 0,1. Los virus se recolectaron 3 días después de la infección recogiendo todo el material de cultivo y después liofilizando la mezcla durante 5 minutos. Se generaron soluciones de trabajo del virus descongelando los cultivos de virus congelados en un baño de agua a 37 °C, que se centrifugaron a 218 g durante 15 min a 4 °C. Se añadió 1/10 de SPG 10x (Biological Industries 06-3061-01-5A) y después se mezcló. El sobrenadante se dividió en alícuotas, se congelaron en nitrógeno

líquido y después se transfirieron a un congelador a -80 °C para su conservación. El título de virus se determinó mediante ensayo en placa automático en células HEp-2 siguiendo métodos descritos anteriormente (Wen Z. *et al*.; 2019).

Generación de congelados listos para el uso (ARF) de Calu-1:

Se adquirieron células Calu-1 de la ATCC (n.º de Cat. HTB-54) y se multiplicaron en medio de crecimiento (DMEM que contenía un 10 % de FBS y 100 U/ml de penicilina-estreptomicina). Para preparar el ARF, se eliminó y se desechó el medio de cultivo y la capa de células se aclaró brevemente con PBS para eliminar el suero. Se añadieron 2,5 ml de solución TrypLE Express y las células se incubaron hasta que se desprendieron, a lo que se añadió medio de cultivo y las células se resuspendieron mediante pipeteo suave. Se determinó la concentración y viabilidad de las células mediante ViCell. Las células se centrifugaron a TA, a 300 g durante 5 minutos para sedimentar las células. El sobrenadante se aspiró suavemente y el sedimento se agitó levemente para soltar las células. Las células se resuspendieron en un volumen apropiado de medio de congelación (DMEM que contenía un 10 % de DMSO, 10 % de FBS, y 100 U/ml de penicilina-estreptomicina) para conseguir una concentración de 5 x 10^6 células/ml. Se transfirieron alícuotas de 1 ml de la suspensión celular viales de congelación. Los viales se pusieron en un recipiente en posición vertical en un congelador a -80 °C durante una noche antes de transferir los viales a nitrógeno líquido para su conservación

Ensayo de replicación de virus RSV-A2-GFP:

Se utilizaron células Calu-1 (ATCC HTB-54) de los congelados listos para el uso (ARF, generación descrita por separado). Se prepararon placas de compuesto dispensando compuestos disueltos en DMSO en los pocillos de una placa Corning® 3985 de 384 pocillos con un dispensador acústico ECHO y los compuestos se ensayaron en diluciones triples seriadas de 10 puntos. Como control Mín_E y Máx_E del ensayo de replicación de virus se utilizaron pocillos con DMSO (concentración final del 0,4 %) o un compuesto a una concentración a la que se inhibía completamente la replicación del virus con un compuesto de control, respectivamente. Para configurar el ensayo, Se descongelaron viales de ARF en un baño de agua a 37 ºC y después se resuspendieron en medio de ensayo (DMEM que contenía un 2 % de FBS y 100 U/ml de penicilina-estreptomicina). Las células se contaron utilizando parámetros predeterminados en ViCell y se diluyeron a 20.000 células/ml en medio de ensayo. Se añadió virus RSV-A2-GFP a las células a 24.000 pfu/ml (MOI = 1,2) y se mezclaron mediante inversión suave. Se dispensaron 10 µl/pocillo de DMSO al 100 % como pocillos de controles Máx_E de ensayo CellTiter-Glo

(CTG). Las células se dispensaron en las placas de compuesto a 50 µl/pocillo usando Bravo con puntas filtradas de 50 µl. Las placas se cubrieron con tapas MicroClime, se cargaron con 7,5 ml de medio de ensayo para minimizar la evaporación y se incubaron a 37 °C y con un 5 % de CO_2 durante 96 h. Después de la incubación, se contaron las células visibles que expresaban GFP usando un sistema de formación de imágenes Acumen con los ajustes apropiados. Se realizó un ensayo CTG en los mismos pocillos añadiendo 10 µl/pocillo de reactivo CellTiter-Glo reconstituido (Promega G7573) y las placas se leyeron en un PerkinElmer Envision de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los datos de partida se cargaron y se analizaron en ActivityBase. Los valores de CI_{50} antiviral y CC_{50} de citotoxicidad se determinaron usando un ajuste logístico de 4 parámetros basado en el algoritmo de Levenberg-Marquardt. Modelo: 205 - 4 Parameter Logistic.

Generación y propagación de virus hMPV-GFP:

Se generó GFP que expresaba rgHMPV#3 p3 en el laboratorio del Dr. Buchholz (Biacchesi S. *et al., J Virol.* junio de 2007; 81(11): 6057–6067) y se propagó en células VERO (ATCC, n.º de Cat. CCL-81) con una multiplicidad de infección (MOI) de 0,1. Los virus se recolectaron 4 días después de la infección recogiendo el material de cultivo y se sometió a dos ciclos de congelación-descongelación en nitrógeno líquido. Se generaron soluciones de trabajo del virus descongelando muestras congeladas en un baño de agua a 37 °C, que se centrifugaron a 218 g durante 15 min a 4 °C. Se añadió 1/10 de SPG 10x (Biological Industries 06-3061-01-5A) y después se mezcló. El sobrenadante se dividió en alícuotas, se congelaron en nitrógeno líquido y después se transfirieron a un congelador a -80 °C para su conservación. El título de virus se determinó realizando un ensayo de titulación en placas de 96 pocillos y el título aproximado de virus se calculó usando datos de acontecimiento/pocillo de GFP.

Ensayo de replicación de virus hMPV-GFP:

Se prepararon placas de compuesto dispensando compuestos disueltos en DMSO en pocillos de una microplaca de formación de imágenes ópticas, de fondo transparente, plana, de poliestireno, Corning 3985 de 384 pocillos (202,5 nl/pocillo) usando un dispensador acústico ECHO. Cada compuesto se ensayó en una dilución triple seriada de 10 puntos (concentraciones finales típicas: 40.300 nM – 2 nM). Como control Mín_E y Máx_E del ensayo de replicación de virus se utilizaron pocillos con DMSO (concentración final del 0,4 %) o un compuesto a una concentración a la que se inhibía completamente la replicación del virus con respecto a un compuesto de control, respectivamente. Se mantuvo un cultivo continuo de células VERO en

medio de cultivo completo (OptiMEM suplementado con GlutaMAX™ 2 mM y 100 U/ml de penicilina-estreptomicina). Para configurar el ensayo, se tripsinizaron células VERO con Tripsina-EDTA al 0,25 % hasta que las células se desprendieron, y después las células se resuspendieron con 1 ml de FBS. Las células se centrifugaron a 300 g durante 5 minutos y las células se lavaron dos veces con medio de cultivo y se contaron usando parámetros predeterminados en ViCell. Después, las células se diluyeron a 100.000 células/ml (5.000 células/50 µl) en medio de cultivo completo + TrypLE Select (80 µl/ml). Se añadió virus hMPV-GFP a las células a 125.000 pfu/ml (MOI = 1,25) y se mezclaron mediante inversión suave. Se dispensaron 10 µl/pocillo de DMSO al 100 % a pocillos de controles Máx_E de ensayo CellTiter-Glo (CTG). Las células se dispensaron en las placas de compuesto a 50 µl/pocillo usando Bravo y puntas filtradas de 50 µl. Las placas se cubrieron con tapas MicroClime y se añadieron 7,5 ml de medio de ensayo para minimizar la evaporación. Las placas se agitaron ligeramente durante 10 minutos a temperatura ambiente y después se incubaron a 37 °C y con un 5 % de CO_2 durante 48 h. Después de la incubación, se contaron las células visibles que expresaban GFP usando un sistema de formación de imágenes Acumen con los ajustes apropiados. Se realizó un ensayo CTG en los mismos pocillos añadiendo 10 µl/pocillo de reactivo CellTiter-Glo reconstituido (Promega G7573) y las placas se leyeron en un PerkinElmer Envision de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los datos de partida se cargaron y se analizaron en ActivityBase. Los valores de CI_{50} antiviral y CC_{50} de citotoxicidad se determinaron usando un ajuste logístico de 4 parámetros basado en el algoritmo de Levenberg-Marquardt. Modelo: 205 - 4 Parameter Logistic.

Referencias: Wen Z, Citron M, Bett AJ, Espeseth AS, Vora KA, Zhang L, DiStefano DJ. Development and application of a higher throughput RSV plaque assay by immunofluorescent imaging. *J Virol Methods.* enero de 2019; 263:88-95. doi: 10.1016/j.jviromet.2018.10.022. Epub 28 de octubre de 2018. PMID: 30381239.

Biacchesi S, Murphy BR, Collins PL, Buchholz UJ. Frequent frameshift and point mutations in the SH gene of human metapneumovirus passaged *in vitro*. *J Virol.* jun de 2007;81(11):6057-67. doi: 10.1128/JVI.00128-07. Epub 21 de marzo de 2007. PMID: 17376897; PMCID: MC1900297.

DATOS DEL ENSAYO

El CE_{50} de cada compuesto se muestra en la Tabla I y el CE_{50} varía como se indica a continuación: A ≤ 0,010 µM; B > 0,010 µM – ≤ 0,10 µM; C > 0,10 µM; ND = No determinado.

Tabla I: Resumen de actividades para RSV

EJ. N.º	CE_{50} de RSV	EJ. N.º	CE_{50} de RSV	EJ. N.º	CE50 de RSV	EJ. N.º	CE50 de RSV	EJ. N.º	CE50 de RSV
1	A	17	A	34	A	47	A	58A	A
2	B	18	A	35	A	48	A	58B	A
3	A	19	A	36	A	49A	A	59	A
4	A	20	A	37	A	49B	A	60	A
5	A	21	A	38	A	50A	A	61A	A
6	A	22	A	39	A	50B	A	61B	A
7	A	23	A	40	A	51A	A	62A	A
8	A	24	A	41	A	51B	A	62B	A
9	A	25	A	42	A	52	A	63	A
10	A	26	A	43A	A	53	A	64	A
11	A	27	B	43B	A	54	A	65	A
12	A	28	A	44A	A	55A	A	66A	A
13	A	29	A	44B	A	55B	A	66B	B
14	A	30	A	45A	A	56A	A	66C	B
15	A	31	A	45B	A	56B	A	66D	B
16A	A	32	A	46A	A	57A	A	67	A
16B	A	33	A	46B	A	57B	A	68	A

El CE_{50} de cada compuesto se muestra en la Tabla II y el CE_{50} varía como se indica a continuación: A ≤ 0,010 μM; B > 0,010 μM – ≤ 0,10 μM; C > 0,10 μM; ND = No determinado.

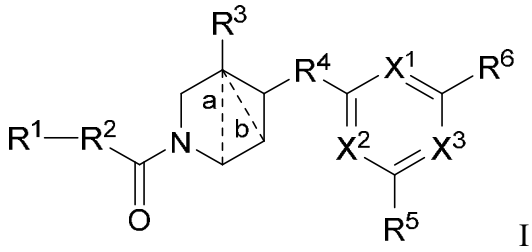
Tabla II: Resumen de actividades para hMPV

EJ. N.º	CE_{50} de RSV	EJ. N.º	CE_{50} de RSV	EJ. N.º	CE50 de RSV	EJ. N.º	CE50 de RSV	EJ. N.º	CE50 de RSV
1	C	17	B	34	B	47	C	58A	C
2	C	18	B	35	C	48	C	58B	C
3	B	19	B	36	C	49A	C	59	C
4	B	20	B	37	C	49B	C	60	C
5	B	21	C	38	C	50A	C	61A	C
6	C	22	B	39	C	50B	C	61B	C

EJ. N.º	CE_{50} de RSV	EJ. N.º	CE_{50} de RSV	EJ. N.º	CE50 de RSV	EJ. N.º	CE50 de RSV	EJ. N.º	CE50 de RSV
7	B	23	C	40	C	51A	C	62A	C
8	B	24	C	41	C	51B	C	62B	C
9	C	25	B	42	C	52	C	63	C
10	C	26	C	43A	B	53	C	64	C
11	C	27	C	43B	C	54	B	65	C
12	C	28	C	44A	B	55A	B	66A	C
13	B	29	C	44B	B	55B	C	66B	C
14	C	30	C	45A	C	56A	C	66C	C
15	C	31	B	45B	C	56B	C	66D	C
16A	B	32	C	46A	C	57A	C	67	C
16B	C	33	C	46B	C	57B	C	68	B

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I,



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R1 es un anillo heterociclilo aromático de 5 miembros que comprende:

(1) dos átomos de carbono y (ii) dos de N y uno de NH o (i) tres de N,

(2) tres átomos de carbono y (i) dos de N, (ii) N y NH, o (iii) N y uno de S u O, o

(3) cuatro átomos de carbono y uno de S u O,

en donde el anillo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 4 sustituyentes, según lo permita la valencia, seleccionados independientemente en cada caso entre halo y alquilo C_{1-6};

R2 es un anillo heterociclilo aromático de 5 miembros que comprende:

(1) tres átomos de carbono y (i) dos de N, (ii) N y NH, o (iii) N y uno de S u O, o

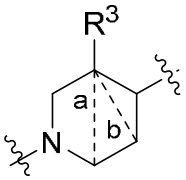
(2) dos átomos de carbono y (i) tres de N, (ii) dos de N y uno de NH o (iii) dos de N y uno de S u O,

en donde el anillo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, según lo permita la valencia, seleccionados independientemente en cada caso entre:

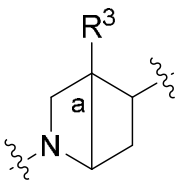
(a) halo, (b) $-NH_2$, (c) -cicloalquilo C_{3-6},

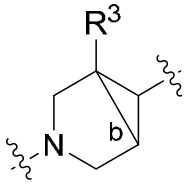
(d) -alquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo, -OH y $-NH_2$, y

(e) -Oalquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo, -OH y $-NH_2$;



representa un anillo bicíclico que es:

(i) 

o (ii) 

2-azabiciclo[2.2.0]hexano 3-azabiciclo[3.1.0]hexano;

R3 es -H, halo o -alquilo C_{1-6};

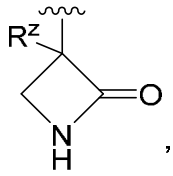
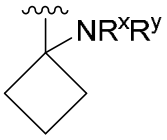
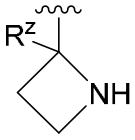
R^4 es -O- o -NH-;

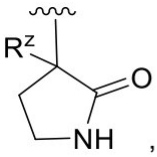
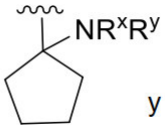
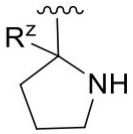
Uno de **X^1**, **X^2** y **X^3** es N y cada uno de los otros es CH**;**

R^5 se selecciona entre:

(1) -alquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo, -OH, $-NR^XR^Y$ y $-C(O)NR^XR^Y$,

(2) $-C(O)NR^XR^Y$,

(3)  ,  ,  , y

(4)  ,  y  ,

en donde R^X y R^Y se seleccionan independientemente entre -H, -alquilo C_{1-6} y R^Z es -alquilo C_{1-6}; y

R^6 se selecciona entre:

(1) fenilo, sin sustituir o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre:

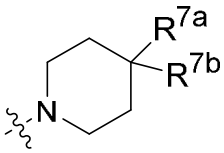
(a) halo, (b) -CN,

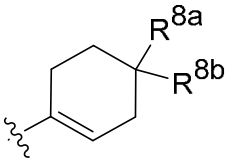
(c) -alquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo y -OH;

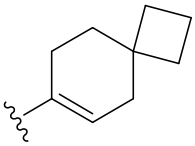
(d) -Oalquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo y -OH, y

(e) -cicloalquilo C_{3-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo, -OH, -alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6};

(2) piridinilo, sin sustituir o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre (i) halo, (ii) CN y (iii) -alquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 de F y/o Cl;

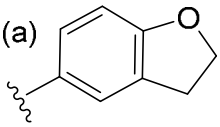
(3)  en donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona entre -H, -alquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 de F y/o Cl;

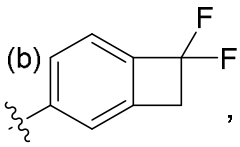
(4) 

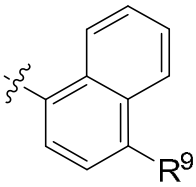
y 

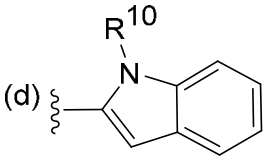
en donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona entre -H, -alquilo C_{1-3} y $-CF_3$;

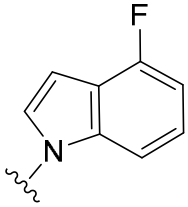
(5) Un sistema de anillo bicíclico seleccionado entre:

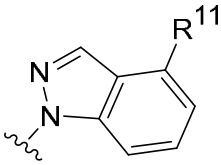
(a) 

, (b) 

, (c) 

(d) 

, (e) 

y (f) 

,

en donde R^9, R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente en cada caso entre -H, -alquilo C_{1-6}, $-CF_3$ y 1, 2 o 3 de halo;

(6) -cicloalquilo C_{3-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo, -OH, -alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6}; y

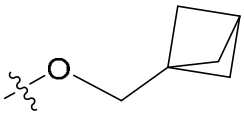
(7) pirazolilo, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre:

(a) 1 a 3 de halo, (b) CN,

(c) -alquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo, -OH y -Oalquilo C_{1-6};

(d) -Oalquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo, -OH y Oalquilo C_{1-6}, y

(e) -cicloalquilo C_{3-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo, -OH y -Oalquilo C_{1-6}; y

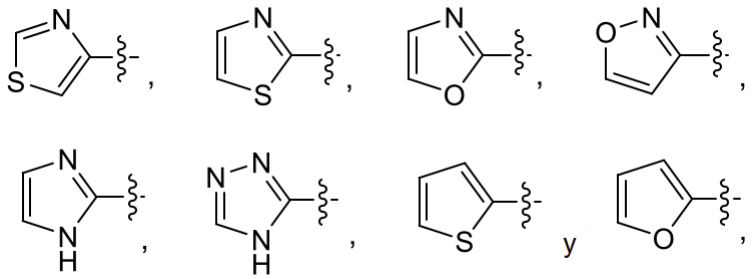
(8) 

.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal del farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde **R^1** es un anillo heterociclilo aromático de 5 miembros

seleccionado entre tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiofenilo y furanilo, en donde cada anillo está sin sustituir o sustituido con 1 a 4 sustituyentes, según lo permita la valencia, seleccionados independientemente en cada caso entre halo y alquilo C_{1-6}.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde **R1** se selecciona entre:

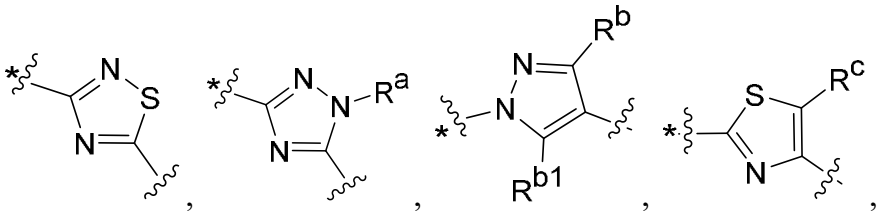


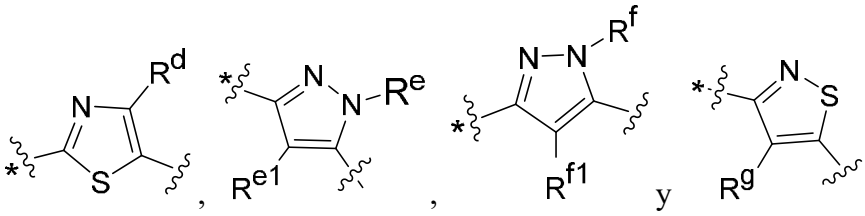
en donde el anillo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, según lo permita la valencia, seleccionados independientemente en cada caso entre halo y alquilo C_{1-6}.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde **R1** está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados en cada caso entre F, Cl y alquilo C_{1-3}.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde **R2** se selecciona entre tiadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, tiazolilo e isotiazolilo, en donde cada uno está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre (i) halo, (ii) $-NH_2$, (iii) alquilo C_{1-3} sin sustituir o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre halo, -OH y cicloalquilo C_{3-6}.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde **R2** se selecciona entre:



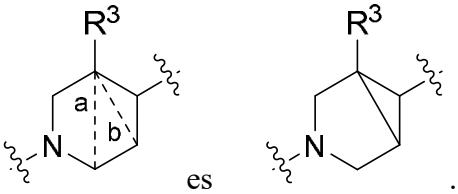


en donde * es el punto de unión a R^1,

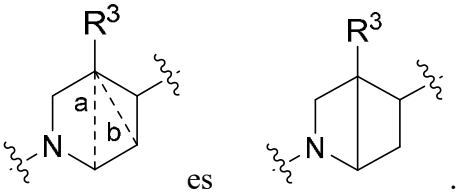
y cada uno de R^a, R^b, R^{b1}, R^c, R^d, R^e, R^{e1}, R^f, R^{f1} y R^g se selecciona independientemente entre:

(a) -H, (b) halo, (c) $-NH_2$, (d) -cicloalquilo C_{3-6}, (e) -alquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo, -OH y $-NH_2$, y (f) -Oalquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo, -OH y $-NH_2$.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde **R^3** se selecciona entre -H, halo o -alquilo C_{1-3}.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde **R^4** es -O-.

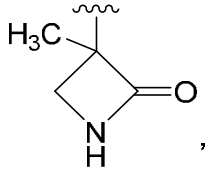
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde **R^4** es -NH-.

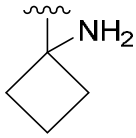
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X^1 es N y cada uno de X^2 y X^3 es CH; X^2 es N y cada uno de X1 y X3 es CH; o X3 es N y cada uno de X1 y X2 es CH.

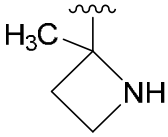
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde **R^5** se selecciona entre:

(a) -alquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo, -OH, $-NH_2$ y $-C(O)NH_2$,

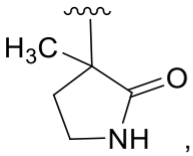
(b) $-C(O)NH_2$,

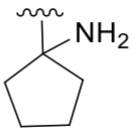
(c) 

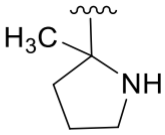
, 

, 

, y

(d) 

, 

y 

.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde **R^6** es

(1) fenilo, sin sustituir o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre:

(a) F y Cl, (b) -CN,

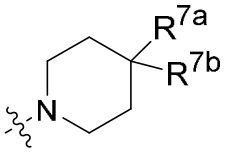
(c) -alquilo C_{1-3} sin sustituir o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre -F, -Cl y -OH,

(d) -Oalquilo C_{1-3} sin sustituir o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre -F, -Cl y -OH, y

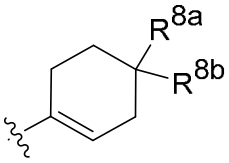
(e) -cicloalquilo C_{3-6}, sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre -F, -Cl, -OH y

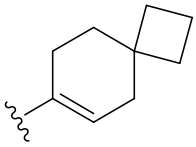
-alquilo C_{1-3} y -Oalquilo C_{1-3};

(2) piridinilo, sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre (i) F y Cl, (ii) CN y (iii) alquilo C_{1-3} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 de F y/o Cl;

(3) 

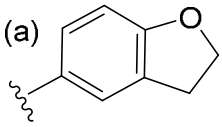
en donde cada uno de R^{7a} y R^{7b} se selecciona entre -H y -alquilo C_{1-3} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 de F y/o Cl;

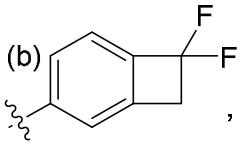
(4) 

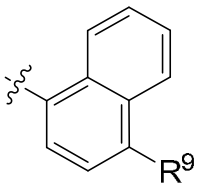
y 

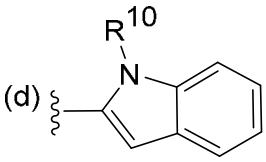
en donde cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona entre -H, -alquilo C_{1-3} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 de F y/o Cl;

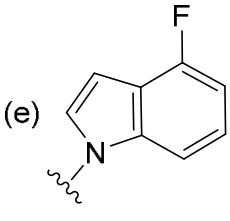
(5) Un sistema de anillo bicíclico seleccionado entre:

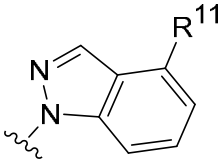
(a) 

, (b) 

, (c) 

(d) 

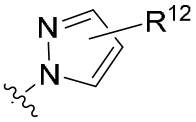
, (e) 

y (f) 

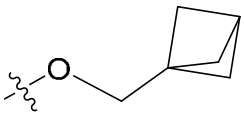
,

en donde R^9, R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente en cada caso entre -H, 1, 2 o 3 de halo y -alquilo C_{1-3} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 de F y/o Cl;

(6) -cicloalquilo C_{3-6} sin sustituir o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre halo, -OH, -alquilo C_{1-6} y -Oalquilo C_{1-6};

(7) 

, en donde R^{12} se selecciona entre (a) -H, (b) halo, (c) CN, (d) -alquilo C_{1-3} sin sustituir o sustituido con 1 a 6 de F y/o Cl y (e) -cicloalquilo C_{3-6}; y

(8)  .

15. El compuesto de la reivindicación 1 que es:

rel-((1*R*,4*R*,5*R*)-5-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.0]hexan-2-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 2)
rel-((1*R*,4*R*,5*R*)-5-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.0]hexan-2-il)(1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 2)
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-metil-2-(oxazol-2-il)tiazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-metil-2-(5-metiloxazol-2-il)tiazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(2-(isoxazol-3-il)-4-metiltiazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-metil-[2,2'-bitiazol]-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-metil-[2,4'-bitiazol]-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-ciclopropil-[2,4'-bitiazol]-5-il)metanona
(2-(1*H*-imidazol-2-il)-4-metiltiazol-5-il)((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-metil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)tiazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-etil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-metil-2-(tiofen-2-il)tiazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(2-(furan-2-il)-4-metiltiazol-5-il)metanona
((1R,5S,6s)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-(difluorometil)-[2,4'-bitiazol]-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-(difluorometil)-2-(oxazol-2-il)tiazol-5-il)metanona
ent-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-(1-hidroxietil)-[2,4'-bitiazol]-5-il)metanona (enantiómero 1)
ent-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-(1-hidroxietil)-[2,4'-bitiazol]-5-il)metanona (enantiómero 2)
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona

((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-etil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-(5-fluorotiazol-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-(isoxazol-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(5-metiloxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(2-metiltiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-fluoro-1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-fluoro-1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-(tiazol-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-metil-1-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-(tiazol-4-il)isotiazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-metil-2-(oxazol-2-il)tiazol-5-ilo)
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(2-(isoxazol-3-il)-4-metiltiazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-metil-[2,4'-bitiazol]-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-ciclopropil-[2,4'-bitiazol]-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(7,7-difluorobiciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(7,7-difluorobiciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-(isoxazol-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanona

((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(4-metil-2-(oxazol-2-il)tiazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilmetoxi)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona
rel-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 1)
rel-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 2)
rel-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 1)
rel-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 2)
rel-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-(isoxazol-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 1)
rel-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-(isoxazol-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 2)
rel-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 1)
rel-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 2)
2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)isonicotinamida
2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)-2-metilpropanamida
ent-2-amino-2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propanamida (enantiómero 1)

ent-2-amino-2-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)propanamida (enantiómero 2)
ent-3-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)-3-metilazetidin-2-ona (enantiómero 1)
ent-3-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)-3-metilazetidin-2-ona (enantiómero 2)
ent-3-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)-3-metilpirrolidin-2-ona (enantiómero 1)
ent-3-(2-(4-fluorofenil)-6-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)oxi)piridin-4-il)-3-metilpirrolidin-2-ona (enantiómero 2)
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(1-aminociclobutil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(1-aminociclopentil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona
ent-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(4-fluorofenil)-4-(2-metilazetidin-2-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 1)
ent-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(4-fluorofenil)-4-(2-metilazetidin-2-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 2)
ent-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 1)
ent-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 2)
ent-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-amino-1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 1)
ent-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-amino-1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 2)
ent-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-amino-1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 1)
ent-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-amino-1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 2)
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(2-aminopropan-2-il)-4-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona

((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((6-(2-aminopropan-2-il)-4-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona
ent-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(1-aminoetil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 1)
ent-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(1-aminoetil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 2)
ent-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(1-aminoetil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-(isoxazol-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 1)
ent-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(1-aminoetil)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-(isoxazol-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 2)
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1'-metil-1'*H*-[1,3'-bipirazol]-5'-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona
ent-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 1)
ent-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 2)
ent-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 3)
ent-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona (enantiómero 4)
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(oxazol-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(3-(isoxazol-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanona
((1*R*,5*S*,6*s*)-6-((4-(2-aminopropan-2-il)-6-(1-metilciclopentil)piridin-2-il)oxi)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)(1-metil-3-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanona

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un transportador farmacéuticamente aceptable.

17. Un método para la inhibición de la replicación del hRSV en un sujeto

humano que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un método para el tratamiento de una infección por hRSV en un sujeto humano que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Un método para la profilaxis de una infección por hRSV en un sujeto humano que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Un método para la inhibición de la replicación del hMPV en un sujeto humano que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

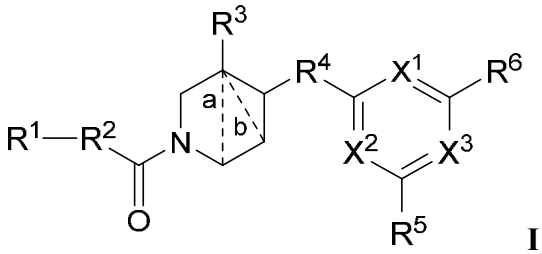
21. Un método para el tratamiento de una infección por hMPV en un sujeto humano que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Un método para la profilaxis de una infección por hMPV en un sujeto humano que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en terapia.

RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

La presente divulgación se refiere a compuestos de Fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y su uso para el tratamiento de hRSV y hMPV.