

IMIDAZO[1,2-A]PIRIMIDINAS SUSTITUIDAS CON TRIAZOL COMO INHIBIDORES DE CGAS

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a compuestos, composiciones que los contienen y a su uso en el tratamiento de diversos trastornos, en particular condiciones autoinmunitarias, autoinflamatorias o inmunomediadas, tal como lupus eritematoso sistémico (SLE), lupus eritematoso cutáneo (CLE), nefritis lúpica, síndrome de Sjogren, dermatomiositis, esclerodermia, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Parkinson (PD) y
10 enfermedad de Alzheimer (AD), lesión renal aguda, enfermedad renal crónica, enfermedad o lesión renal diabética, nefropatía APOL1, glomeruloesclerosis segmentaria focal, nefropatía membranosa, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar intersticial, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hipertrofia cardíaca / insuficiencia cardíaca, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD),
15 en particular lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso cutáneo y nefritis lúpica.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La GMP-AMP sintasa cíclica (cGAS) es un sensor de ADN citosólico que media en la producción de interferones de tipo I y citoquinas inflamatorias en respuesta al dsADN (Sun et al. Science, 33(6121) 786-791, 2013; Cai et al. Mol Cell, 54(2) 289-296, 2014). En ausencia
20 de ADN, cGAS existe en un estado autoinhibido. La unión al ADN induce un cambio conformacional en el sitio activo, que cataliza la síntesis de GMP-AMP cíclico (cGAMP) a partir de ATP y GTP (Zhang et al. Cell Rep, 6(3) 421-430, 2014; Gao et al. Cell, 153(5) 1094-1107, 2013; Civril et al. Nature, 498(7454) 332-337, 2013). La cGAMP generada funciona como un segundo mensajero que se une y activa el estimulador de los genes de interferón (STING).
25 STING activado recluta cinasa 1 de unión a Tank (TBK1), que fosforila STING y posteriormente el factor de transcripción IFN factor regulador 3 (IRF3). El IRF3 fosforilado se dimeriza y se transloca al núcleo, donde funciona junto con el factor nuclear kB (NF-kB), un factor de transcripción también activado por STING, para activar la expresión de IFN de tipo I y citoquinas inflamatorias (Ablasser y Chen, Science, 363(6431) eaat8657, 2019).

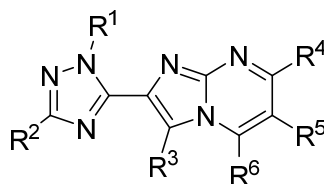
30 En tanto que la vía cGAS-STING ha evolucionado como un importante mecanismo de defensa para la detección de infección microbiana, la activación de cGAS por el ADN propio

se ha relacionado con una serie de enfermedades monogénicas (AGS, FCL, RVCL), así como enfermedades autoinmunitarias/inflamatorias multifactoriales.

El direccionamiento terapéutico de la vía cGAS-STING con inhibidores de cGAS de molécula pequeña podría ser beneficioso en una amplia gama de enfermedades autoinflamatorias, autoinmunitarias e inmunomediadas. Por lo tanto, existe una necesidad de compuestos químicos novedosos que sean capaces de inhibir la vía cGAS.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo,



(I)

en donde

R¹ es hidrógeno o una porción de profármaco;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, nitro, alquilo de C₁₋₃, halo(C₁₋₃)alquilo, halo(C₁₋₃)alcoxi, -S(O)R⁷, -SO₂R⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸ -CO₂R⁷, en donde alquilo C₁₋₃, halo(C₁₋₃)alquilo y halo(C₁₋₃)alcoxi están opcionalmente sustituidos por hidroxilo o -NR⁷R⁸;

R³ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃, -C(O)R⁸ o una porción de profármaco;

cada R⁴, R⁵ y R⁶ es independientemente -L-Y;

cada L se selecciona independientemente de un enlace, -(CR a R^b)_n-, -O-, (CR a R^b)_nO-, -O(R a R^b)_n- o -(CR a R^b)_nO(CR a R^b)_m-;

en donde cada n o m es independientemente 1, 2 o 3;

cada R^a y R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, halo y metilo;

5 cada Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₄, tioalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₄, halo(C₁₋₄)alquilo, halo(C₂₋₄)alquenilo, -NR⁹R¹⁰, -C(O)NR⁹R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(O)R¹⁰, -SO₂R¹⁰, -OSO₂R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹⁰, -N(R¹⁰)SO₂R¹⁰, -CF₂CH₂OR¹⁰, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y anillo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde los grupos cicloalquilo, fenilo, heteroarilo y heterocicloalquilo C₃₋₇ están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, -C(O)R¹⁰, oxo, alquilo C₁₋₄, halo(C₁₋₄)alquilo e hidroxialquilo C₁₋₄; o

15 R⁴ y R⁵ tomados junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el anillo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, oxo, -C(O)R¹⁰ y -SO₂R¹⁰;

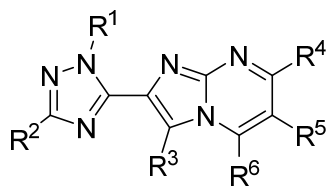
R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C₁₋₄;

R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo -C(O)C₁₋₄ y halo(C₁₋₄)alquilo; y

20 R¹⁰ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o

en donde R⁹ y R¹⁰ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con oxo.

25 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo,



(I)

en donde

R¹ es hidrógeno o una porción de profármaco;

5 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, nitro, alquilo de C₁₋₃, halo(C₁₋₃)alquilo, halo(C₁₋₃)alcoxi, -S(O)R⁷, -SO₂R⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, -CO₂R⁷, en donde alquilo C₁₋₃, halo(C₁₋₃)alquilo y halo(C₁₋₃)alcoxi están opcionalmente sustituidos por hidroxilo o -NR⁷R⁸;

10 R³ es imidazolilo o pirazolilo, donde R³ se sustituye opcionalmente con alquilo C₁₋₃, -C(O)R⁸ o una porción de profármaco;

cada R⁴, R⁵ y R⁶ es independientemente -L-Y;

cada L se selecciona independientemente de un enlace, -(CR^aR^b)_n-, -O-, -(CR^aR^b)_nO-, -O(R^aR^b)_n- o -(CR^aR^b)_nO(CR^aR^b)_m-;

en donde cada n o m es independientemente 1, 2 o 3;

15 cada R^a y R^b se selecciona independientemente de hidrógeno o metilo;

20 cada Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₄, tioalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₄, halo (C₁₋₄)alquilo, halo(C₂₋₄)alquenilo, -NR⁹R¹⁰, -C(O)NR⁹R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(O)R¹⁰, -SO₂R¹⁰, -OSO₂R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹⁰, -N(R¹⁰)SO₂R¹⁰, -CF₂CH₂OR¹⁰, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y anillo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde los grupos cicloalquilo, fenilo, heteroarilo y heterocicloalquilo C₃₋₇ están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, -C(O)R¹⁰, oxo, alquilo C₁₋₄, halo(C₁₋₄)alquilo e

25 hidroxialquilo C₁₋₄; o

5 R^4 y R^5 tomados junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el anillo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , oxo, $-C(O)R^{10}$ y $-SO_2R^{10}$;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_{1-3} ;

R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo $-C(O)C_{1-4}$ y halo(C_{1-4})alquilo; y

R^{10} se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; o

10 en donde R^9 y R^{10} tomados junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con oxo.

15 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento de una condición autoinmunitaria, autoinflamatoria o mediada por el sistema inmunitario en un ser humano en necesidad del mismo que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención como se divulga en la presente.

 En un quinto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención como se divulga en la presente, para su uso en terapia.

25 En un sexto aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención divulgado en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una condición autoinmunitaria, autoinflamatoria o mediada por el sistema inmunitario.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

Como se usa en la presente, el término halo se refiere a sustituyentes de cloro, fluoro, bromo o yodo.

Como se usa en la presente, el término ciano se refiere al grupo -CN.

Como se usa en la presente, el término nitro se refiere al grupo -NO₂.

5 Como se usa en la presente, el término hidroxilo se refiere al grupo -OH.

10 Como se usa en la presente, el término “profármaco” se refiere a compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar un compuesto original farmacológicamente activo. El término “porción de profármaco” se refiere a la porción química de un profármaco que se libera en condiciones fisiológicas para formar el compuesto original activo.

15 Como se usa en la presente, el término “alquilo” se refiere a un radical hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, el término “alquilo C₁₋₆” se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Grupos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo (n-propilo e isopropilo), butilo (n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo), pentilo y hexilo. El término “alquilo C₁₋₄” se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono.

20 Como se usa en la presente, el término “cicloalquilo” se refiere a un anillo hidrocarburo monocíclico, saturado, no aromático que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, “cicloalquilo C₃₋₇” se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene 3 a 7 átomos de carbono. Grupos de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

25 Como se usa en la presente, el término “alquileno” se refiere a un radical divalente derivado de un grupo hidrocarburo saturado, lineal o ramificado de, por ejemplo, 1 a 6 átomos de carbono (alquileno C₁₋₆). Los grupos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, -CH₂- (metileno), -CH₂CH₂- (etileno), -CH₂CH₂CH₂- (propileno) y -CH₂CH(CH₃)₂- (iso-butileno).

30 Como se usa en la presente, el término “alquenilo C₂₋₄” se refiere a un radical hidrocarburo lineal o ramificado que contiene el número especificado de átomos de carbono y al menos 1 enlace doble. Por ejemplo, “alquenilo C₂₋₄” tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Grupos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etenilo y propenilo.

30 Como se usa en la presente, el término “alcoxi” se refiere a un grupo -O-alquilo, es

decir, un grupo alquilo que está unido a través de un átomo de enlace de oxígeno, en donde “alquilo” se define anteriormente. Por ejemplo, el término “alcoxi C₁₋₄” se refiere a un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Grupos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, s-butoxi, isobutoxi y t-butoxi.

5 Como se usa en la presente, se pretende que el término “halo(C₁₋₄)alquilo” signifique un radical que tiene uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes, en uno o más átomos de carbono de una porción alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, que es un radical de carbono de cadena lineal o ramificada. Grupos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, -CF₃ (trifluorometilo), -CCl₃ (triclorometilo), 1,1-difluoroetilo,
10 2,2,2-trifluoroetilo y hexafluoroisopropilo. Se deduce que el término halo(C₁₋₂)alquilo se refiere a un radical que tiene uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes, en uno o más átomos de carbono de una porción alquilo que contiene de 1 a 2 átomos de carbono.

 Como se usa en la presente, el término “halo(C₁₋₄)alcoxi” se refiere a un radical de
15 hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene al menos 1 y hasta 4 átomos de carbono con uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes, unidos a uno o más átomos de carbono, cuyo radical está unido a través de un átomo de enlace de oxígeno. Grupos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, -OCHF₂ (difluorometoxi), -OCF₃ (trifluorometoxi) y -OCH(CF₃)₂ (hexafluoroisopropoxi).

20 Como se usa en la presente, el término “tioalquilo C₁₋₄” se refiere a un grupo -S-alquilo, es decir, un grupo alquilo que está unido a través de un átomo de enlace de azufre, en donde “alquilo” se define anteriormente. Por ejemplo, el término “tioalquilo C₁₋₄” se refiere a un grupo tioalquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Grupos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, tiometilo, tioetilo, tiopropilo, tio-isopropilo, y así sucesivamente.

25 Como se usa en la presente, se pretende que el término “hidroxialquilo C₁₋₆” signifique un radical que tiene uno o más grupos hidroxilo en uno o más átomos de carbono de una porción alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, que es un radical de carbono de cadena lineal o ramificada. Los grupos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo (-CH₂OH), 2-hidroxietilo (-CH₂CH₂OH) e hidroxioisopropilo.

30 Como se usa en la presente, se pretende que el término “cianoalquilo C₁₋₄” signifique un radical que tiene uno o más grupos ciano en uno o más átomos de carbono de una porción alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, que es un radical de carbono de cadena lineal

o ramificada.

Como se usa en la presente, el término “halo(C₂₋₄)alquenilo” se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene al menos 2 y hasta 4 átomos de carbono y al menos un enlace doble, con uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes, unidos a uno o más átomos de carbono. Grupos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, -CH=CHF, -CH=CF₂ y -CF=CF₂.

Como se usa en la presente, el término “heteroarilo de 5 o 6 miembros” se refiere a un grupo o porción que comprende un radical monocíclico monovalente aromático, que contiene 5 o 6 átomos de anillo, que incluye al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heteroarilo de 5 miembros seleccionados contienen un heteroátomo de anillo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente contienen 1, 2 o 3 átomos de anillo de nitrógeno adicionales. Los grupos heteroarilo de 6 miembros seleccionados contienen 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo de nitrógeno. Grupos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo y triazinilo.

Como se usa en la presente, el término “heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 miembros” se refiere a un grupo o porción que comprende un radical monocíclico monovalente aromático, que contiene 5 átomos de anillo, que contiene al menos un átomo de carbono, al menos un nitrógeno y opcionalmente al menos otro heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo.

Como se usa en la presente, el término “heteroarileno” se refiere a un grupo o porción que comprende un radical monocíclico o bicíclico divalente aromático, que contiene 5 a 10 átomos de anillo, que incluye al menos un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Por ejemplo, el término “heteroarileno” se refiere a un grupo o porción que comprende un radical monocíclico o bicíclico divalente aromático, que contiene 5 a 10 átomos de anillo, que incluye uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Como se usa en la presente, el término “heterocicloalquilo” se refiere a un radical no aromático, saturado, monocíclico o bicíclico que contiene el número especificado de átomos

e incluye al menos un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Por ejemplo, el término “heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros” se refiere a un grupo heterocicloalquilo que tiene 4 a 10 átomos.

5 Como se usa en la presente, el término “anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 8 miembros” se refiere a un anillo, que puede ser saturado o insaturado, que contiene 5 a 8 átomos de anillo.

Como se usa en la presente, el término “anillo bicíclico” se puede referir a un grupo bicíclico puenteado, fusionado o espiro.

10 Como se usa en la presente, el término “opcionalmente sustituido” indica que un grupo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes como se define en la presente. El término “sustituido” en referencia a un grupo indica que un átomo de hidrógeno unido a un átomo miembro dentro de un grupo se reemplaza por uno de los sustituyentes definidos. En el caso de que los grupos se puedan seleccionar de una cantidad de grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser los mismos o diferentes.

15 Como se usa en la presente, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto de la presente y exhiben efectos toxicológicos no deseados mínimos. Esta sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base o
20 ácido adecuado, respectivamente.

El término “tratamiento” se refiere a mejorar o estabilizar la condición especificada, reducir o eliminar los síntomas de la condición, ralentizar o eliminar la progresión de la condición, y prevenir o retrasar la recurrencia de la condición en un paciente o sujeto previamente afectado.

25 El término “prevención” se refiere a evitar la enfermedad indicada en un sujeto que no padece la enfermedad indicada.

El término “compuesto(s) de la invención” se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo.

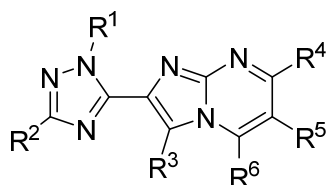
30 El término “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad de un

compuesto de la invención, que provocará la respuesta biológica deseada en un cuerpo humano. Puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad y el peso del sujeto que se va a tratar.

Una referencia a un compuesto de Fórmula (I) abarca una referencia a cualquiera de las Fórmulas (IA), (IAA), (IB), (IBB), (IC) y (ICC).

Declaración de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo,



(I)

en donde

R¹ es hidrógeno o una porción de profármaco;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, nitro, alquilo de C₁₋₃, halo(C₁₋₃)alquilo, halo(C₁₋₃)alcoxi, -S(O)R⁷, -SO₂R⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, -CO₂R⁷, en donde alquilo C₁₋₃, halo(C₁₋₃)alquilo y halo(C₁₋₃)alcoxi están opcionalmente sustituidos por hidroxilo o -NR⁷R⁸;

R³ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃, -C(O)R⁸ o una porción de profármaco;

cada R⁴, R⁵ y R⁶ es independientemente -L-Y;

cada L se selecciona independientemente de un enlace, -(CR a R^b)_n-, -O-, (CR a R^b)_nO-, -O(R a R^b)_n- o -(CR a R^b)_nO(CR a R^b)_m-;

en donde cada n o m es independientemente 1, 2 o 3;

cada R^a y R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, halo y metilo;

5 cada Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₄, tioalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₄, halo(C₁₋₄)alquilo, halo(C₂₋₄)alquenilo, -NR⁹R¹⁰, -C(O)NR⁹R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(O)R¹⁰, -SO₂R¹⁰, -OSO₂R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹⁰, -N(R¹⁰)SO₂R¹⁰, -CF₂CH₂OR¹⁰, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y anillo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde los grupos cicloalquilo, fenilo, heteroarilo y heterocicloalquilo C₃₋₇ están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, -C(O)R¹⁰, oxo, alquilo C₁₋₄, halo(C₁₋₄)alquilo e hidroxialquilo C₁₋₄; o

15 R⁴ y R⁵ tomados junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el anillo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, oxo, -C(O)R¹⁰ y -SO₂R¹⁰;

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C₁₋₄;

R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo -C(O)C₁₋₄ y halo(C₁₋₄)alquilo; y

R¹⁰ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o

20 en donde R⁹ y R¹⁰ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con oxo.

25 En una modalidad, R³ es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃, -C(O)R⁸ o una porción de profármaco.

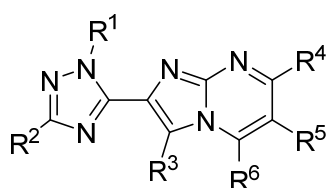
En una modalidad, R³ es un heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃, -C(O)R⁸ o una porción de profármaco.

30 En una modalidad, R³ es un heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 miembros que contiene opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente con alquilo C₁₋₃, -C(O)R⁸ o una porción de

profármaco.

En una modalidad, R^3 es imidazolilo o pirazolilo, donde R^3 se sustituye opcionalmente con alquilo C_{1-3} , $-C(O)R^8$ o una porción de profármaco.

- 5 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo,



(I)

en donde

- 10 R^1 es hidrógeno o una porción de profármaco;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, nitro, alquilo de C_{1-3} , halo(C_{1-3})alquilo, halo(C_{1-3})alcoxi, $-S(O)R^7$, $-SO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^8$, $-CO_2R^7$, en donde alquilo C_{1-3} , halo(C_{1-3})alquilo y halo(C_{1-3})alcoxi están opcionalmente sustituidos por hidroxilo o $-NR^7R^8$;

- 15 R^3 es imidazolilo o pirazolilo, donde R^3 se sustituye opcionalmente con alquilo C_{1-3} , $-C(O)R^8$ o una porción de profármaco;

cada R^4 , R^5 y R^6 es independientemente $-L-Y$;

cada L se selecciona independientemente de un enlace, $-(CR^aR^b)_n-$, $-O-$, $-(CR^aR^b)_nO-$, $-O(R^aR^b)_n-$ o $-(CR^aR^b)_nO(CR^aR^b)_m-$;

- 20 en donde cada n o m es independientemente 1, 2 o 3;

cada R^a y R^b se selecciona independientemente de hidrógeno o metilo;

cada Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alquenilo C_{2-4} , tioalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-4} , halo (C_{1-4})alquilo, halo(C_{2-4})alquenilo, $-NR^9R^{10}$, -

C(O)NR⁹R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(O)R¹⁰, -SO₂R¹⁰, -OSO₂R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹⁰, -N(R¹⁰)SO₂R¹⁰, -CF₂CH₂OR¹⁰, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y anillo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde los grupos cicloalquilo, fenilo, heteroarilo y heterocicloalquilo C₃₋₇ están
5 opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, -C(O)R¹⁰, oxo, alquilo C₁₋₄, halo(C₁₋₄)alquilo e hidroxialquilo C₁₋₄; o

R⁴ y R⁵ tomados junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o dos
10 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el anillo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, oxo, -C(O)R¹⁰ y -SO₂R¹⁰;

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C₁₋₃;

R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo -C(O)C₁₋₄ y halo(C₁₋₄)alquilo; y
15

R¹⁰ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o

en donde R⁹ y R¹⁰ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el heterocicloalquilo se sustituye
20 opcionalmente con oxo.

En una modalidad, solo uno de R¹ y R³ comprende una porción de profármaco. En una modalidad, una porción de profármaco está en R¹ y no en R³. En otra modalidad, una porción de profármaco está en R³ y no en R¹. En una modalidad, R¹ es una porción de profármaco y R³ es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃ o -C(O)R⁸. En
25 una modalidad, R¹ es una porción de profármaco y R³ es un heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃ o -C(O)R⁸. En una modalidad, R¹ es una porción de profármaco y R³ es imidazolilo o pirazolilo, donde R³ se sustituye opcionalmente con alquilo C₁₋₃ o -C(O)R⁸.

En una modalidad, cada R^a y R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro y metilo.
30

En una modalidad, cada R^a y R^b se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo.

En una modalidad, R¹ es una porción de profármaco.

5 En una modalidad, la porción de profármaco es un éster de fosfato, éster o un profármaco de tipo aminoácido.

En una modalidad, la porción de profármaco es un éster de fosfato.

En una modalidad, R¹ es un profármaco de éster de fosfato.

En una modalidad, cada porción de profármaco se selecciona independientemente del grupo que consiste en -CH(R^c)O-P(O)(OR^d)(OR^e), -CH(R^c)O-C(O)-C₁₋₆alquileo -O-P
10 (O)(OR^d)(OR^e), -CH(R^c)O-C(O)-alquileoC₁₋₆-P(O)(OR^d)(OR^e), -CH(R^c)O-C(O)-C₁₋₆alquileo-CO₂H, -CH(R^c)O-C(O)R^d, -CH(R^c)O-C(O)O-C₁₋₆alquileo-CO₂H, -CH(R^c)O-C(O)-C₁₋₆alquileo-NR^dR^e, -CH(R^c)O-C(O)O-C₁₋₆alquileo-NR^dR^e, -C(O)R^d, -CH(R^c)O-C(O)-C₁₋₆alquileo-heterocicloalquilo, -CH(R^c)O-C(O)-C₁₋₆alquileo-heterocicloalquilo y -CR^dR^e-O-C(O)-NR^d-heteroarileno-CH₂O-C(O)-CH₂-NR^dR^e; en donde R^c se selecciona
15 independientemente de hidrógeno y metilo; R^d y R^e son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆; cada heterocicloalquilo tiene de 4 a 6 miembros y contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; y cada heteroarileno tiene 5 o 6 miembros y contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S.

20 En una modalidad, R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, halo y alquilo C₁₋₃.

En una modalidad, R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro y metilo.

En una modalidad, R^c se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo.

En una modalidad, R^c es hidrógeno.

25 En una modalidad, cada porción de profármaco se selecciona independientemente del grupo que consiste en -CH₂O-P(O)(OR^d)(OR^e), -CH₂O-C(O)-C₁₋₆alquileo-O-P(O)(OR^d)(OR^e), -CH₂O-C(O)-C₁₋₆alquileo-P(O)(OR^d)(OR^e), -CH₂O-C(O)-C₁₋₆alquileo-CO₂H, -CH₂O-C(O)R^d, -CH₂O-C(O)O-C₁₋₆alquileo-CO₂H, -CH₂O-C(O)-C₁₋₆alquileo-NR^dR^e, -CH₂O-C(O)O-C₁₋₆alquileo-NR^dR^e, -C(O)R^d, -CH₂O-C(O)-C₁₋₆alquileo-heterocicloalquilo, -

CH₂O-C(O)-C₁₋₆alquilenoheterocicloalquilo y -CR^dR^e-O-(C(O)-NR^d -heteroarileno-CH₂O-C(O)-CH₂-NR^dR^e; en donde R^d y R^e son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆; cada heterocicloalquilo tiene de 4 a 6 miembros y contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; y cada heteroarileno tiene 5 o 6 miembros y
5 contiene una o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S.

En una modalidad, cada porción de profármaco se selecciona independientemente del grupo que consiste en -CH₂O-P(O)(OR^d)(OR^e), -CH₂O-C(O)-C₁₋₆ alquilenoo-P(O)(OR^d)(OR^e), -CH₂O-C(O)-C₁₋₆ alquilenoo-P(O)(OR^d)(OR^e), -CH₂O-C(O)-C₁₋₆ alquilenoo-CO₂H, -CH₂O-C(O)R^d, -CH₂O-C(O)O-C₁₋₆ alquilenoo-CO₂H, -CH₂O-C(O)-C₁₋₆ alquilenoo-NR^dR^e, -
10 CH₂O-C(O)O-C₁₋₆ alquilenoo-NR^dR^e y -C(O)R^d.

En una modalidad, cada porción de profármaco se selecciona independientemente del grupo que consiste en -CH₂O-P(O)(OR^d)(OR^e), -CH₂O-C(O)-C₁₋₆ alquilenoo-P(O)(OR^d)(OR^e), -CH₂O-C(O)-C₁₋₆ alquilenoo-P(O)(OR^d)(OR^e), -CH₂O-C(O)-C₁₋₆ alquilenoo-CO₂H, -CH₂O-C(O)O-C₁₋₆ alquilenoo-CO₂H, -CH₂O-C(O)-C₁₋₆ alquilenoo-NR^dR^e y -CH₂O-C(O)O-C₁₋₆ alquilenoo-NR^dR^e.
15

En una modalidad, cada porción de profármaco se selecciona independientemente del grupo que consiste en -CH₂O-P(O)(OR^d)(OR^e), -CH₂O-C(O)-C₁₋₃ alquilenoo-P(O)(OR^d)(OR^e), -CH₂O-C(O)-C₁₋₃ alquilenoo-P(O)(OR^d)(OR^e), -CH₂O-C(O)-C₁₋₃ alquilenoo-CO₂H, -CH₂O-C(O)R^d, -CH₂O-C(O)O-C₁₋₃ alquilenoo-CO₂H, -CH₂O-C(O)-C₁₋₃ alquilenoo-NR^dR^e, -
20 CH₂O-C(O)O-C₁₋₃ alquilenoo-NR^dR^e, -C(O)R^d, -CH₂O-C(O)-C₁₋₃alquilenoheterocicloalquilo, -CH₂O-C(O)-C₁₋₃alquilenoheterocicloalquilo y -Cr^dR^e-O-(C(O)-NR^d -heteroarileno-CH₂O-C(O)-CH₂-NR^dR^e; en donde R^d y R^e son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆; cada heterocicloalquilo tiene de 4 a 6 miembros y contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; y cada heteroarileno tiene de 5 o 6 miembros
25 y contiene una o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S.

En una modalidad, cada porción de profármaco se selecciona independientemente del grupo que consiste en -CH₂O-P(O)(OR^d)(OR^e), -CH₂O-C(O)-C₁₋₃ alquilenoo-P(O)(OR^d)(OR^e), -CH₂O-C(O)-C₁₋₃ alquilenoo-P(O)(OR^d)(OR^e), -CH₂O-C(O)-C₁₋₃ alquilenoo-CO₂H, -CH₂O-C(O)R^d, -CH₂O-C(O)O-C₁₋₃ alquilenoo-CO₂H, -CH₂O-C(O)-C₁₋₃ alquilenoo-NR^dR^e, -
30 CH₂O-C(O)O-C₁₋₃ alquilenoo-NR^dR^e y -C(O)R^d.

En una modalidad, cada porción de profármaco se selecciona independientemente del grupo que consiste en -CH₂O-P(O)(OR^d)(OR^e), -CH₂O-C(O)-C₁₋₃ alquilenoo-P

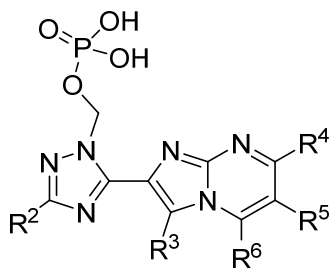
5

[illegible]

10

*COP(=O)(O)O

15

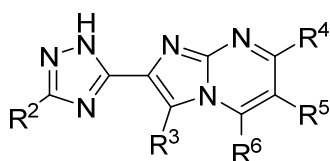


(IA)

en donde R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen en la presente en relación con la Fórmula (I).

5 En una modalidad, R¹ es hidrógeno.

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (IAA) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo:



(IAA)

en donde R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen en la presente en relación con la Fórmula (I).

En una modalidad, R² se selecciona del grupo que consiste en halo, ciano, halo(C₁₋₃)alquilo, halo(C₁₋₃)alcoxi, -S(O)R⁷, -C(O)NR⁷R⁸ y CO₂R⁷, en donde halo(C₁₋₃)alquilo y halo(C₁₋₃)alcoxi están opcionalmente sustituidos por hidroxilo o -NR⁷R⁸;

En una modalidad, R² se selecciona del grupo que consiste en halo, ciano, -C(O)NH₂, halo(C₁₋₄)alcoxi, halo(C₁₋₂)alquilo, -CF₂CH₂NH₂, -CF₂CH₂OH y -S(O)CH₃.

En una modalidad, R² se selecciona del grupo que consiste en Br, ciano, -C(O)NH₂, -CF₂CH₂NH₂, -CF₂CH₂OH, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CF₂CF₃, -CF₂CH₃, -CF₂CHF₂, -OCHF₂ y -S(O)CH₃.

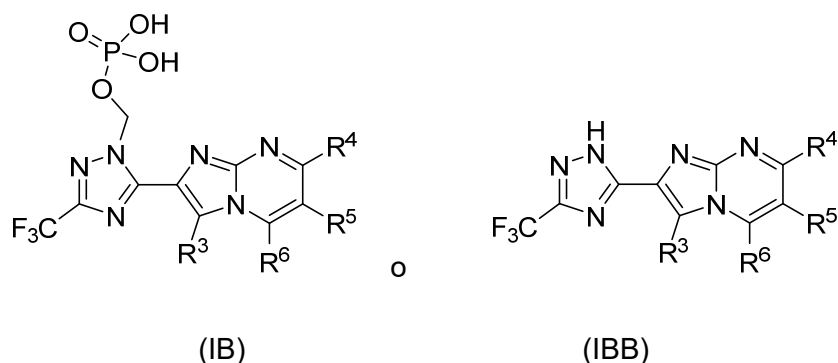
En una modalidad, R² se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₃, halo(C₁₋₃)alquilo

y halo(C₁₋₃)alcoxi.

En una modalidad, R² se selecciona de hidrógeno, Br, -CF₃, -CHF₂, -CH₃ y -OCHF₂.

En una modalidad, R² es CF₃.

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (IB) o
5 Fórmula (IBB) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del
compuesto o tautómero del mismo:



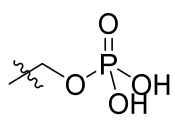
10 en donde R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen en la presente en relación con la Fórmula
(I).

En una modalidad, R³ es imidazolilo o pirazolilo. En una modalidad, R³ es imidazolilo.
Para evitar dudas, en una modalidad, R³ es imidazolilo no sustituido.

En una modalidad, R³ es imidazolilo o pirazolilo enlazado a través de carbono, es decir,
un imidazolilo enlazado a C o pirazolilo enlazado a C. En una modalidad, R³ es un imidazolilo
15 enlazado a C. En una modalidad, R³ es imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo. En una modalidad, R³
es imidazol-5-ilo.

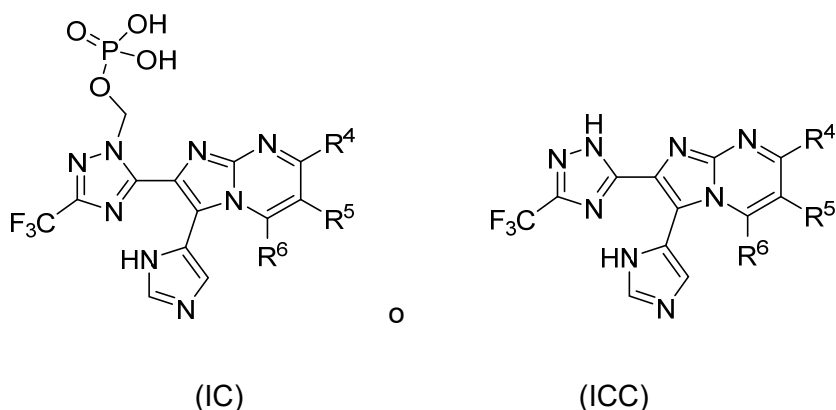
En una modalidad, R¹ es una porción de profármaco y R³ es imidazolilo, en particular
imidazolilo enlazado a C.

En una modalidad, R¹ es H y R³ se sustituye con una porción de profármaco.

20 En una modalidad, R¹ es  y R³ es imidazolilo, en particular imidazolilo
enlazado a C.

En una modalidad alternativa, R¹ es hidrógeno y R³ es imidazolilo, en particular imidazolilo enlazado a C.

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (IC) o Fórmula (ICC) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo:



en donde R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definieron anteriormente en relación con la Fórmula (I).

En una modalidad, cada R⁴, R⁵ y R⁶ es independientemente -L-Y y cada L es un enlace.

En una modalidad, cada L es un enlace; y cada Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₄, halo(C₁₋₄)alquilo, -NR⁹R¹⁰, -C(O)NR⁹R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(O)R¹⁰, -SO₂R¹⁰, -OSO₂R¹⁰, -CF₂CH₂OR¹⁰, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, -C(O)R¹⁰ y alquilo C₁₋₄; o R⁴ y R⁵ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, oxo, -C(O)R¹⁰ y -SO₂R¹⁰.

En una modalidad, cada L se selecciona de un enlace, -(CR^aR^b)_n-, -O-, -(CR^aR^b)_nO-, -O(CH₂)_n- o -(CR^aR^b)_nO(CR^aR^b)_m-; y cada Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₄, tioalquilo

C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₄, halo(C₁₋₄)alquilo, -NR⁹R¹⁰, -C(O)NR⁹R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(O)R¹⁰, -SO₂R¹⁰, -OSO₂R¹⁰, -CF₂CH₂OR¹⁰, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, -C(O)R¹⁰ y alquilo C₁₋₄.

En una modalidad, cada L se selecciona independientemente de un enlace, -(CH₂)_n-, -O-, -(CH₂)_nO-, -O(CH₂)_n- y -(CH₂)_nO(CH₂)_m-; y cada Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, tioalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₄, halo(C₁₋₄)alquilo, -NR⁹R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(O)R¹⁰, -CF₂CH₂OR¹⁰ y anillo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S donde el heterocicloalquilo y cicloalquilo C₃₋₇ están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, -C(O)R¹⁰, oxo, alquilo C₁₋₄, halo(C₁₋₄)alquilo e hidroxialquilo C₁₋₄.

En una modalidad, cada L es un enlace; y cada Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₄, halo(C₁₋₄)alquilo, -NR⁹R¹⁰, -C(O)NR⁹R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(O)R¹⁰, -SO₂R¹⁰, -OSO₂R¹⁰, -CF₂CH₂OR¹⁰, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, -C(O)R¹⁰ y alquilo C₁₋₄. En una modalidad, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, CO₂R¹⁰ y halo(C₁₋₄)alquilo.

En una modalidad, R⁶ es hidrógeno.

En una modalidad, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, CO₂R¹⁰ y halo(C₁₋₄)alquilo y R⁶ es hidrógeno.

En una modalidad, R⁴ y R⁶ son hidrógeno.

En una modalidad, R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno.

En una modalidad, R⁴ y R⁶ son hidrógeno y R⁵ es halo.

En una modalidad, R⁴ y R⁶ son hidrógeno y R⁵ es fluoro.

En una modalidad, R^a y R^b son hidrógeno.

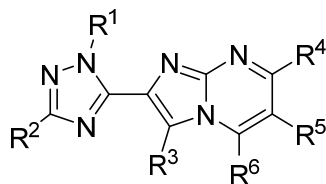
5 En una modalidad, R⁴ y R⁵ tomados junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el anillo se sustituye opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, oxo, -C(O)R⁸ y -SO₂R⁸.

10 En una modalidad, R⁴ y R⁵ tomados junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un anillo monocíclico de 5 miembros. En una modalidad, R⁴ y R⁵ tomados junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un anillo monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de N y O. En una modalidad, R⁴ y R⁵ tomados junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un anillo monocíclico de 6 miembros. En una modalidad, R⁴ y R⁵ tomados junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un anillo monocíclico de 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de N y O.

15 En una modalidad, cada L se selecciona independientemente de un enlace, -(CH₂)_n- y -(CH₂)_nO-.

En una modalidad, cada Y se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, CO₂R¹⁰ y halo(C₁₋₄)alquilo.

20 En una modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo,



(I)

en donde

25 R¹ es hidrógeno o una porción de profármaco;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo de C₁₋₃ y halo(C₁₋₃)alquilo;

R³ es imidazolilo o pirazolilo, donde R³ se sustituye opcionalmente con una porción de profármaco;

5 cada R⁴, R⁵ y R⁶ es independientemente -L-Y;

cada L se selecciona independientemente de un enlace, -(CR a R^b)_n- o -O-;

en donde cada n es independientemente 1, 2 o 3;

cada R^a y R^b se selecciona independientemente de hidrógeno o metilo; y

10 cada Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, tioalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, halo(C₁₋₄)alquilo, -CO₂R¹⁰, -COR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -OSO₂R¹⁰, -CF₂CH₂OR¹⁰; o

15 R⁴ y R⁵ tomados junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el anillo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, -C(O)R¹⁰ y -SO₂R¹⁰;

R¹⁰ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

5-[3-(1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol;

20 5-[6-fluoro-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol;

5-[3-(1H-imidazol-5-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol;

25 5-[6-cloro-3-(1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol;

3-(difluorometil)-5-[6-fluoro-3-(1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1H-1,2,4-triazol;

5-[7-cloro-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol;

3-(difluorometil)-5-[7-(difluorometil)-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1H-1,2,4-triazol;

5 5-[3-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol;

ácido {4-oxo-4-[(4-{2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}-1H-imidazol-1-il)metoxi]butoxi}fosfónico;

ácido {4-oxo-4-[(5-{3-[1-({[4-(fosfonooxi)butanoil]oxi}metil)-1H-imidazol-4-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il}-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metoxi]butoxi}fosfónico;

10 ácido ({5-[6-fluoro-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il}metoxi)fosfónico;

2-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a] pirimidina-7-carboxilato de metilo;

15 2-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-(1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a] pirimidina-7-carboxilato de metilo;

3-bromo-5-[3-(1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1H-1,2,4-triazol;

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

20 5-[6-cloro-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol;

3-(difluorometil)-5-[3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1H-1,2,4-triazol;

5-[3-(1H-imidazol-5-il)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol;

25 5-[6-bromo-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol;

3-(difluorometil)-5-[3-(1H-imidazol-5-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-

1H-1,2,4-triazol;

3-bromo-5-[3-(1H-imidazol-5-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1H-1,2,4-triazol;

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

5-[7-(difluorometil)-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol;

5-[3-(1H-imidazol-5-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1H-1,2,4-triazol;

10 5-[3-(1H-imidazol-5-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-metil-1H-1,2,4-triazol;

3-(1H-imidazol-4-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a] pirimidina-7-carboxilato de metilo;

ácido 3-(1H-imidazol-4-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a] pirimidina-7-carboxílico;

15 3-(difluorometil)-5-[3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1H-1,2,4-triazol;

5-[6-(difluorometil)-3-(1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol;

5-[6-fluoro-3-(1H-imidazol-5-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol;

20 5-[6-cloro-3-(1H-imidazol-5-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol;

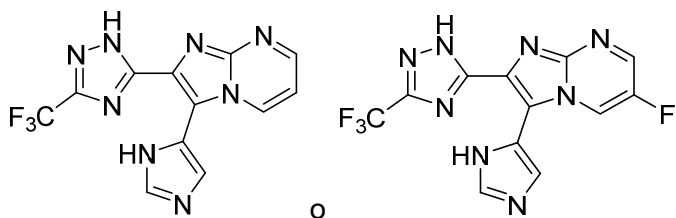
5-[3-(2-metil-1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol;

25 5-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol; y

3-bromo-5-[6-fluoro-3-(1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1H-1,2,4-triazol,

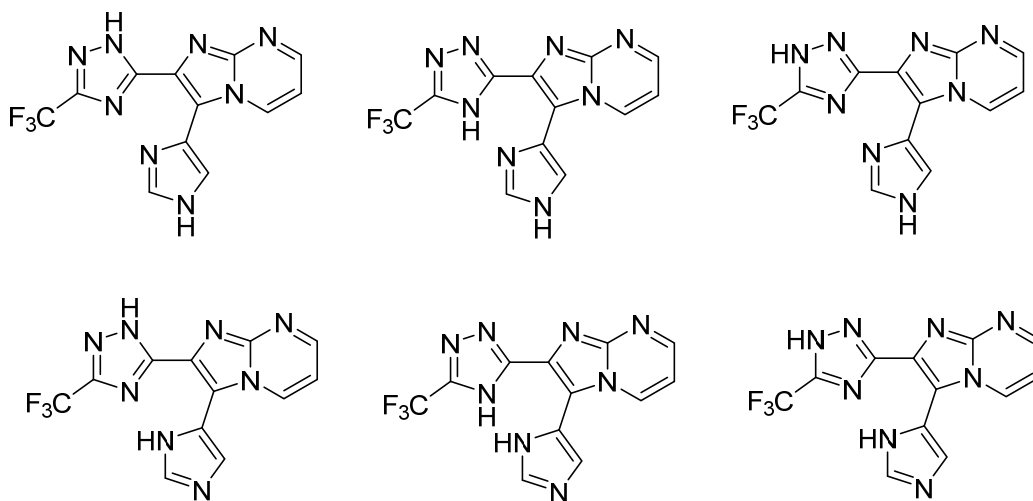
o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo.

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) es



5 o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo.

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa mediante una de las siguientes estructuras, que representan los tautómeros disponibles cuando R^3 es imidazolilo, R^2 es CF_3 :

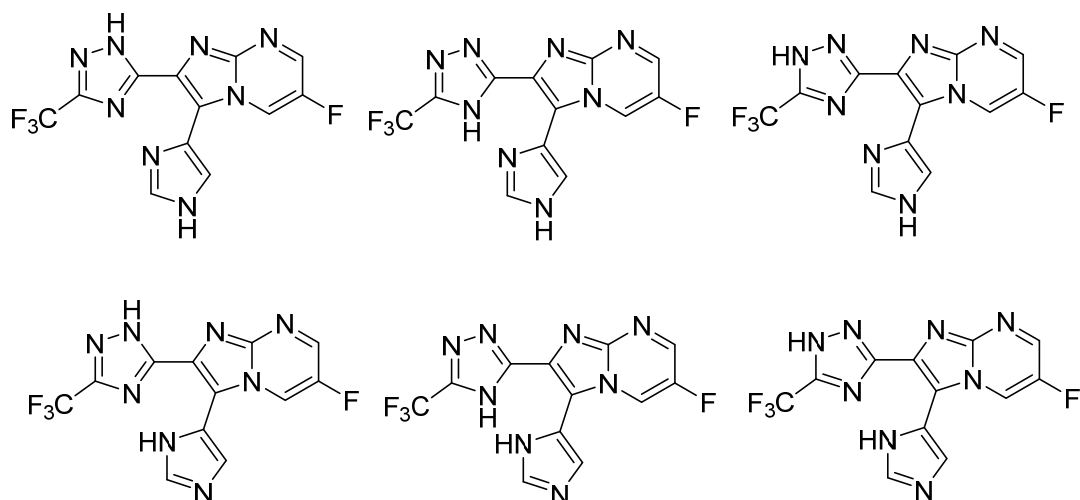


10

o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo.

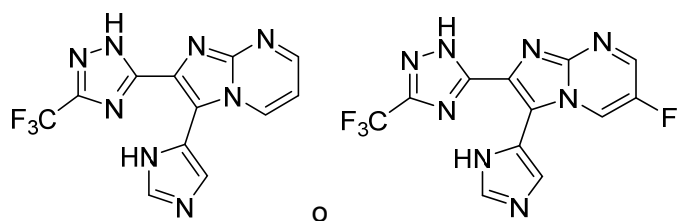
En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa mediante una de las siguientes estructuras, que representan los tautómeros disponibles cuando R^3 es imidazolilo, R^2 es CF_3 :

15



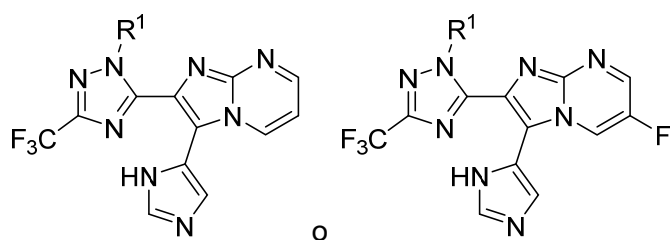
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) es un profármaco de



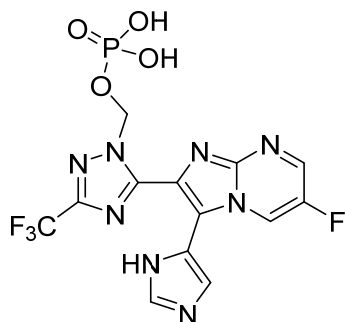
5 o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo.

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) es



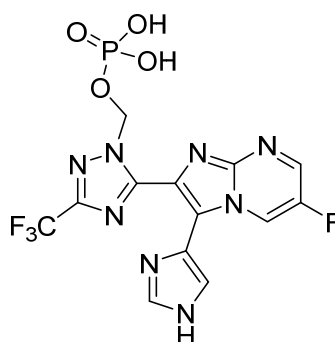
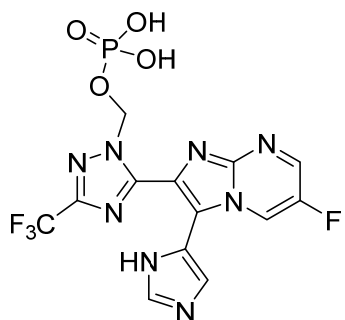
10 en donde R¹ es una porción de profármaco, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo.

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) es



o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo.

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa mediante una de las siguientes estructuras, que representan los tautómeros disponibles cuando R³ es imidazolilo:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una modalidad, un compuesto de Fórmula (I) está en forma de una base libre. En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) en forma de una base libre es cualquiera de los compuestos de los Ejemplos 1 a 165.

En una modalidad, un compuesto de Fórmula (I) está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) en forma de una sal farmacéuticamente aceptable es cualquiera de los compuestos de los Ejemplos 1 a 165.

Los compuestos de Fórmula (I) o un tautómero de los mismos pueden contener un grupo funcional ácido o básico y, por lo tanto, un experto en la técnica apreciará que se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I).

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, aquellas descritas en

Berge, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, o aquellos enumerados en P H Stahl y C G Wermuth, editores, Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection and Use, Segunda Edición Stahl/Wermuth: Wiley- VCH/VHCA, 2011 (ver <http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-3906390519.html>).

5 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de adición de ácido o base.

Estas sales de adición de base se pueden formar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I) (que, por ejemplo, contiene un ácido carboxílico u otro grupo funcional ácido) con la base apropiada, opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para proporcionar la sal.

Estas sales de adición de ácido se pueden formar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I) (que, por ejemplo, contiene una amina básica u otro grupo funcional básico) con el ácido apropiado, opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para dar la sal.

15 Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final de un compuesto de fórmula (I). Si un compuesto básico de fórmula (I) se aísla como una sal, la forma de base libre correspondiente de ese compuesto se puede preparar mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluido el tratamiento de la sal con una base inorgánica u orgánica. De manera similar, si un compuesto de fórmula (I) que contiene un ácido carboxílico u otro grupo funcional ácido se aísla como una sal, la forma de ácido libre correspondiente de ese compuesto se puede preparar mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluido el tratamiento de la sal con un ácido inorgánico u orgánico.

25 Se entenderá que si un compuesto de Fórmula (I) contiene dos o más porciones básicas, la estequiometría de la formación de sal puede incluir 1, 2 o más equivalentes de ácido. Estas sales contendrían 1, 2 o más contraiones ácidos, por ejemplo, una sal de diclorhidrato.

Las formas estequiométricas y no estequiométricas de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) se incluyen dentro del alcance de la invención, incluidas las sales subestequiométricas.

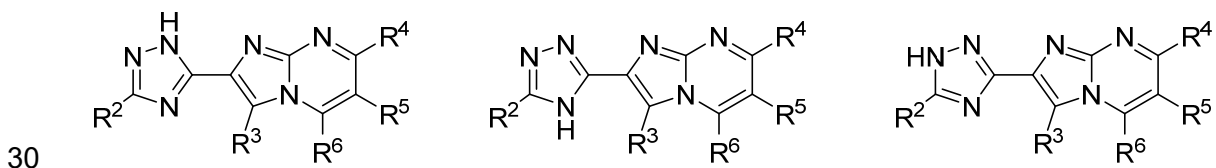
30 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, pero no se limitan a, 4-acetamidobenzoato, acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato,

bencenosulfonato (besilato), benzoato, bisulfato, bitartrato, butirato, edetato de calcio, alcanforato, canforsulfonato (camsilato), caprato (decanoato), caproato (hexanoato), caprilato (octanoato), cinamato, citrato, ciclamato, digluconato, 2,5-dihidroxibenzoato, disuccinato, dodecilsulfato (estolato), edetato (etilendiaminotetraacetato), estolato (laurilsulfato), etano-
 5 1,2-disulfonato (edisilato), etanosulfonato (esilato), formateado, fumarato, galactarato (mucato), gentisato (2,5-dihidroxibenzoato), glucoheptonato (gluceptato), gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicerofosforato, glicolato, hexilresorcinato, hipurato, hidrabamina (N,N'-di(dehidroabietil)-etilendiamina), hidrobromuro, clorhidrato, hidroyoduro, hidroxinaftoato, isobutirato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, malonato,
 10 mandelato, metanosulfonato (mesilato), metilsulfato, mucato, naftaleno-1,5-disulfonato (napadisilato), naftaleno-2-sulfonato (napsilato), nicotinato, nitrato, oleato, palmitato, p-aminobencenosulfonato, p-aminosalicilato, pamoato (embonato), pantotenato, pectinado, persulfato, fenilacetato, feniletilbarbiturato, fosfato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato (tosilato), pirrolglutamato, piruvato, salicilato, sebacato, estearato,
 15 subacetato, succinato, sulfamato, sulfato, tanato, tartrato, teoclate (8-cloroteofilinato), tiocianato, trietioduro, undecanoato, undecilenato y valerato.

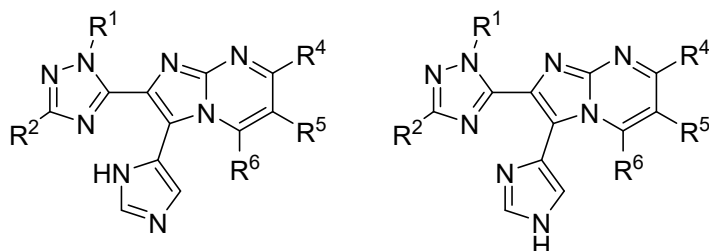
Sales de adición de base farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, pero no se limitan a, aluminio, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (TRIS, trometamina), arginina, benetamina (N-bencilfenetilamina), benzatina (N,N'-dibenciletilendiamina), bis-(2-
 20 hidroxietil)amina, bismuto, calcio, cloroprocaína, colina, clemizol (1-p clorobencil-2-pirrolidina-1'-ilmetilbencimidazol), ciclohexilamina, dibenciletilendiamina, dietilamina, dietiltriaina, dimetilamina, dimetiletanolamina, dopamina, etanolamina, etilendiamina, L-histidina, hierro, isoquinolina, lepidina, litio, lisina, magnesio, meglumina (N-metilglucamina), piperazina, piperidina, potasio, procaína, quinina, quinolina, sodio, estroncio, t-butilamina, y zinc.

25 Los compuestos de la invención pueden existir en formas tautoméricas. Se va a entender que cualquier referencia a un compuesto nombrado o un compuesto representado estructuralmente pretende abarcar todos los tautómeros de dicho compuesto.

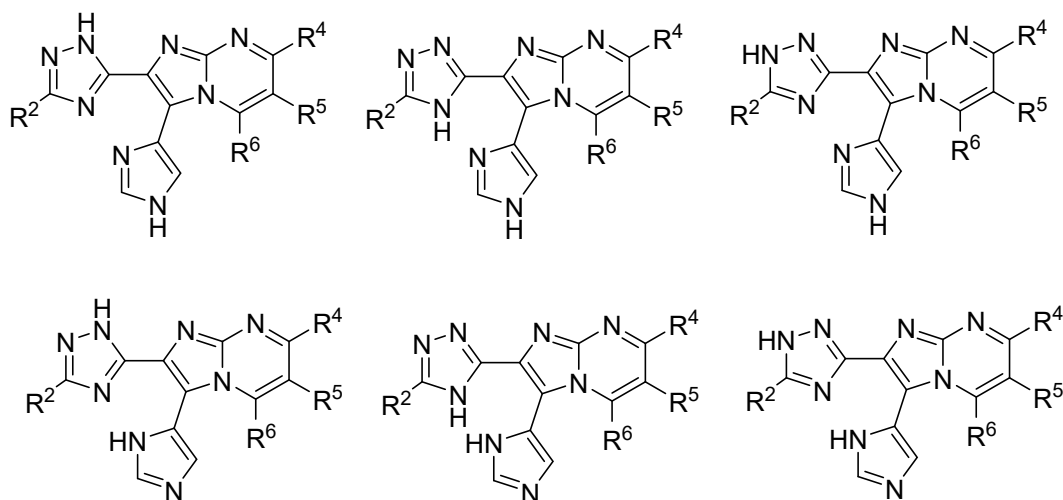
Por ejemplo, cuando R¹ es hidrógeno, existen los siguientes tautómeros:



Por ejemplo, cuando R¹ es una porción de profármaco y R³ es imidazolilo (enlazado a través de carbono), existen los siguientes tautómeros:



En una modalidad, cuando R¹ es hidrógeno y R³ es imidazolilo (enlazado a través de C), existen los siguientes tautómeros:



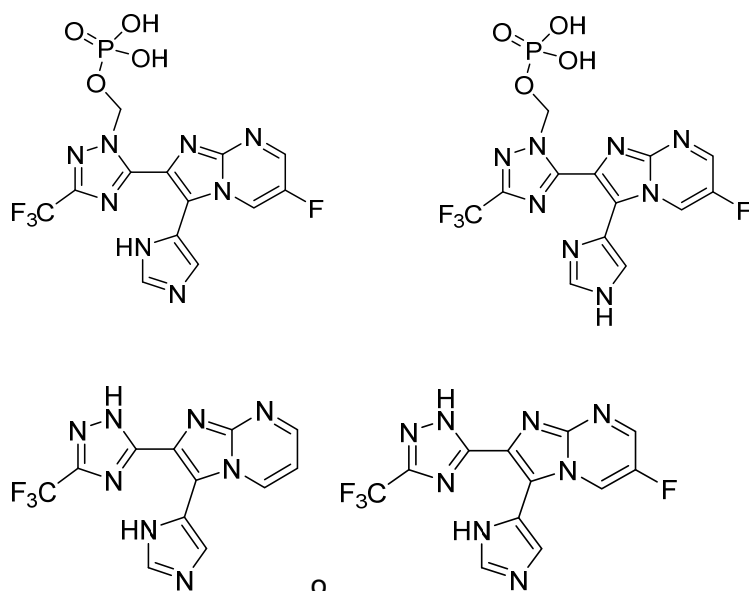
La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como una en la que al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica generalmente encontrada en la naturaleza.

Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro, tal como 2H, 3H, 13C, 14C, 15N, 17O, 18O, 18F y 36Cl, respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, por ejemplo, aquellas en las que se incorpora un isótopo radiactivo tal como 3H o 14C, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritio, es decir, 3H, y carbono-14, es decir, 14C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Además,

la sustitución con isótopos tal como deuterio, es decir, $2H$, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida in vivo o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, se puede preferir en algunas circunstancias. Por lo tanto, en una modalidad, la presente invención incluye un compuesto

5 de la invención, en donde uno o más átomos de hidrógeno unidos a átomos de carbono se reemplazan por deuterio. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, generalmente se pueden preparar por procedimientos convencionales tal como por los métodos ilustrativos o por las preparaciones descritas en los ejemplos en lo sucesivo usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

10 En una modalidad, la presente invención incluye

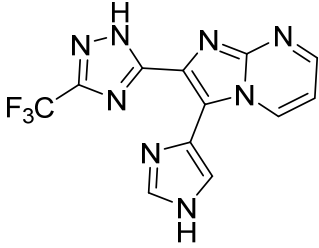
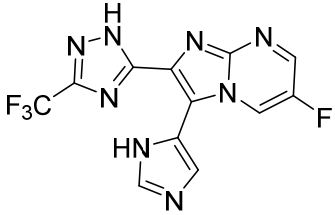
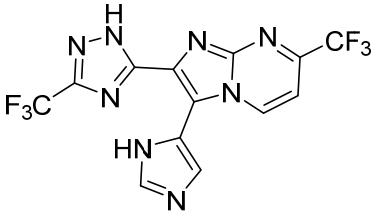
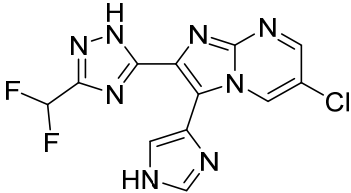
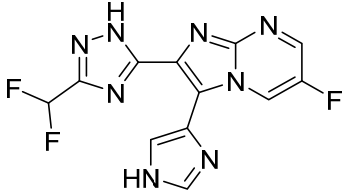
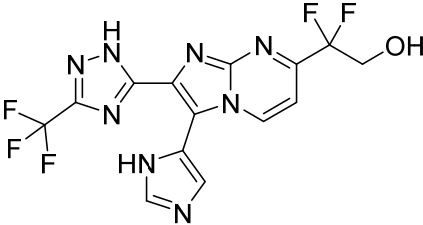


en donde uno o más átomos de hidrógeno unidos a átomos de carbono se reemplazan por deuterio.

15 Compuestos representativos de la Fórmula (I) se enumeran en la Tabla 1 más adelante:

Tabla 1

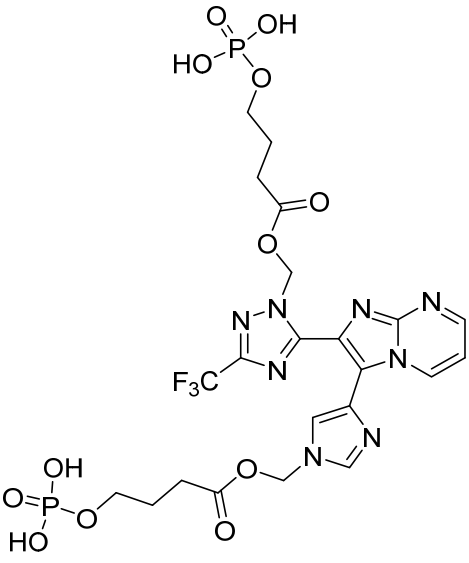
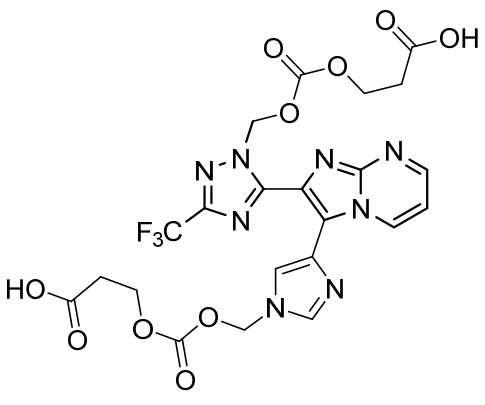
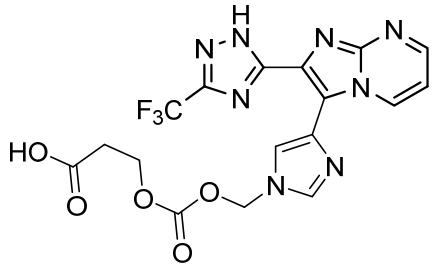
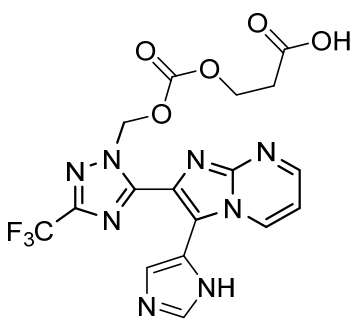
Núm. de compuest o/ Núm. de	Nombre químico	Estructura

ejemplo		
1	5-[3-(1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
2	5-[6-fluoro-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
3	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
4	5-[6-cloro-3-(1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
5	3-(difluorometil)-5-[6-fluoro-3-(1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1H-1,2,4-triazol	
6	2,2-difluoro-2-[3-(1H-imidazol-5-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]etan-1-ol	

7	5-[7-cloro-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
8	3-(difluorometil)-5-[7-(difluorometil)-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1H-1,2,4-triazol	
9	[3-(1H-imidazol-5-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]metanol	
10	12-(1H-imidazol-4-il)-11-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-5-oxa-1,8,10-triazatriciclo[7.3.0.0 ^{3,7}]dodeca-2,7,9,11-tetraeno	
11	5-[3-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
12	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	

13	1-[3-(1H-imidazol-5-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]etan-1-ol	
14	1-[3-(1H-imidazol-5-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]etan-1-ona	
15	5-[6-(ciclohexilmetil)-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
16	5-[6-ciclopentil-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
17	5-[6-(ciclopentilmetil)-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
18	13,13-difluoro-6-(1H-imidazol-5-il)-11-metil-5-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-2,4,7,11-tetraazatriciclo[7.4.0.0 ^{3,7}]trideca-1,3,5,8-tetraeno	

19	5-[7-(1,1-difluoro-2-metoxietil)-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
20	Metanosulfonato de 3-(1H-imidazol-5-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a] pirimidin-6-ilo	
21	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-7-(metilsulfanil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
22	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-6-metanosulfonilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
23	ácido 4-oxo-4-[(4-{2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}-1H-imidazol-1-il)metoxi]butanoico	
24	(4-{2-[1-({[(2S)-2-amino-3-metilbutanoil]oxi}metil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}-1H-imidazol-1-il)metil (2S)-2-amino-3-metilbutanoato	

30	ácido {4-oxo-4-[(5-{3-[1-({[4-(fosfonoxi)butanoil]oxi}metil)-1H-imidazol-4-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il}-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metoxi]butoxi}fosfónico	
31	ácido 3-({[(4-{2-[1-({[(2-carboxietoxi)carbonil]oxi}metil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}-1H-imidazol-1-il)metoxi]carbonil}oxi)propanoico	
32	ácido 3-({[(4-{2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}-1H-imidazol-1-il)metoxi]carbonil}oxi)propanoico	
33	ácido 3-({[(5-{3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il}-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metoxi]carbonil}oxi)propanoico	

34	ácido ({5-[6-fluoro-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il}metoxi)	
35	2-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-7-carboxilato de metilo	
36	2-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-(1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-7-carboxilato de metilo	
37	3-bromo-5-[3-(1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1H-1,2,4-triazol	
38	5-[6-fluoro-3-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
39	2-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-(1H-imidazol-4-il)-7H,8H-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ona	

40	3-bromo-5-[3-(1H-imidazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1H-1,2,4-triazol	
41	5-[3-(1H-imidazol-4-il)-7-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
42	4-[3-(1H-imidazol-4-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]morfolina	
43	3-(1H-imidazol-5-il)-N,N-dimetil-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina	
44	5-[3-(1H-imidazol-4-il)-7-metoxiimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
45	5-[6-cloro-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	

46	4-[6-fluoro-3-(1H-imidazol-4-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]morfolina	
47	5-[7-etil-3-(1H-imidazol-5-il)-6-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
48	12-(1H-imidazol-5-il)-11-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-6-oxa-1,8,10-triazatriciclo[7.3.0.0 ^{3,7}]dodeca-2,7,9,11-tetraeno	
49	5-[3-(1H-imidazol-4-il)-5,7-dimetoxiimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
50	3-(difluorometil)-5-[3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1H-1,2,4-triazol	
51	5-[3-(1H-imidazol-4-il)-6-metoxi-7-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	

52	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-6.7-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
53	1-[3-(1H-imidazol-5-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol	
54	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-6-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
55	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-7-(propan-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
56	1-[3-(1H-imidazol-5-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]piperidin-3-ol	
57	11-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-il)-12-(1H-imidazol-5-il)-6-oxa-1,8,10-triazatriciclo[7.3.0.0.0 ^{3,7}]dodeca-2,7,9,11-tetraeno	
58	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-6-metoxiimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	

59	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-7-metoxi-6-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
60	3-(1H-imidazol-5-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-ol	
61	[3-(1H-imidazol-5-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]metanol	
62	1-(4-{2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}-1H-imidazol-1-il)etan-1-ona	
63	12-(1H-imidazol-5-il)-11-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-1,5,8,10-tetraazatriciclo[7.3.0.0.3,7]dodeca-2,7,9,11-tetraeno	
64	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	

65	5-[3-(1H-imidazol-4-il)-6-[(oxan-4-iloxi)metil]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
66	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-6-(oxolan-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
67	12-(1H-imidazol-5-il)-5-metanosulfonil-11-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-1,5,8,10-tetraazatriciclo[7.3.0.0 ³ , ⁷]dodeca-2,7,9,11-tetraeno	
68	1-[12-(1H-imidazol-5-il)-11-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-1,5,8,10-tetraazatriciclo[7.3.0.0 ³ , ⁷]dodeca-2,7,9,11-tetraen-5-il]etan-1-ona	
69	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-6-(metoximetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
70	4-{[3-(1H-imidazol-4-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]metil}morfolina	

71	6-(1H-imidazol-5-il)-5-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-11-oxa-2,4,7-triazatriciclo[7.4.0.0 ³ ,7]trideca-1,3,5,8-tetraeno	
72	6-(1H-pirazol-4-il)-5-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-11-oxa-2,4,7-triazatriciclo[7.4.0.0 ³ ,7]trideca-1,3,5,8-tetraeno	
73	6-(1H-imidazol-5-il)-11-metil-5-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-2,4,7,11-tetraazatriciclo[7.4.0.0 ³ ,7]trideca-1,3,5,8-tetraeno	
74	6-(1H-imidazol-5-il)-5-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-2,4,7,11-tetraazatriciclo[7.4.0.0 ³ ,7]trideca-1,3,5,8-tetraeno	
75	{[3-(1H-imidazol-5-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]metil}(metil)amina	
76	N-{[3-(1H-imidazol-5-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]metil}-N-metilacetamida	

77	5-[6-bromo-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
78	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-6-[(oxolan-3-iloxi)metil]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
79	5-[6-(etoximetil)-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
80	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-6-[(pirrolidin-3-iloxi)metil]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
81	2,2-dimetil-1-(4-{2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}-1H-imidazol-1-il)propan-1-ona	
82	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-6-(oxolan-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	

83	13,13-difluoro-6-(1H-imidazol-5-il)-5-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-2,4,7,11-tetraazatriciclo[7.4.0.0 ^{3,7}]trideca-1,3,5,8-tetraeno	
84	acetato de [5-(3-{1-[(acetiloxi)metil]-1H-imidazol-4-il}imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metilo	
85	3-(difluorometil)-5-[6-(etoximetil)-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1H-1,2,4-triazol	
86	3-(difluorometil)-5-[3-(1H-imidazol-5-il)-6-(metoximetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1H-1,2,4-triazol	
87	1-[13,13-difluoro-6-(1H-imidazol-5-il)-5-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-2,4,7,11-tetraazatriciclo[7.4.0.0 ^{3,7}]trideca-1,3,5,8-tetraen-11-il]etan-1-ona	
88	3-(difluorometil)-5-[3-(1H-imidazol-5-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1H-1,2,4-triazol	

89	5-[6-bencil-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
90	3-(difluorometil)-5-[3-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1H-1,2,4-triazol	
91	3-bromo-5-[3-(1H-imidazol-5-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1H-1,2,4-triazol	
92	ácido 2-[3-(1H-imidazol-5-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]acético	
93	5-[3-(1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
94	N-(2,2-dimetilpropil)-3-(1H-imidazol-5-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxamida	
95	5-[7-(difluorometil)-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	

96	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-6-(2-feniletíl)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
97	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1H-1,2,4-triazol	
98	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-metil-1H-1,2,4-triazol	
99	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-6-[(2-metanosulfoniletoxi)metil]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
100	3-(1H-imidazol-4-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a] pirimidina-7-carboxilato de metilo	
101	5-{6-[(2,2-difluoroetoxi)metil]-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il}-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
102	ácido 3-(1H-imidazol-4-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a] pirimidina-7-carboxílico	

103	6-(1H-imidazol-5-il)-5-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-11-tia-2,4,7-triazatriciclo[7.4.0.0 ^{3,7}]trideca-1,3,5,8-tetraeno	
104	6-(1H-imidazol-5-il)-5-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-11λ ⁶ -tia-2,4,7-triazatriciclo[7.4.0.0 ^{3,7}]trideca-1,3,5,8-tetraeno-11,11-diona	
105	3-([3-(1H-imidazol-5-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]metoxi}propanonitrilo	
106	3-([3-(1H-imidazol-5-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]metoxi}metil)piridina	
107	3-(1H-imidazol-5-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina	
108	11-etil-13,13-difluoro-6-(1H-imidazol-5-il)-5-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-2,4,7,11-tetraazatriciclo[7.4.0.0 ^{3,7}]trideca-1,3,5,8-tetraeno	

109	5-[6-terc-butil-3-(1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
110	3-(1H-imidazol-5-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carbonitrilo	
111	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
112	1-[[3-(1H-imidazol-5-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]metoxi]butano-2,3-diol	
113	3-(difluorometoxi)-5-[3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1H-1,2,4-triazol	
114	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-6-(metoximetil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
115	5-[6-(etoximetil)-3-(1H-imidazol-5-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	

116	6-(1H-imidazol-5-il)-5-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-11λ ⁴ -tia-2,4,7-triazatriciclo[7.4.0.0 ³ , ⁷]trideca-1,3,5,8-tetraen-11-ona	
117	3-(difluorometil)-5-[6-(etoximetil)-3-(1H-imidazol-5-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1H-1,2,4-triazol	
118	{[3-(1H-imidazol-4-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]metil}{(1,1,1-trifluoropropan-2-il)amina	
119	3-[[3-(1H-imidazol-5-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]metoxi}piridina	
120	5-[6-(difluorometil)-3-(1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
121	3-(difluorometil)-5-[3-(1H-imidazol-5-il)-6-(metoximetil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1H-1,2,4-triazol	

122	4-{2-[3-(1H-imidazol-5-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]etil}morfolina	
123	5-{6-[(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutoxi)metil]-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il}-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
124	3-(1H-imidazol-4-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidina-7-carbonitrilo	
125	5-[6-fluoro-3-(1H-imidazol-5-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
126	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-6-[(oxolan-3-il)metoxi]metil]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
127	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-6-[(3-metoxi-2-metilpropoxi)metil]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
128	5-[6-cloro-3-(1H-imidazol-5-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	

129	5-{6-[(2-etoxietoxi)metil]-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il}-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
130	5-[3-(2-metil-1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
131	5-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
132	4-[[3-(1H-imidazol-4-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]oxi]-1-metilpiperidina	
133	12-(1H-imidazol-5-il)-11-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-1,8,10-triaazatriciclo[7.3.0.0 ^{3,7}]dodeca-2,7,9,11-tetraeno	
134	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-6H,7H,8H,9H-imidazo[2,1-b]quinazolin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	

135	5-[3-(1H-imidazol-4-il)-6-[(oxolan-3-il)metoxi]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
136	5-(1H-imidazol-4-il)-6-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-15-oxa-4,7,9-triazatetraciclo[10.2.1.0 ² , ¹⁰ .0 ⁴ , ⁸]penta-deca-2,5,7,9-tetraeno	
137	6-(1H-imidazol-4-il)-12,12-dimetil-5-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-11-oxa-2,4,7-triazatriciclo[7.4.0.0 ³ , ⁷]trideca-1,3,5,8-tetraeno	
138	5-[3-(1H-imidazol-4-il)-5.7-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
139	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-6-[[2-(oxolan-3-il)etoxi]metil]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
140	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-6-[[3-(oxolan-2-il)propoxi]metil]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
141	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-6-[[2-(oxolan-2-il)etoxi]metil]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	

142	5-{{3-(1H-imidazol-5-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]metoxi}pentan-1-ol	
143	5-(6-{{2-(1H-imidazol-1-il)propoxi}metil}-3-(1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
144	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
145	5-(6-{{2-(1,4-dioxan-2-il)etoxi}metil}-3-(1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
146	5-[3-(1H-imidazol-4-il)-6-{{2-(1H-pirazol-1-il)etoxi}metil}imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
147	2-{{3-(1H-imidazol-4-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]metoxi}-1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona	
148	5-[3-(1H-imidazol-4-il)-6-{{2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etoxi}metil}imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	

149	1-[3-({[3-(1H-imidazol-4-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]metoxi}metil)pirrolidin-1-il]etan-1-ona	
150	5-(6-([2-(1H-imidazol-1-il)-2-metilpropoxi]metil)-3-(1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
151	5-(6-([2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)etoxi]metil)-3-(1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
152	2-([3-(1H-imidazol-4-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]metoxi)-1-(piperidin-1-il)etan-1-ona	
153	5-[3-(1H-imidazol-4-il)-6-[(2-propoxietoxi)metil]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
154	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-6-propoxiimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
155	5-[3-(1H-imidazol-4-il)-6-({5-oxaspiro[2.4]heptan-1-il}metoxi)metil]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	

156	5-[3-(1H-imidazol-4-il)-6-[[4-metiloxolan-2-il)metoxi]metil]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
157	5-[6-(ciclobutoximetil)-3-(1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
158	5-(6-[[1,4-dimetil-1H-imidazol-2-il)metoxi]metil]-3-(1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
159	3-bromo-5-[6-fluoro-3-(1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1H-1,2,4-triazol	
160	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
161	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-6-(oxolan-3-iloxi)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
162	5-(6-[[1-(2,2-difluoroetil)azetidin-3-il]oxi]-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	

163	5-[6-etoxi-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	
164	(1-{[3-(1H-imidazol-4-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]metil}azetidin-3-il)metanol	
165	5-[3-(1H-imidazol-4-il)-6-(1-metoxietil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol	

Declaración de uso

El direccionamiento terapéutico de la vía cGAS-STING con inhibidores de cGAS de molécula pequeña podría ser beneficioso en una amplia gama de enfermedades autoinflamatorias, autoinmunitarias e inmunomediadas.

En una modalidad, “tratamiento” se refiere a mejorar o estabilizar la condición especificada, reducir o eliminar los síntomas de la condición y ralentizar o eliminar la progresión de la condición.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en la prevención de una condición en la que cGAS o elementos posteriores de su vía pueden desempeñar un papel conocido o esperado, tal como en condiciones inmunitarias, condiciones inflamatorias, condiciones autoinmunitarias, condiciones autoinflamatorias, interferonopatías de tipo I, alergias, condiciones infecciosas, lesiones de órganos, daño tisular y otras condiciones dependientes de cGAS o relacionadas.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de una condición en la que cGAS o elementos posteriores de su vía pueden desempeñar un papel conocido o

esperado. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de varias condiciones inmunitarias, condiciones inflamatorias, condiciones autoinmunitarias, condiciones autoinflamatorias, interferonopatías de tipo I, alergias, condiciones infecciosas, lesiones de órganos, daño tisular y otras condiciones dependientes de cGAS o relacionadas.

5 Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con cGAS.

Los compuestos de la invención son útiles en la prevención de una enfermedad o trastorno relacionado con cGAS.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de una enfermedad
10 autoinmunitaria seleccionada de, pero no limitada a, vasculitis asociada a STING con inicio en la infancia (SAVI), síndrome de Aicardi-Goutières (AGS), lupus pernicio familiar, ataxia telangiectasia (también denominada síndrome de Louis-Bar), vasculopatía retiniana con leucodistrofia cerebral (RVCL), lupus eritematoso sistémico (SLE), lupus cutáneo, nefritis lúpica (LN), psoriasis, diabetes mellitus, incluida la diabetes mellitus insulino dependiente
15 (IDDM), dermatomiositis, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), SIDA, polimiositis y esclerosis sistémica (esclerodermia) y síndrome de Sjogren (SS), artritis reumatoide (RA), artritis psoriásica, poliartritis, miastenia gravis, panarteritis nudosa, vasculitis, vasculitis cutánea, vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), púrpura de Henoch-Schönlein, hepatitis autoinmunitaria, colangitis esclerosante primaria, granulomatosis
20 de Wegener, poliangeítis microscópica, enfermedad de Behçet, espondilitis, arteritis de células gigantes, polimialgia reumática, fenómeno de Raynaud, cirrosis biliar primaria, angeítis primaria del sistema nervioso central, neuromielitis óptica y enfermedad mixta del tejido conjuntivo.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación
25 aguda o crónica de cualquier tejido u órgano del cuerpo humano que incluye, pero no se limita a, inflamación musculoesquelética, inflamación vascular, inflamación cardiovascular, inflamación neural, inflamación del sistema digestivo, inflamación del sistema respiratorio, inflamación del sistema renal, inflamación del sistema reproductivo, inflamación ocular, inflamación periodontal y otra inflamación, como se ejemplifica a continuación, y el
30 consiguiente daño tisular y orgánico.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación musculoesquelética (es decir, cualquier condición inflamatoria del sistema

musculoesquelético) que incluye, pero no se limita a condiciones que afectan las articulaciones esqueléticas, que incluyen articulaciones de la mano, muñeca, codo, hombro, mandíbula, columna vertebral, cuello, cadera, rodilla, tobillo y pie, y condiciones que afectan los tejidos que conectan los músculos a los huesos tal como tendones. Los ejemplos de inflamación musculoesquelética que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen artritis (que incluye, por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis infecciosa aguda y crónica, artritis asociada con gota y pseudogota, y artritis idiopática juvenil), tendinitis, sinovitis, tenosinovitis, bursitis, fibrositis (fibromialgia), epicondilitis, miositis y osteítis (que incluye, por ejemplo, enfermedad de Paget, osteítis del pubis y osteítis fibrosa quística).

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación de la vasculatura o el sistema linfático que incluyen, pero no se limitan a, aterosclerosis, artritis, flebitis, vasculitis y linfangitis.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de condiciones cardiovasculares y cardiomiopatías que incluyen, pero no se limitan a, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, fibrosis endomiocárdica y aneurisma y disección aórtica (AAD).

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación del sistema nervioso que incluye, pero no se limita a encefalitis, encefalopatía asociada a sepsis (SAE), accidente cerebrovascular isquémico cerebral, lesión cerebral traumática (TBI), ataxia-telangiectasia, síndrome de Guillain-Barré, meningitis, neuromiotonía, narcolepsia, esclerosis múltiple, mielitis, vasculitis del SNC y esquizofrenia.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de condiciones inflamatorias del sistema digestivo que incluyen, pero no se limitan a, colangitis, colecistitis, enteritis, enterocolitis, gastritis, gastroenteritis, enfermedad inflamatoria intestinal (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), ileítis, proctitis y cáncer colorrectal.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación del sistema respiratorio que incluyen, pero no se limitan a, inflamación pulmonar, inflamación pulmonar crónica, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar idiopática (FPI), silicosis, asma y COVID-19. Los compuestos de esta invención se pueden usar para mejorar la inflamación pulmonar, el daño endotelial y vascular, y las lesiones cutáneas derivadas de infecciones por COVID-19.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de condiciones y enfermedades inflamatorias del hígado y el riñón que incluyen, pero no se limitan a, cirrosis, fibrosis hepática, hepatitis viral, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatosis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad hepática relacionada con el alcohol (ALD), cáncer hepatocelular primario (HCC), lesión por isquemia-reperfusión hepática (IRI), lesión renal aguda (AKI), enfermedad renal crónica (CKD) y fibrosis renal.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos metabólicos que incluyen, pero no se limitan a, diabetes mellitus, obesidad, resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de condiciones inflamatorias del sistema reproductivo que incluyen, pero no se limitan a, cervicitis, corioamnionitis, endometritis, epididimitis, onfalitis, ooforitis, orquitis, salpingitis, absceso tubo-ovárico, uretritis, vaginitis, vulvitis y vulvodinia.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación ocular que incluye, pero no se limita a, inflamación de cualquier estructura del ojo, que incluye los párpados. Los ejemplos de inflamación ocular que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen blefaritis, blefarocalasis, conjuntivitis, dacrioadenitis, queratitis, queratitis fúngica, queratoconjuntivitis seca (ojo seco), escleritis, triquiasis y uveítis. Además, se pueden tratar otros trastornos relacionados con los ojos, incluida la degeneración macular relacionada con la edad (AMD).

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad periodontal inflamatoria (también conocida como enfermedad de las encías) que incluye, pero no se limita a, gingivitis, inflamación de odontoblastos, periodontitis crónica, periodontitis agresiva, gingivitis/periodontitis ulcerosa necrotizante y lesiones periodóntico-endodónticas combinadas.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de condiciones autoinmunitarias con un componente inflamatorio, incluidas, entre otras, alopecia universal diseminada aguda, enfermedad de Behçet, enfermedad de Chagas, vasculitis asociada a STING con inicio en la infancia (SAVI), síndrome de Aicardi-Goutières (AGS), lupus pernicio, ataxia telangiectasia (también denominada síndrome de Louis-Bar), vasculopatía retiniana con leucodistrofia cerebral (RVCL), vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), síndrome de fatiga crónica, disautonomía, encefalomiелitis, espondilitis

anquilosante, anemia aplásica, hidradenitis supurativa, hepatitis autoinmunitaria, ooforitis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus tipo 1, arteritis de células gigantes, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves y síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Hashimoto, púrpura de Henoch-Schönlein, enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso, colitis microscópica, poliarteritis microscópica, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, esclerosis múltiple, miastenia gravis, síndrome de opsoclonomioclonos, neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo, panarteritis nudosa, polimialgia, artritis reumatoide, síndrome de Reiter, síndrome de Sjögren, arteritis temporal, granulomatosis de Wegener, anemia hemolítica autoinmunitaria cálida, cistitis intersticial, enfermedad de Lyme, morfea, psoriasis, sarcoidosis, esclerodermia, colitis ulcerosa y vitíligo.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades de hipersensibilidad mediadas por células T que tienen un componente inflamatorio que incluye, pero no se limita a, hipersensibilidad de contacto, dermatitis de contacto (que incluye la debida a hiedra venenosa), urticaria, alergias cutáneas, alergias respiratorias (fiebre del heno, rinitis alérgica) y enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca).

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de otras condiciones inflamatorias, incluidas, entre otras, apendicitis, dermatitis, dermatomiositis, endocarditis, fibrositis, gingivitis, glositis, hepatitis, hidradenitis supurativa, iritis, laringitis, mastitis, miocarditis, nefritis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, neumonitis, prostatitis, pielonefritis, estomatitis, rechazo de trasplante (que involucra órganos como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas (por ejemplo, células de islotes), médula ósea, córnea, intestino delgado, injertos de piel, injertos homogénicos de piel y xenoinjertos de válvulas cardíacas), enfermedad del injerto contra el hospedero, síndrome de Sezary, hiperplasia suprarrenal congénita, tiroiditis no supurativa, hipercalcemia asociada con cáncer, pénfigo, dermatitis bullosa herpetiforme, eritema multiforme severo, dermatitis exfoliativa, dermatitis seborreica, rinitis alérgica estacional o perenne, asma bronquial, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, conjuntivitis alérgica, queratitis, herpes zóster oftálmico, iritis e iridociclitis, coriorretinitis, neuritis óptica, sarcoidosis sintomática, tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada tratada con quimioterapia, púrpura trombocitopénica idiopática en adultos, trombocitopenia secundaria en adultos, anemia hemolítica adquirida (autoinmunitaria), leucemia y linfomas en adultos, leucemia aguda en la infancia, enteritis regional, vasculitis autoinmunitaria, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rechazo de trasplante de órganos sólidos, sepsis.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de una o más enfermedades que afectan a los humanos que se caracterizan por la proliferación celular en el área de trastornos asociados con la neovascularización y/o la permeabilidad vascular que incluyen trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos que incluyen artritis (artritis reumatoide) y restenosis; trastornos fibróticos que incluyen cirrosis hepática y aterosclerosis; trastornos proliferativos de células mesangiales que incluyen glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, retinopatías proliferativas, rechazo de trasplante de órganos y glomerulopatías; y otros trastornos que incluyen psoriasis, diabetes mellitus y cicatrización de heridas crónicas.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de condiciones neurodegenerativas que incluyen, pero no se limitan a, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y demencia frontotemporal (FTD).

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de condiciones inflamatorias derivadas de una enfermedad infecciosa, que es cualquier enfermedad instigada por o coincidente con una infección de un patógeno. Los patógenos se pueden definir ampliamente como cualquier especie u organismo que es extraño a un entorno de tejido humano. Patógenos que causan enfermedades comunes incluyen bacterias (muchas como la TB), virus (muchos como el VHB, el VIH, la gripe) y protozoos parásitos (como *P. falciparum* que causa la malaria). Los compuestos de esta invención se pueden usar para tratar enfermedades infecciosas derivadas de bacterias, tal como infección por TB (*Mycobacterium tuberculosis*), clamidia, infección por tularemia (*Francisella tularensis*), infección por plasmodium o infecciones por virus de ADN o ARN. Los compuestos de esta invención se pueden usar para tratar enfermedades infecciosas derivadas de las familias de virus de ADN: Herpesviridae (virus del herpes simple-1, virus asociado al sarcoma de Kaposi y virus de Epstein-Barr), Papillomaviridae (virus del papiloma humano), Adenovirus y Hepadnaviridae (virus de la hepatitis B). Ejemplos de familias de virus de ARN incluyen Retroviridae (virus de la inmunodeficiencia humana) Flaviviridae (virus del dengue, virus Zika, virus de la hepatitis C), Orthomyxoviridae (influenza) y Coronaviridae (coronavirus humano, MERS, SARS y coronavirus SARS-CoV2).

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en la mejora de la lesión o daño orgánico sostenido como resultado de una enfermedad o trastorno mediado por cGAS, por ejemplo, lesión renal aguda, lesión hepática, lesión pulmonar, lesión cardíaca, etc.

Los compuestos de la invención pueden ser particularmente útiles en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (SLE), lupus eritematoso cutáneo (CLE), nefritis lúpica, síndrome de Sjogren, dematomiositis y esclerodermia, particularmente lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica.

5 Los compuestos de la invención pueden ser particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tal como esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Parkinson (PD) y enfermedad de Alzheimer (AD), lesión renal aguda, enfermedad renal crónica, enfermedad o lesión renal diabética, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hipertrofia cardíaca/insuficiencia cardíaca, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y
10 enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD).

El síndrome de Aicardi-Goutières (AGS) es una enfermedad de inicio temprano, que demuestra características de enfermedades autoinflamatorias y autoinmunitarias, que se manifiesta con encefalopatía progresiva y lesiones cutáneas de sabañón, y se caracteriza bioquímicamente por un aumento en los interferones de tipo I (Stetson et al. Cell 134(4) 587-
15 598, 2008; Crow et al. Nat Rev Immunol 15(7) 429-440, 2015; Uggenti et al. Annu Rev Immunol 37:247–267, 2019). Muchos pacientes con AGS muestran características de autoinmunidad sistémica, tal como autoanticuerpos antinucleares y anti-ADN, similares a SLE. Más del 75% de los pacientes con AGS portan mutaciones en Trex1 o RnasaH2, lo que resulta en la acumulación de ADN citoplasmático debido a la eliminación insuficiente de ADN (Trex1)
20 o la formación de micronúcleos impulsada por el daño al ADN (RnasaH2). Es importante destacar que la inactivación de estas nucleasas y/o la inactivación de mutaciones de AGS causa en ratones una enfermedad autoinmunitaria letal, que se puede rescatar mediante deficiencia de cGAS o STING (Gray et al. 2015 J Immunol 195(5) 1939-1943, 2015; Gao et al. PNAS usa 112(42) E5699-E5705, 2015; Pokatayev et al. J Exp Med 213(3) 329-336, 2016;
25 Mackenzie et al. EMBO J 35(8) 831-844, 2016). Además de AGS, las mutaciones de Trex1 se han relacionado con lupus de sabañón familiar (FCL), una forma cutánea de lupus eritematoso sistémico y vasculopatía retiniana con leucodistrofia cerebral (RVCL) (Rice et al. J Clin Immunol 35(3) 235-243, 2015). Recientemente, se han identificado mutaciones bialélicas en genes LSM11 y RNU7-1, que codifican componentes del complejo de procesamiento de pre-
30 ARNm de histona, en pacientes con AGS genéticamente no caracterizados y se han relacionado con una señalización excesiva de cGAS (Uggenti et al. Nat Genet 52(12) 1364–1372, 2020).

La evidencia directa de que la activación de STING causa enfermedad inflamatoria

provino de la identificación de mutaciones de ganancia de función en el gen TMEM173 que codifica STING en pacientes que presentan vasculopatía de inicio temprano e inflamación pulmonar (Liu et al. N Engl J Med 371(6) 507-518, 2014). Las enfermedades causadas por estas mutaciones, ahora categorizadas como SAVI (vasculopatía asociada a STING con inicio en la infancia), se caracterizan por fiebres recurrentes, lesiones cutáneas ulcerosas, vasculitis y enfermedad pulmonar intersticial. Se cree que las mutaciones de STING asociadas a SAVI conducen a la dimerización espontánea y la activación de STING en ausencia de cGAMP (Ergun et al. Cell, 178(2) 290-301, 2019).

El síndrome de COPA, llamado así por un defecto en la proteína COPa que participa en el tráfico de Golgi-a-ER, también se ha relacionado con una señalización aberrante de cGAS-STING. Se cree que debido a las mutaciones de COPA, STING pasa un tiempo proporcionalmente mayor en el estado activado en el aparato de Golgi, lo que resulta en una señalización constitutiva (Lepelley et al. J Exp Med 217(11) e20200600, 2020; Mukai et al. Nat Commun 12(1) 61, 2021). En tanto que todos los pacientes con COPA presentan enfermedad pulmonar, un subconjunto más pequeño de pacientes desarrolla artritis y enfermedad renal.

La deficiencia de DNase II se describió por primera vez en 2017 en humanos. Los pacientes afectados demuestran anemia neonatal grave, glomerulonefritis membranoproliferativa, artropatía deformante y aumento de los niveles de anticuerpos anti-dsDNA (Rodero et al. Nature Communications 8(1) 2176, 2017). En tanto que la ADNasall es una nucleasa endosómica, se especula que la acumulación de ADNcd en los endo-lisomas finalmente da como resultado su ruptura, exponiendo el ADN a cGAS. Los ratones con deficiencia de Dnasell mueren durante el desarrollo embrionario debido a anemia grave y si se cruzan con ratones con IFNAR nulo, desarrollan poliartritis crónica (Kawane et al. Science 292(5521) 1546-1549, 2001; Yoshida et al. Nat Immunol 6(1) 49-56, 2005). Curiosamente, la delección de cGAS o STING rescata completamente a los ratones con deficiencia de Dnasell tanto de la letalidad embrionaria como de la artritis crónica (Gao et al. PNAS 112(42) E5699–E5705, 2015).

Múltiples líneas de evidencia sugieren que los mismos mecanismos implicados en la patogénesis de enfermedades monogénicas contribuyen al desarrollo de enfermedades autoinmunitarias complejas tal como SLE. Se han identificado mutaciones de Trex1 sin sentido en 0,5-2% de pacientes con SLE, y se ha recapitulado el fenotipo similar al lupus en ratones con la mutación Trex1 D18N que causa lupus de sabañón familiar (Namjou et al. Genes and Immunity 12(4) 270-279, 2011; Lee-Kirsch et al. Nat Genet 39(9) 1065-1067, 2007;

Barizzzone et al. *Biomed Res Int* 2013;471703, 2013). De manera similar, las mutaciones que alteran la función de RnaseH2 se han relacionado con SLE además de AGS (Günther et al. *J Clin Invest* 125(1) 413–424, 2015). Además, se han reportado niveles elevados de cGAMP en 15% de pacientes con SLE, y pacientes con cGAMP positivo presentaron una puntuación SLEDAI más alta (An et al. *Arthritis Rheumatol* 69(4) 800–807, 2017).

Con base en la presencia de firmas de interferón y manifestaciones clínicas superpuestas, se predice que las enfermedades, incluidos varios subtipos de lupus eritematoso cutáneo (CLE), nefritis lúpica (LN) y dermatomiositis, serán impulsadas (al menos en parte) por los mismos mecanismos implicados en la patogénesis del SLE. El daño al ADN inducido por UV también puede activar la vía cGAS-STING y contribuir a la patología de la enfermedad (Skopelja-Gardner et al. *Sci Rep* 10(1) 7908, 2020).

La activación excesiva de cGAS-STING y la patogénesis dependiente de cGAS-STING se han implicado en varias otras enfermedades autoinmunitarias, incluida la artritis reumatoide (AR), la psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD). La deficiencia de cGAS rescata el fenotipo de poliartritis de ratones Dnasell-KO y reduce la hinchazón de las articulaciones en el modelo de ratón con artritis K/BxN (Gao et al. *PNAS* 112(42) E5699–E5705, 2015; Willemssen et al. *Cell Rep* 37(6) 109977, 2021). Del mismo modo, la deficiencia de STING atenúa los síntomas psoriásicos inducidos por IMQ y la inflamación de la piel (Yu et al. *J Invest Dermatol* 142(3) 898-906, 2022). En la IBD, la vía cGAS-STING desempeña funciones tanto protectoras como perjudiciales. En tanto que la eliminación de cGAS reduce la inflamación intestinal y mejora la colitis asociada con la deficiencia de IL-10, otros estudios subrayan el papel beneficioso de cGAS y STING en la homeostasis intestinal (Ahn et al. *Cell Reports* 21(13) 3873-3884, 2017; Canesso et al. *Mucosal Immunol* 11(3) 820-834, 2018; Hu et al. *PNAS* 118(23) e2105747118, 2021).

La inflamación es un sello distintivo prominente de varias enfermedades neurodegenerativas, incluida la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la enfermedad de Huntington (HD) y la enfermedad de Alzheimer. En el caso de la enfermedad de Parkinson, las mutaciones en los genes PARKIN y PINK1 conducen a una mitofagia defectuosa, fuga de ADNmt en el citosol y producción de citocinas dependiente de cGAS-STING. Es importante destacar que el déficit motor y la pérdida de células neuronales observados en ratones mutadores de Parkin se pueden rescatar mediante ablación por STING (Slitter et al. *Nature* 561(7722) 258-262, 2018). Recientemente, la vía cGAS-STING se ha implicado en los procesos neuropatológicos asociados con la ELA y la degeneración lobular

frontotemporal. En un modelo preclínico de ELA impulsado por la sobreexpresión del alelo TDP-43 humano (A315T), la ablación de STING amortigua la neuroinflamación, mitiga la rápida progresión de la enfermedad y protege de la muerte prematura (Yu et al. *Cell* 183(3) 636– 649, 2020). Además, la administración de cGAS o inhibidores de STING mejora la inflamación en curso, mejora la función motora y aumenta la supervivencia en el modelo de ratón SOD1-ALS (Tan et al. *iScience* 25:104404, 2022). Por último, los pacientes con ALS con expansión repetida de C9orf72 presentan una firma de interferón tipo I mejorada que se impulsa al menos en parte por la activación de STING (McCauley et al. *Nature* 585(7823) 96-101, 2020). El aumento de la actividad de cGAS también se ha asociado con respuestas inflamatorias en las células estriadas de la HD, y la activación de la microglía con Tau se ha relacionado con la vía PQBP1-cGAS-STING (Sharma et al. *PNAS* 117(27) 5989–15999, 2020; Jin et al. *Nat Commun* 12(1) 6565, 2021).

Se ha propuesto la activación de la vía cGAS-STING con ADNmt como un posible mecanismo subyacente a la inflamación inducida por la obesidad y la disfunción metabólica. La deficiencia y/o inhibición de STING previene (al menos parcialmente) la inflamación del tejido adiposo inducida por la dieta, la obesidad, la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa, y reduce la senescencia de las células b pancreáticas (Mao et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 37(5) 920-929, 2017; Hu et al *FASEB J* 36(5) e22266, 2022). Además, la señalización excesiva de cGAS-STING se ha implicado en otras enfermedades metabólicas tal como NAFLD y NASH. Los laboratorios independientes han demostrado que la deficiencia de STING disminuye la gravedad de la esteatosis hepática, la inflamación y la fibrosis en modelos murinos tanto de dieta deficiente en metionina/colina (MCD) como de dieta alta en grasas (HFD) (Luo et al *Gastroenterology* 155(6) 1971-1984, 2018; Yu et al. *J Clin Invest* 129(2) 546-555, 2019; Zhang et al. *Front Immunol* 13:931176, 2022).

Se ha demostrado un aumento de la señalización de cGAS-STING en la lesión renal aguda (AKI), el riñón crónico (CKD) y otras indicaciones asociadas con la fibrosis. La fuga de ADNmt inducida por cisplatino desencadena inflamación tubular y progresión de la lesión renal aguda, que se puede rescatar mediante deficiencia de STING o tratamiento con inhibidor de STING (Maekawa et al. *Cell Rep* 29(5) 1261-1273, 2019; Gong et al, *Am J Physiol Renal Physiol* 320(4) F608-F616, 2021). La enfermedad renal crónica (CKD), caracterizada por lesión renal, inflamación y fibrosis tisular, se ha asociado con la integridad mitocondrial comprometida y la liberación de ADNmt. Además, la ablación genética o la inhibición farmacológica de STING mejora la inflamación y la fibrosis renal inducida por la pérdida de TFAM y la inducida por FA, y mejora la función renal en ratones transgénicos APOL1 que

expresan el alelo de riesgo G2 (Chung et al. *Cell Metab* 30(4) 784-799, 2019; Wu et al. *J Clin Invest* 131(20) e136329, 2021). Recientemente, Zhang et al. propusieron que la fibrosis impulsada por cGAS-STING es facilitada por una vía cGAS–STING–PERK no canónica (Zhang et al. *Nat Cell Biol* 24(5) 766-782, 2022).

5 La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) se caracteriza por la cicatrización pulmonar progresiva. Se cree que la fisiopatología se basa en micro lesiones locales repetitivas que conducen al daño del ADN, la muerte celular y la fibrosis. En el modelo murino clásico inducido por bleomicina de fibrosis pulmonar, la contribución de la vía cGAS-STING a la patología de la enfermedad es controvertida. En tanto que Savigny et al. sugieren que STING desempeña
10 un papel protector en el modelo de bleomicina al limitar la fibrosis pulmonar, Zhang et al. informan un fenotipo fibrótico menos grave en ratones deficientes en Sting en comparación con ratones WT en respuesta a bleomicina (Savigny et al. *Front Immunol* 11:588799, 2021; Zhang et al. *Nat Cell Biol* 24(5) 766-782, 2022). La administración de inhibidor de STING también mejora la lesión pulmonar aguda mediada por isquemia-reperfusión intestinal como
15 lo demuestran las puntuaciones reducidas de lesión pulmonar y la fibrosis atenuada (Yang et al. *Eur J Med Res* 27(1) 79, 2022). Además, la señalización de cGAS-STING induce inflamación pulmonar en respuesta a la exposición al humo del cigarrillo, una causa principal de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y partículas de sílice (Nascimento et al. *Sci Rep* 9(1) 14848, 2019; Benmerzoug et al. *Nat Com* 9(1) 5226, 2018).

20 El infarto de miocardio (IM) causa muerte celular isquémica en el corazón, liberando desechos de las células moribundas. El ADN de cardiomiocitos liberado es fagocitado por macrófagos infiltrantes, lo que conduce a la producción de IFN tipo I mediada por cGAS-STING. El bloqueo genético o farmacológico de la vía cGAS–STING protege contra la remodelación ventricular adversa inducida por MI, mejora la función contráctil y aumenta la
25 supervivencia después del infarto de miocardio (King et al. *Nat Med* 23(12) 1481-1487, 2017; Cao et al. *Circulation* 137(24) 2613-2634, 2018; Lai et al. *J Am Heart Assoc* 10(15) e020754, 2021; Rech et al. *Life Sci* 291:120263, 2022). Además, la disminución de cGAS-STING reduce la hipertrofia cardíaca inducida por sobrecarga de presión y mejora la función cardíaca en el modelo de constricción aórtica transversal (TAC) de ratón (Hu et al. *Am J Physiol Heart circ*
30 *Physiol* 318(6) H1525-H1537, 2020). La activación de la vía cGAS-STING también se ha implicado en el desarrollo de aterosclerosis y lesión cerebral por accidente cerebrovascular isquémico (Pham et al. *Eur Heart J* 42(42) 4336-4348, 2021; Li et al., *EMBO Mol Med* 12(4) e11002, 2020).

La señalización excesiva de cGAS-STING contribuye a la inflamación aguda y crónica en múltiples tejidos y, además de las enfermedades mencionadas anteriormente, la vía cGAS-STING se ha relacionado con la patogénesis de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD, por sus siglas en inglés) (Kerur et al. *Nat Med* 24(1) 50-61, 2018), pancreatitis aguda (Zhao et al. *Gastroenterología* 154(6): 1822-1835, 2018), acné (Fischer et al. *Front Immunol* 11:571334, 2020) y sepsis (Hu et al., *EBioMedicine* 41:497-508, 2019).

En los últimos 5 años, varios estudios han demostrado que la liberación de fragmentos de cromatina en el citosol puede activar la vía cGAS-STING e inducir senescencia (Yang et al. *PNAS Sci* 114(23) E4612-E4620, 2017; Gluck et al. *Nat Cell Biol* 19(9) 1061-1070, 2017). Las células senescentes tienen un fenotipo secretor distintivo (fenotipo secretor asociado a la senescencia), que se define por cambios en la expresión de citocinas proinflamatorias, quimiocinas, componentes de matriz extracelular y metaloproteinasas de matriz (MMP). Se cree que el fenotipo secretor asociado a la senescencia contribuye a muchas enfermedades crónicas asociadas con el envejecimiento, incluida la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular, la artritis, la diabetes tipo 2, las enfermedades neurodegenerativas y otras. La inhibición de cGAS puede reducir la inflamación crónica y proporcionar beneficios en muchas indicaciones asociadas con la población de pacientes ancianos.

La infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2) es la causa de la enfermedad COVID-19. Se ha informado que la interacción del SARS-CoV-2 con la célula hospedera activa la vía cGAS-STING a través de la vía no canónica (Neufeldt et al. 2022, *Commun Biol* 5(1) 45, 2022; Di Domizio et al. *Nature* 603(7899) 145-151, 2022). La fusión del SARS-CoV-2 con la célula hospedera da como resultado micronúcleos citosólicos que se unen y activan cGAS para inducir una respuesta de interferón (Liu et al. *Señal Sci* 5(729) eabg8744, 2022). En tanto que la activación de la vía cGAS-STING durante una infección por SARS-CoV-2 producirá citocinas que pueden inhibir la replicación viral, la activación extensa conducirá a respuestas inmunitarias incontroladas causantes de la inmunopatología COVID-19 (Di Domizio et al. *Nature* 603(7899) 145-151, 2022). Se espera que la inhibición farmacológica de la vía cGAS-STING module la respuesta inmunitaria después de la infección, lo que, por lo tanto, puede mitigar la inmunopatología asociada con los síntomas de la enfermedad. Los ratones infectados con SARS-CoV-2 a los que se les administró un antagonista de STING dos días después de la infección demuestran una patología reducida y niveles reducidos de IFN de tipo I y otras citocinas en sus pulmones (Di Domizio et al. *Nature* 603(7899) 145-151, 2022). La activación de la vía cGAS-STING también

se ha asociado con una variedad de otros patógenos virales y bacterianos.

Múltiples laboratorios han estudiado el papel de la vía cGAS-STING en el cáncer. Muchas células cancerosas se presentan con inestabilidad genómica, lo que conduce a la formación de micronúcleos y activación de cGAS. La señalización cGAS-STING inducida da como resultado procesos antitumorales o protumorigénicos, dependiendo del contexto. Por un lado, las citocinas, tal como IFN tipo I, producidas por la vía cGAS-STING activada aumentan las respuestas de las células asesinas naturales (NK) y las células T CD8+ para una vigilancia tumoral más potente (Marcus et al. *Immunity* 9(4) 754-763, 2018; Woo et al. *Immunity* 41(5) 830-842, 2014). Por otro lado, la activación de la vía cGAS-STING se ha relacionado con metástasis y evasión inmune. Se ha propuesto que las células tumorales con alta inestabilidad genómica, que es el sello distintivo de los tumores metastásicos, utilizan la vía cGAS-STING para facilitar la invasión celular (Bakhoum et al. *Nature* 553(7689) 467– 472, 2018). Además, cGAS y STING dan forma al microentorno tumoral inmunosupresor mediante el reclutamiento de células T reguladoras y células supresoras mieloides, así como la regulación positiva de los inhibidores del punto de control inmunitario, tal como el ligando de muerte programada 1 (PD-L1) (Ding et al. *Biochim Biophys Acta* 1852(11) 2494-2503, 2015; Liang et al. *Nat Commun* 8(1) 1736, 2017; Nakamura et al. *J Immunother Cancer* 9(7) e002852, 2021).

En una modalidad, La presente invención se refiere a compuestos, composiciones que los contienen y a su uso en el tratamiento de diversos trastornos, en particular condiciones autoinmunitarias, autoinflamatorias o inmunomediadas, tal como lupus eritematoso sistémico (SLE), lupus eritematoso cutáneo (CLE), nefritis lúpica, síndrome de Sjogren, dermatomiositis, esclerodermia, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Parkinson (PD) y enfermedad de Alzheimer (AD), lesión renal aguda, enfermedad renal crónica, enfermedad o lesión renal diabética, nefropatía APOL1, glomeruloesclerosis segmentaria focal, nefropatía membranosa, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar intersticial, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hipertrofia cardíaca/insuficiencia cardíaca, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), en particular lupus eritematoso sistémico , lupus eritematoso cutáneo y nefritis lúpica.

En una modalidad, la presente invención se refiere a compuestos, composiciones que los contienen y a su uso en el tratamiento de diversos trastornos, en particular condiciones autoinmunitarias, autoinflamatorias o inmunomediadas, tal como lupus eritematoso sistémico (SLE), lupus eritematoso cutáneo (CLE), nefritis lúpica, síndrome de Sjogren, dermatomiositis,

esclerodermia, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Parkinson (PD) y enfermedad de Alzheimer (AD), lesión renal aguda, enfermedad renal crónica, lesión renal diabética, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hipertrofia cardíaca/insuficiencia cardíaca, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), en particular lupus eritematoso sistémico.

En un aspecto de la invención, se proporciona un método de tratamiento de una condición autoinmunitaria, autoinflamatoria o mediada por el sistema inmunitario en un ser humano en necesidad del mismo que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo para su uso en terapia.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo para su uso en el tratamiento de una condición autoinmunitaria, autoinflamatoria o mediada por el sistema inmunitario.

En un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una condición autoinmunitaria, autoinflamatoria o mediada por el sistema inmunitario.

En una modalidad, la condición autoinmunitaria, autoinflamatoria o inmunomediada se selecciona del grupo que consiste en lupus eritematoso sistémico (SLE), lupus eritematoso cutáneo (CLE), nefritis lúpica, síndrome de Sjogren, dermatomiositis y esclerodermia, particularmente lupus eritematoso sistémico.

En una modalidad, la condición autoinmunitaria, autoinflamatoria o mediada por el sistema inmunitario es lupus eritematoso sistémico (SLE). En una modalidad, el lupus eritematoso sistémico se caracteriza por ser de moderado a grave.

En una modalidad, la condición autoinmunitaria, autoinflamatoria o inmunomediada es nefritis lúpica.

En una modalidad, la condición autoinmunitaria, autoinflamatoria o mediada por el sistema inmunitario se selecciona del grupo que consiste en esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Parkinson (PD) y enfermedad de Alzheimer (AD), lesión renal aguda, enfermedad renal crónica, lesión renal diabética, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hipertrofia cardíaca/insuficiencia cardíaca, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD).

En una modalidad, se proporciona un método de tratamiento del lupus eritematoso sistémico en un ser humano en necesidad del mismo que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo para su uso en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico.

En una modalidad, el lupus eritematoso sistémico se caracteriza por ser de moderado a grave.

Por lo tanto, en una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo para su uso en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico de moderado a grave.

En una modalidad, el lupus eritematoso sistémico se caracteriza por lupus eritematoso sistémico activo.

En una modalidad, el lupus eritematoso sistémico es lupus eritematoso sistémico activo, de moderado a grave.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo para su uso en el tratamiento de la nefritis lúpica.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo para su uso en el tratamiento de la nefritis lúpica identificada mediante biopsia.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo para

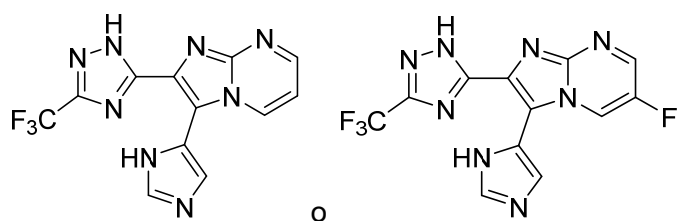
su uso en el tratamiento del lupus eritematoso cutáneo. En una modalidad, el lupus eritematoso cutáneo es subagudo o crónico.

En una modalidad adicional, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico.

En una modalidad adicional, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la nefritis lúpica.

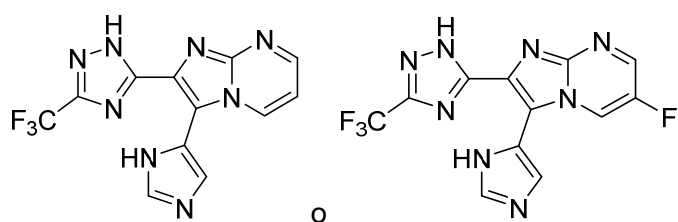
En una modalidad adicional, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del lupus eritematoso cutáneo.

En una modalidad, se proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo



para su uso en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico.

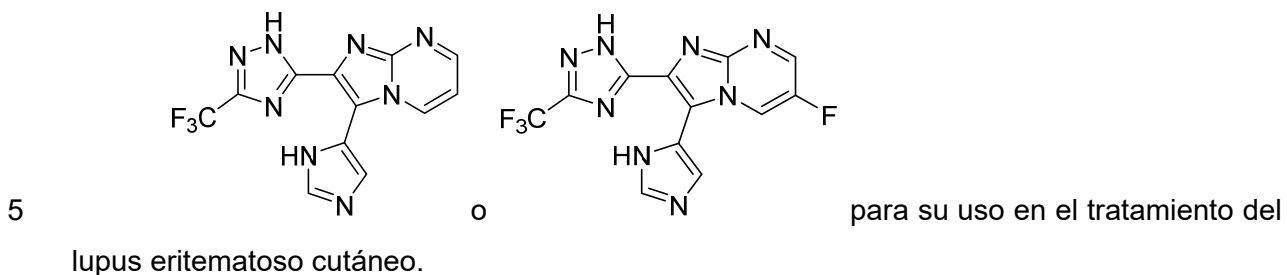
En una modalidad, se proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo



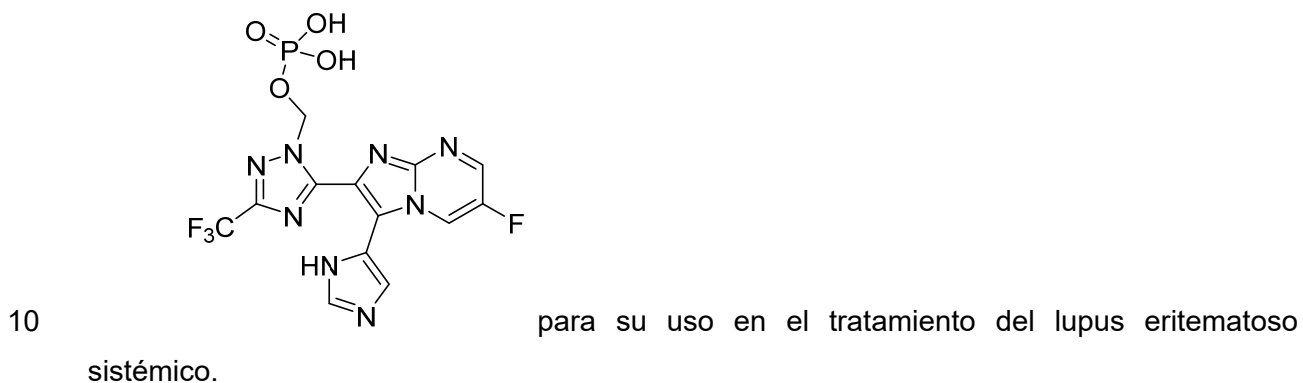
para su uso en el tratamiento de

la nefritis lúpica.

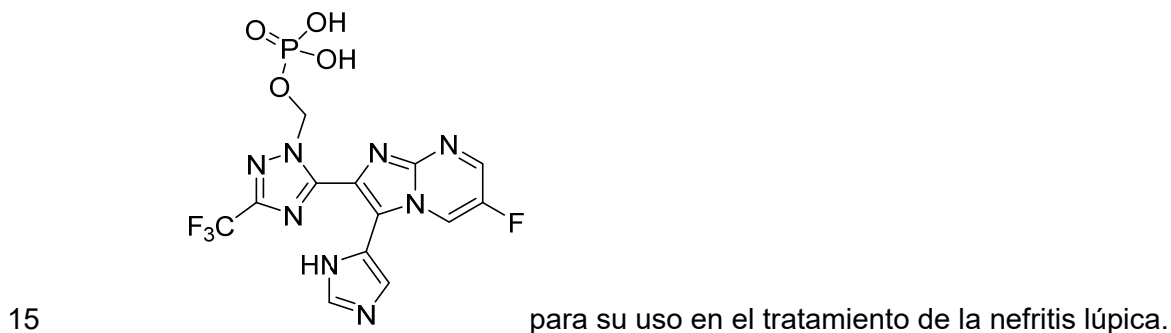
En una modalidad, se proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo



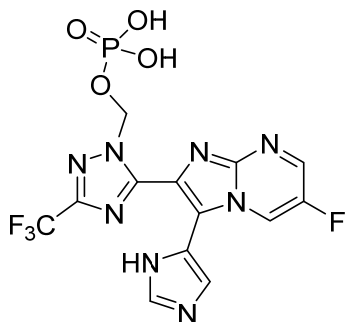
En una modalidad, se proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo



En una modalidad, se proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo



En una modalidad, se proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo



para su uso en el tratamiento del lupus eritematoso

5 cutáneo.

Composiciones farmacéuticas/ Vías de administración / Dosificaciones

En tanto que es posible que para su uso en terapia, los compuestos de la invención se puedan administrar como el producto químico bruto, es común presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica.

10 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes deben ser aceptables en el sentido de que son compatibles con los demás ingredientes de la composición y no perjudiciales para
15 el receptor de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para su administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral (que incluye bucal o sublingual), rectal, inhalada, intranasal, tópica (que incluye bucal, sublingual o transdérmica), ocular (que incluye
20 tópica, intraocular, subconjuntival, episcleral, sub-Tenon), parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Esas composiciones se pueden preparar mediante cualquier método conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, asociando el ingrediente activo con el o los excipientes.

En una modalidad, la composición farmacéutica se presenta para administración oral, por ejemplo, como un comprimido o cápsula. Otras composiciones adecuadas para
25 administración oral pueden ser polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en

agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo se puede emplear solo o en combinación con otros agentes terapéuticos. Las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden, por lo tanto, la administración de al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uso de al menos otro agente terapéuticamente activo. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y los otros agentes terapéuticamente activos se pueden formular y administrar juntos en una única composición farmacéutica o se pueden formular y administrar por separado. Cuando se formula y administra por separado, la administración se puede presentar simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden.

Un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo se puede usar en combinación con uno o más agentes terapéuticos que pueden ser útiles en el tratamiento de condiciones autoinmunitarias, autoinflamatorias o mediadas por el sistema inmunitario.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona una combinación de (i) un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo; y (ii) un agente inmunomodulador.

En una modalidad, el agente inmunomodulador es belimumab también conocido como BENLYSTA.

En una modalidad, la presente invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo junto con un agente inmunomodulador.

En una modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo junto con un agente inmunomodulador para su uso en terapia de combinación en el tratamiento de una condición autoinmunitaria, autoinflamatoria o mediada por el sistema inmunitario, particularmente lupus eritematoso sistémico.

En una modalidad, la presente invención proporciona un método de tratamiento de una condición autoinmunitaria, autoinflamatoria o mediada por el sistema inmunitario, que

comprende administrar un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo junto con un agente inmunomodulador.

5 En una modalidad, un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo se puede usar en combinación con uno o más agentes terapéuticos útiles en el estándar de atención para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico, tal como, por ejemplo, antimaláricos, esteroides e inmunosupresores.

10 En una modalidad, un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo se puede usar en el tratamiento de pacientes con les que no han respondido al estándar de atención.

15 En una modalidad, un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo se puede usar en el tratamiento de pacientes con les que reciben atención estándar y no han respondido a al menos un inmunosupresor.

En una modalidad, un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo se puede usar en el tratamiento de pacientes con les activo, moderado a grave que reciben el estándar de atención y no han respondido a al menos un inmunosupresor.

20 En una modalidad, un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero del mismo se puede usar en el tratamiento de pacientes con les que no se controla mediante el tratamiento con el estándar de atención solo.

Ejemplos

25 Métodos sintéticos generales

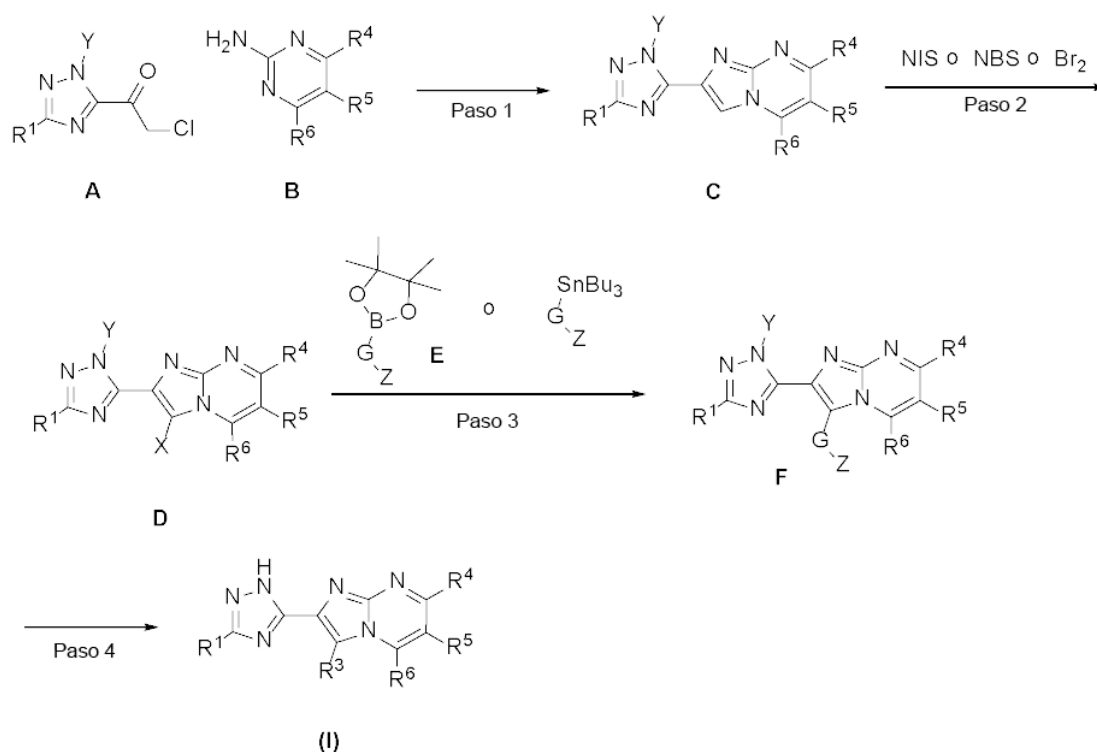
Los compuestos de esta invención se pueden preparar usando procedimientos sintéticos ilustrados en los esquemas de reacción a continuación y el conocimiento de un químico orgánico experto. Las síntesis proporcionadas en estos esquemas son aplicables para producir compuestos de la invención que tienen una variedad de grupos sustituyentes diferentes que emplean precursores apropiados, que se protegen adecuadamente si es

30

necesario, para lograr la compatibilidad con las reacciones descritas en la presente. La desprotección posterior, cuando es necesaria, proporciona compuestos de la naturaleza generalmente divulgada. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando dichos grupos protectores adecuados son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica; ejemplos de los cuales se pueden encontrar en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" (Peter G. M. Nuts, 5ª edición, J. Wiley and Sons, 2014). Los compuestos intermedios (compuestos utilizados en la preparación de los compuestos de la invención) también pueden estar presentes como sales.

Método general 1 (Esquema 1)

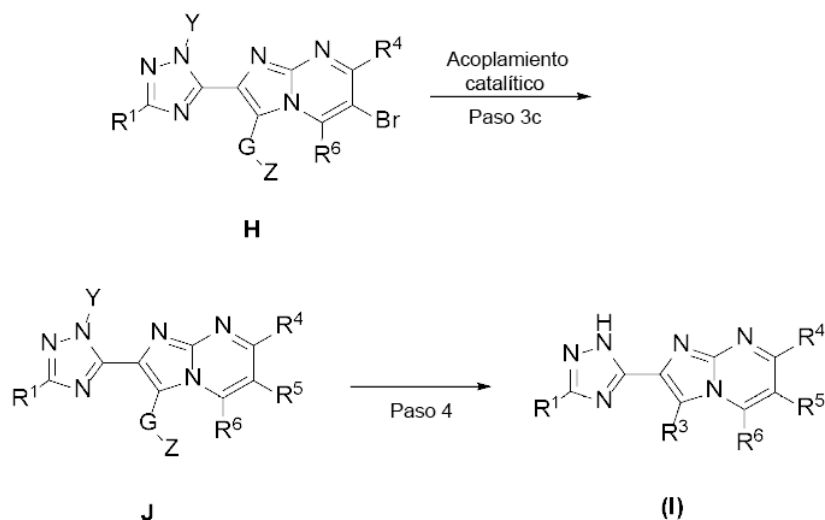
10 Un compuesto de halocetona triazol adecuadamente protegido (**A**) y pirimidin-2-amina (**B**) se combinan en un disolvente adecuado tal como EtOH y se calientan para proporcionar la imidazopirimidina resultante (**C**). La halogenación de la imidazopirimidina con un reactivo adecuado tal como N-bromosuccinimida proporciona (**D**), donde X es halógeno. El acoplamiento mediado por catalizador de (**D**) con reactivos adecuados tales como boronato
15 (**E**) proporciona imidazopirimidina sustituida (**F**), donde -G-Z está protegido con R³ con un grupo protector adecuado. La eliminación del grupo protector de triazol (Y) y cualquier otro grupo protector potencial, mediante cualquier método apropiado, tal como hidrólisis ácida, proporciona el 1H-triazol deseado de Fórmula (I).



Esquema 1

Método general 2 (Esquema 2)

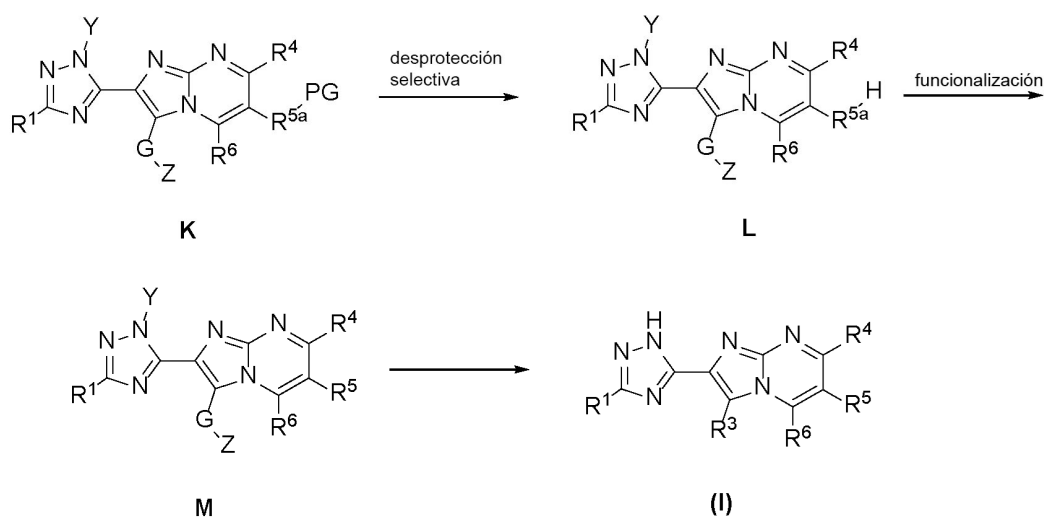
La bromimidazopirimidina (**H**) que se puede preparar mediante el Método General 1 (donde R^5 es Br), se acopla con un socio apropiado mediante acoplamiento mediado por catalizador (es decir, haluro de alquilo con fotocatalisis) para proporcionar **J**, donde -G-Z está protegido con R^3 con un grupo protector adecuado. La eliminación del grupo protector de triazol (Y) y cualquier otro grupo protector potencial, mediante AN método apropiado, tal como hidrólisis ácida, proporciona el 1H-triazol deseado de Fórmula (I).



Esquema 2

Método general 3 (Esquema 3)

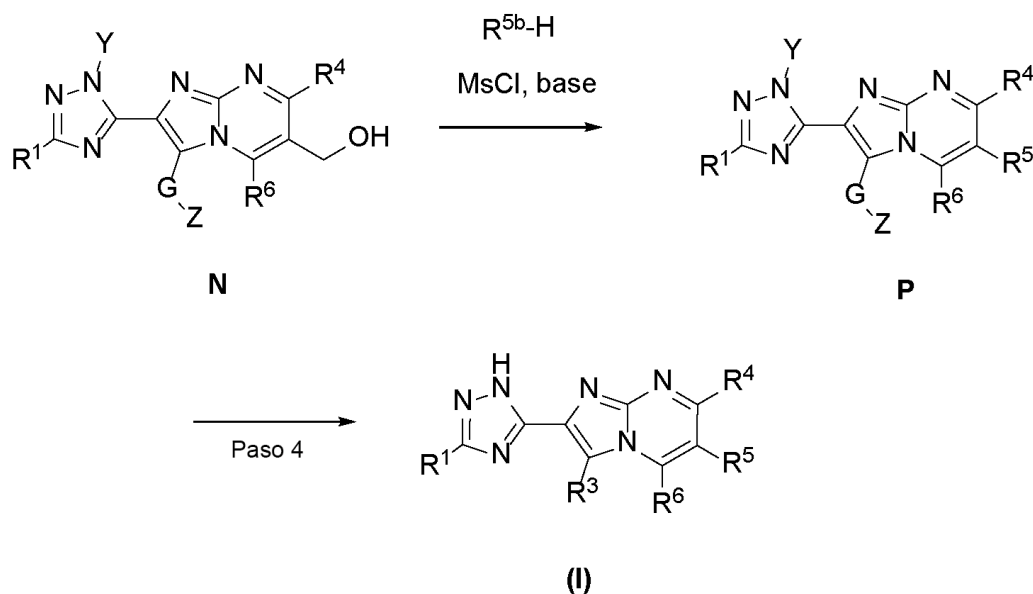
Una imidazopirimidina (**K**) con grupos funcionales adecuadamente protegidos (PG = Grupo de Protección) en R⁴, R⁵ o R⁶ (R⁵ como se muestra), preparada mediante el Método 1, puede desprotegerse selectivamente para proporcionar **L** y luego funcionalizarse adicionalmente (por ejemplo, mediante alquilación electrófila) para proporcionar **M**. La eliminación de los grupos protectores restantes (Y y Z) proporciona compuestos de Fórmula (I).



Esquema 3

Método general 4 (Esquema 4)

Una imidazopirimidina (**N**) que lleva un alcohol primario en una cualquiera (o más) de las posiciones que llevan R⁴, R⁵ o R⁶ (R⁵ como se muestra), sintetizada mediante el Método 1, se convierte en un grupo saliente (tal como mesilato) y se desplaza por un nucleófilo apropiado para proporcionar **P**. Es posible una elaboración adicional, antes de la eliminación de los grupos protectores restantes (Y y Z) para proporcionar los compuestos de la Fórmula (I).

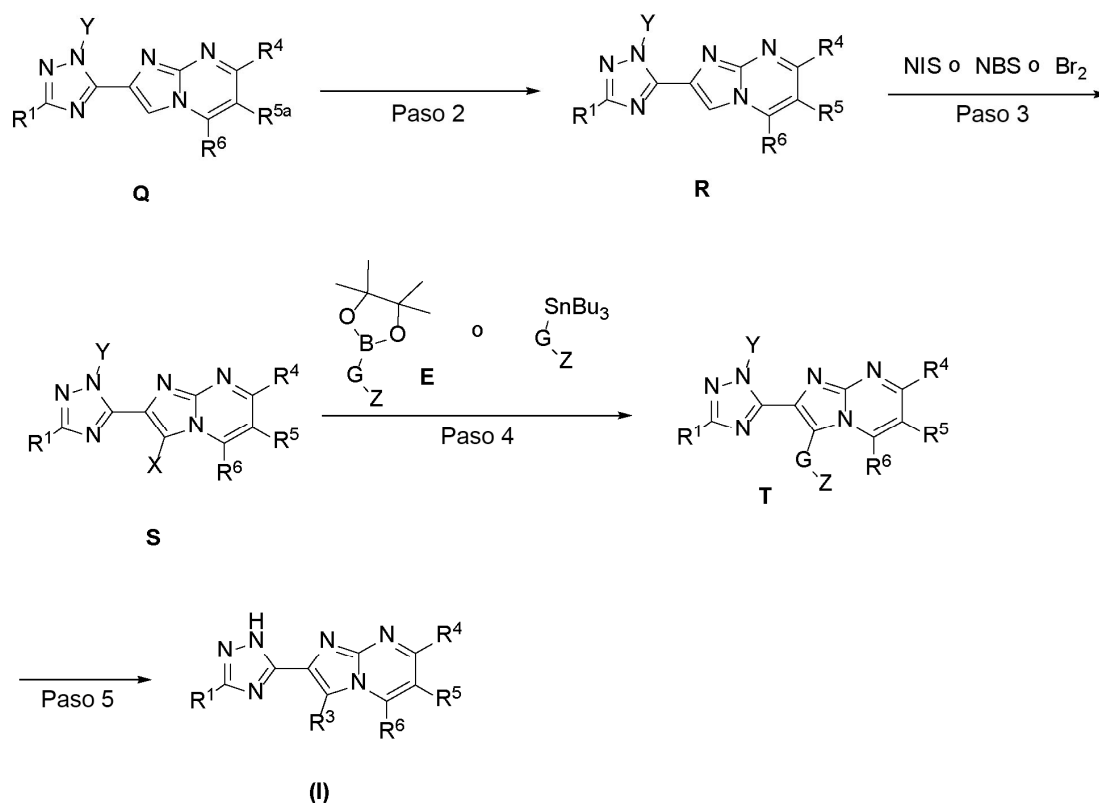


Esquema 4

Método general 5 (Esquema 5)

El Método 5 es una extensión del Método 1, con pasos de funcionalización adicionales después de la formación de imidazopirimidina. Cuando R^{5a} se puede funcionalizar adicionalmente (tal como la introducción de un nuevo sustituyente mediante acoplamiento mediado por catalizador o alquilación electrófila) la reacción proporciona imidazopirimidina sustituida (**R**). Este grupo se puede modificar adicionalmente mediante métodos conocidos para proporcionar el grupo R^5 deseado. Posteriormente, la halogenación de la imidazopirimidina con un reactivo adecuado tal como N-bromosuccinimida proporciona (**S**). El acoplamiento mediado por catalizador de (**S**) con reactivos adecuados tal como boronato (**E**) proporciona imidazopirimidina sustituida (**T**). La eliminación del grupo protector de triazol (Y) y cualquier otro grupo protector potencial (por ejemplo, Z), mediante cualquier método apropiado, tal como hidrólisis ácida, proporciona compuestos de 1H-triazol de Fórmula (I).

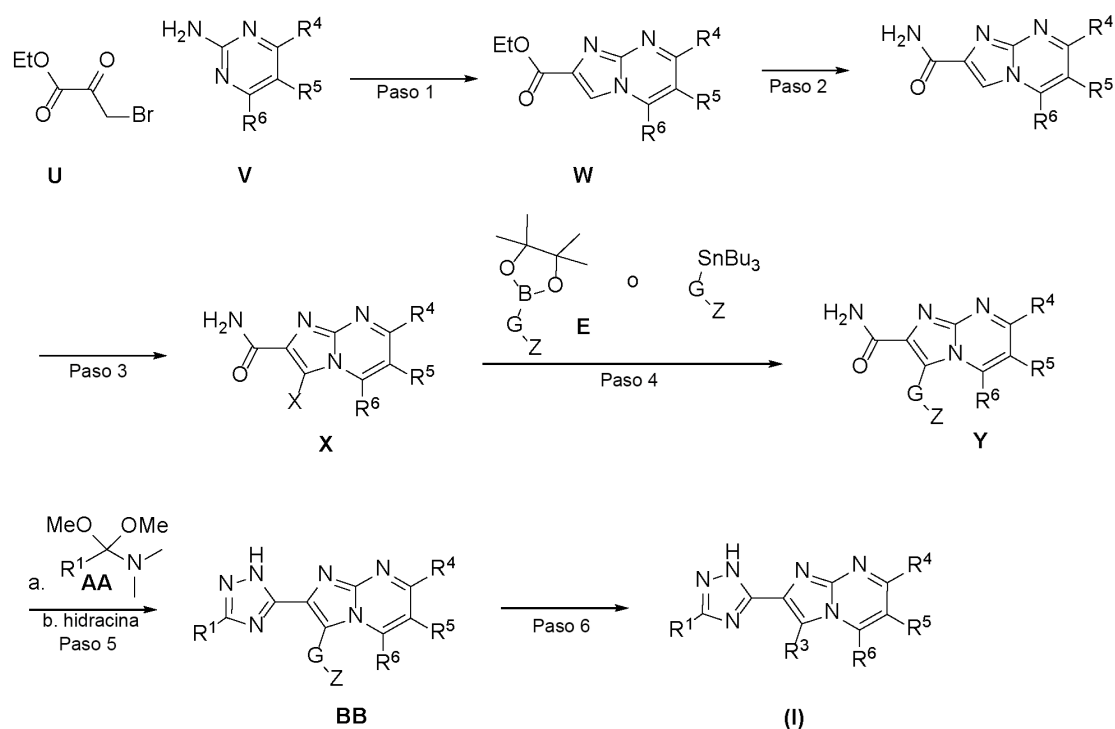
Este método también se aplicaría a moléculas donde los grupos en las posiciones R4 o R6 se pueden modificar como se indicó anteriormente.



Esquema 5

Método general 6 (Esquema 6)

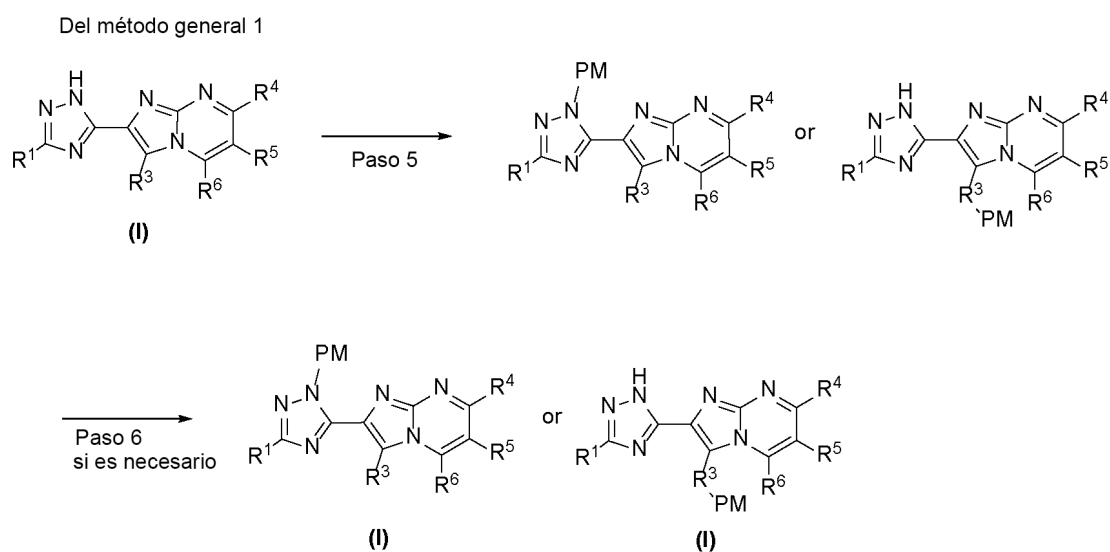
El Método General 6 emplea una estrategia sintética de formación de triazol de etapa tardía. La imidazopirimidina (**W**) se forma mediante la reacción de **U** y **V**. La formación de amida y la posterior halogenación de la imidazopirimidina con un reactivo adecuado tal como N-bromosuccinimida proporciona **X**. El acoplamiento mediado por catalizador de **X** con un reactivo adecuado tal como boronato **E** proporciona imidazopirimidina sustituida **Y**. Formación de triazol en dos pasos mediante condensación con un reactivo que comprende R^1 (**AA**) para formar la amidina seguido de condensación con hidrazina y ciclación para dar el triazol (**BB**). La eliminación del grupo protector Z se puede lograr en este paso o con un paso de desprotección separado para proporcionar compuestos de 1H-triazol de Fórmula (**I**).



Esquema 6

Método general para preparación de profármaco (Esquema 7)

- El triazol (I) que se puede preparar mediante uno de los Métodos Generales descritos, se hace reaccionar con un reactivo apropiado para proporcionar un profármaco de Fórmula (I) (PM = Porción de Profármaco) que puede contener grupos protectores adicionales. Si hay grupos protectores presentes, la eliminación mediante un método apropiado en el Paso 6 completará la síntesis. Las porciones de profármaco también se pueden incorporar en una etapa más temprana en la síntesis.



Esquema 7

HPLC autopreparativa dirigida por masa (MDAP)

Se utilizó HPLC autopreparativa dirigida por masa para la preparación de los compuestos de esta invención, y las condiciones se dan a continuación. La detección UV fue una señal promediada de longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas utilizando ionización por electropulverización en modo positivo y negativo de barrido alternativo.

Método MDAP A

El método A se realizó en una columna Xselect CSH C₁₈ (típicamente 150 mm x 30 mm d.i. 5µm de diámetro de empaque) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

A = solución de ácido trifluoroacético al 0,1% v/v en agua

B = solución al 0,1% v/v de ácido trifluoroacético en acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Velocidad de flujo (mL/min)	%A	%B
0	40	95	5

3	40	95	5
12	40	65	35
12,5	40	1	99
17	40	1	99

Método MDAP B

El método B se realizó en una columna Xselect CSH C₁₈ (típicamente 150 mm x 30 mm d.i. 5µm de diámetro de empaque) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

A = solución de ácido fórmico al 0,1% v/v en agua

B = solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Velocidad de flujo (mL/min)	%A	%B
0	40	85	15
1	40	85	15
10	40	45	55
10,5	40	1	99
15	40	1	99

10 Método MDAP C

El método C se realizó en una columna Xselect CSH C₁₈ (típicamente 150 mm x 30 mm d.i. 5µm de diámetro de empaque) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

A = solución de ácido fórmico al 0,1% v/v en agua

15 B = solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Velocidad de flujo (mL/min)	%A	%B
0	40	95	5
3	40	95	5
22	40	65	35
22,5	40	1	99
27	40	1	99

Método MDAP D

El método D se realizó en una columna Xselect CSH C₁₈ (típicamente 150 mm x 30 mm d.i. 5µm de diámetro de empaque) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

A = solución de ácido fórmico al 0,1% v/v en agua

B = solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Velocidad de flujo (mL/min)	%A	%B
0	40	95	5
3	40	95	5
12	40	65	35
12,5	40	1	99
17	40	1	99

10 Método MDAP E

El método E se realizó en una columna Xselect CSH C₁₈ (típicamente 150 mm x 30 mm d.i. 5µm de diámetro de empaque) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

A = solución de ácido trifluoroacético al 0,1% v/v en agua

B = solución al 0,1% v/v de ácido trifluoroacético en acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Velocidad de flujo (mL/min)	%A	%B
0	40	85	15
1	40	85	15
10	40	45	55
10,5	40	1	99
15	40	1	99

Método MDAP F

- 5 El método F se realizó en una columna Xselect CSH C₁₈ (típicamente 150 mm x 30 mm d.i. 5µm de diámetro de empaque) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

A = solución de ácido fórmico al 0,1% v/v en agua

B = solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo.

- 10 El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Velocidad de flujo (mL/min)	%A	%B
0	40	70	30
1	40	70	30
10	40	15	85
10,5	40	1	99
15	40	1	99

Método MDAP G

El método G se realizó en una columna Xselect CSH C₁₈ (típicamente 150 mm x 30

mm d.i. 5µm de diámetro de empaque) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

A = solución de ácido fórmico al 0,1% v/v en agua

B = solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo.

5 El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Velocidad de flujo (mL/min)	%A	%B
0	40	50	50
1	40	50	50
10	40	1	99
10,5	40	1	99
15	40	1	99

Método MDAP H

El método H se realizó en una columna Xselect CSH C₁₈ (típicamente 150 mm x 30 mm d.i. 5µm de diámetro de empaque) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

10

A = solución de ácido trifluoroacético al 0,1% v/v en agua

B = solución al 0,1% v/v de ácido trifluoroacético en acetonitrilo.

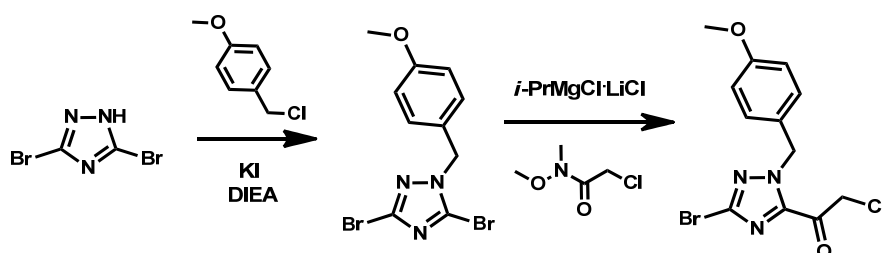
El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Velocidad de flujo (mL/min)	%A	%B
0	40	70	30
1	40	70	30
10	40	15	85
10,5	40	1	99
15	40	1	99

A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida para la preparación de Compuestos Intermedios y Ejemplos están disponibles comercialmente de, por ejemplo, PharmaTech y Sigma Aldrich.

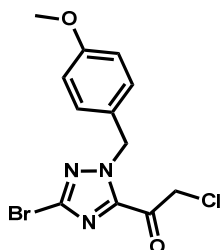
5 Compuesto Intermedio 1

1-(3-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-cloroetanova



Paso 1: 3,5-Dibromo-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol

A una solución de 3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol (200 g, 882 mmol) en AcCN (300 mL) a TA se añadieron DIEA (308 mL, 176 mmol), 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (143 mL, 1058 mmol) y KI (14,63 g, 88 mmol). Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (2 X 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 mL) y salmuera (500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM (250 mL) y se adsorbió en sílice (100 g), luego se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200 [1 kg]), eluyendo con EtOAc al 5-10% en hexano para producir el compuesto del título (190 g, 531 mmol, 60% de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS: [M+H]⁺ = 347,92



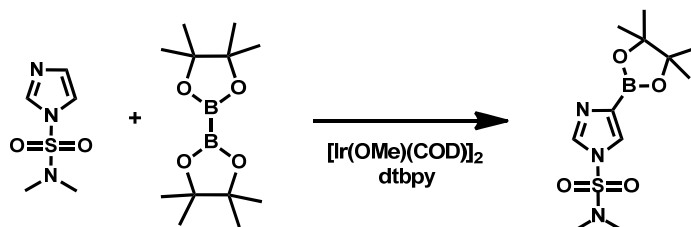
Paso 2: 1-(3-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-cloroetanova

A 3,5-dibromo-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol (100 g, 280 mmol) en THF (800 mL) a -40 °C se añadió cloruro de isopropilmagnesio litio (1M en THF) (559 mL, 559 mmol).

Después de 2 h, se añadió 2-cloro-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (42,3 g, 307 mmol) en THF (200 mL). Después de 1 h, la reacción se extinguió con NH₄Cl acuoso saturado (500 mL) y se extrajo con EtOAc (2 X 1 L). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se adsorbió en sílice (100 g) y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200 [400 g]), eluyendo con EtOAc al 10-20% en hexano para producir el compuesto del título (23,45 g, 66,5 mmol, 24% de rendimiento) como un sólido blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,33 - 7,41 (m, 2 H), 6,83 - 6,90 (m, 2 H), 5,66 (s, 2 H), 4,87 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H). LCMS: [M+H]⁺ = 345,92

10 Compuesto Intermedio 2

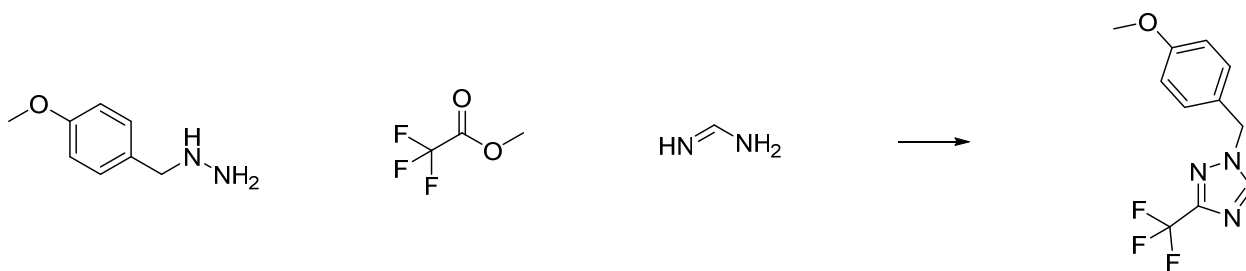
N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol-1-sulfonamida



Una mezcla de dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I) (3,0 g, 4,53 mmol) y bis(pinacolato)diboro (44,0 g, 173 mmol) en THF (150 mL) se agitó a 45 °C durante 20 min, luego se trató con una solución de 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridilo (1,50 g, 5,59 mmol) en THF (50 mL). Después de 20 min, se añadió una solución de *N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (20,0 g, 114 mmol) en THF (80 mL) y la temperatura se elevó a 65 °C. Después de 2 h, la reacción se concentró y el residuo resultante se trituroó con pentano para producir el compuesto del título (32,2 g, 102 mmol, 89% de rendimiento) como un sólido marrón. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,02 (d, *J* = 1,01 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 1,01 Hz, 1 H), 2,89 (s, 6 H), 1,39 (s, 12 H). LCMS: [M+H]⁺ = 220,1 (ácido borónico)

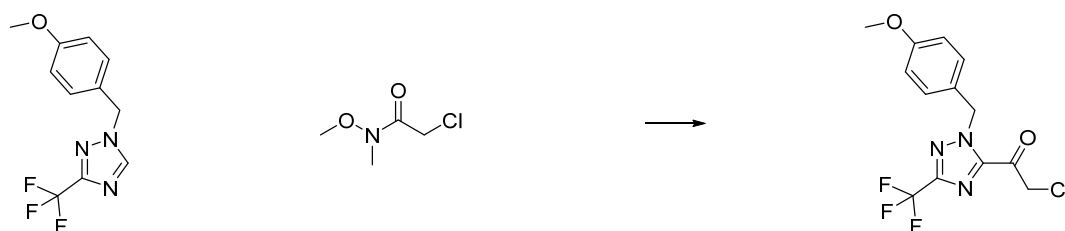
Compuesto Intermedio 3

2-Cloro-1-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etan-1-ona



Paso 1: 1-(4-Metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol

A una mezcla agitada de (4-metoxibencil)hidrazina, clorhidrato (50,0 g, 265 mmol) en metanol (500 mL), se le añadió metóxido de sodio al 25% en metanol (60,0 g, 278 mmol).
 5 Después de agitar la suspensión blanca durante 15 minutos, se añadió 2,2,2-trifluoroacetato de metilo (36,0 g, 281 mmol) gota a gota durante 30 minutos. La reacción se agitó durante 2 h adicionales. (LCMS mostró un nuevo pico del 92% (UV) a t_{RET} 0,75 min. Se observó $M+Na^+$ 271,2 débil para la hidrazina PMB acilada. PMB hidrazina SM t_{RET} 0,33 min. MS(ES) $[M+H]^+$ 121,0.) La reacción se trató con sal de ácido acético de acetato de formamidina (30,0 g, 288
 10 mmol), se calentó a reflujo a 85 °C y se agitó durante 24 h. (LCMS mostró un nuevo pico del 47% (UV) a t_{RET} 0,95 min con una MS débil (ES) $[M+H]^+$ 258,2) La reacción se evaporó a sequedad, se absorbió en EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso, secado (Na_2SO_4), filtrado y evaporado hasta sequedad. Purificado mediante cromatografía en gel de sílice (Isco RediSep
 15 Rf Gold 330g, 0% durante 4 minutos a 30% durante 2 minutos y luego a 70% durante 15 minutos EtOAc en heptano). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron hasta sequedad para producir el producto 1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol (45,4 g) como un aceite amarillo, que solidificó al vacío hasta un sólido amarillo. Este material se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción. La reacción se repitió cinco veces más para proporcionar un total de 260,5 g de producto. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (s, 1H),
 20 7,35-7,30 (m, 2H), 6,97 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,87 (s, 3H). LCMS m/z 258,2 $[M+H]^+$



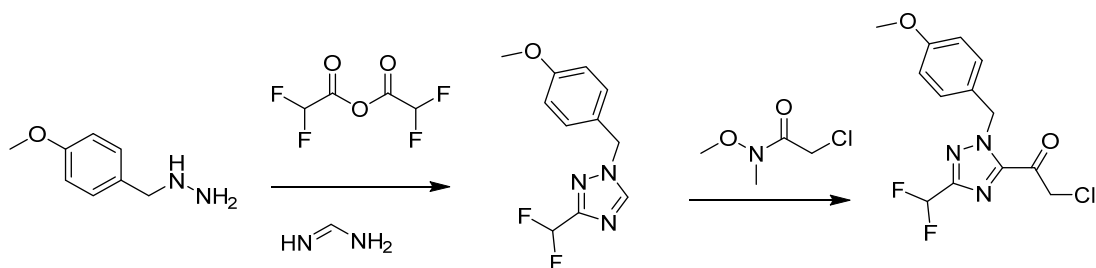
Paso 2

La reacción a continuación se realizó a media escala dos veces y luego se combinó después de la purificación.

A una solución agitada de 1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol (64,0 g, 249 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (400 mL) bajo nitrógeno a -10 °C (hielo, NaCl) se añadió gota a gota complejo de cloruro de litio y cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio 1,0 N (400 mL, 400 mmol) durante 30 minutos. La reacción se agitó durante 30 min, luego se trató con una solución de 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida (58,0 g, 422 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (140 mL). La reacción se agitó durante 1 hora y luego se extinguió cuidadosamente con HCl 1N acuoso (500 mL). (pH ~4) La reacción se extrajo con EtOAc (300 mL), se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. Purificado mediante cromatografía en gel de sílice (Isco RediSep Rf Gold 330g, 25 a 60% CH₂Cl₂ en heptano; el sólido se cargó con 30 g Isolute HM-N). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron hasta sequedad para producir el producto 2-cloro-1-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etan-1-ona (53,21 g, 159 mmol, 64,1% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,91 (d, J=8,6 Hz, 2H), 5,78 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

15 Compuesto Intermedio 4

2-cloro-1-(3-(difluorometil)-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etan-1-ona



Paso 1

A una mezcla de (4-metoxibencil)hidrazina, clorhidrato (25 g, 133 mmol) y carbonato de potasio (37,5 g, 271 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF) (250 mL) se añadió anhídrido 2,2-difluoroacético (25 mL, 201 mmol) gota a gota durante 30 min. La reacción se agitó durante 30 min y luego se diluyó con EtOAc (300 mL) y agua (500 mL). La fase de acetato de etilo se retiró, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó *in vacuo*. El residuo se absorbió en etanol (250 mL) y se trató con sal de ácido acético de acetato de formamidina (20 g, 192 mmol) a 100°C durante 24 horas con ácido acético (75 mL, 1310 mmol) añadido después de 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó *in vacuo*. El residuo se absorbió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso, (Na₂SO₄)

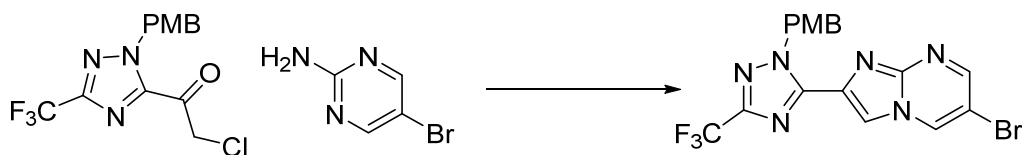
secado, filtrado y evaporado *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Isco RediSep Rf Gold 220g, EtOAc al 20 a 80% en heptano) produjo 3-(difluorometil)-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol (26 g, 75% de rendimiento) como un aceite amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,06 (s, 1H), 7,28-7,31 (m, 2H), 6,93-6,99 (m, 2H), 6,75 (t, J=53,7 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,86 (s, 3H). LCMS *m/z* 240,2 [M+H]⁺

Paso 2

A una solución agitada de 3-(difluorometil)-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol (25 g, 105 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL) bajo nitrógeno a -10 °C (hielo, NaCl) se añadió gota a gota complejo de cloruro de litio y cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio 1,0 N en THF/tolueno (180 mL, 180 mmol) durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, luego se trató con una solución de 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida (25 g, 182 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL). La reacción se agitó durante 1 hora y luego se extinguió cuidadosamente con HCl (450 mL) (pH ~4). La reacción se extrajo con EtOAc (300 mL), se lavó (salmuera), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Isco RediSep Rf Gold 330g, EtOAc al 10 a 50% en heptano). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron *in vacuo* para producir 2-cloro-1-(3-(difluorometil)-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etan-1-ona (19,6 g, 59,4% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,42 (d, J=8,87 Hz, 2H), 6,90 (d, J=8,87 Hz, 2H), 6,76 (t, J=53,3 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). LCMS *m/z* 316,0 [M+H]⁺ (débil).

Compuesto Intermedio 5

6-bromo-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina

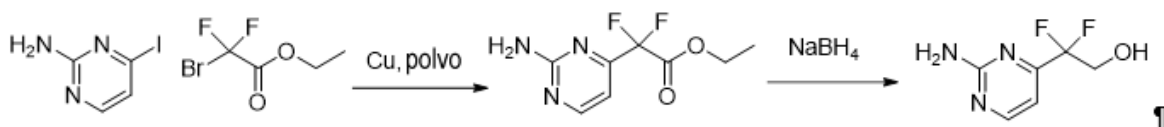


Una mezcla de 2-cloro-1-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etan-1-ona (4,0 g, 11,99 mmol, **Compuesto Intermedio 3**), 5-bromopirimidin-2-amina (4,2 g, 24,14 mmol) e isopropanol (60 mL) se sometió a reflujo durante 3 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión resultante se basificó con solución acuosa sat. NaHCO₃, se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el producto crudo. El

producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Isco RediSep Rf Gold 120g, EtOAc al 0 a 20% en DCM). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron *in vacuo*. El resto se trituró con hexanos, se filtró y se secó al vacío para producir 6-bromo-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (1,85 g, 32,3% de rendimiento) como un sólido marrón claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,40 (d, *J*=2,45 Hz, 1H), 8,78 (d, *J*=2,45 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,36 (d, *J*=8,80 Hz, 2H), 6,86-6,93 (m, 2H), 6,11 (s, 2H), 3,71 (s, 3H). LCMS *m/z* 453,1, 455,1 [M+H]⁺

Compuesto Intermedio 6

2-(2-aminopirimidin-4-il)-2,2-difluoroetan-1-ol



Paso 1

Una mezcla de 4-yodopirimidin-2-amina (5,0 g, 22,62 mmol), polvo de cobre (3,8 g, 59,8 mmol), DMSO (10 mL) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (4,4 mL, 34,3 mmol) se calentó a 60 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (200 mL), se neutralizó con NH₄Cl (200 mL) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se filtró para eliminar los insolubles y se enjuagó con EtOAc. El filtrado transparente se transfirió a un embudo de separación y la fase acuosa se removió. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *in vacuo*. El material resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Isco RediSep Rf Gold 80g, EtOAc al 0 a 100% en CH₂Cl₂). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron *in vacuo* para producir 2-(2-aminopirimidin-4-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (2,3 g, 44,5% de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,49 (d, *J*=4,89 Hz, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,88 (d, *J*=4,89 Hz, 1H), 4,32 (q, *J*=6,85 Hz, 2H), 1,18-1,26 (m, 3H). LCMS *m/z* 218,2 [M+H]⁺

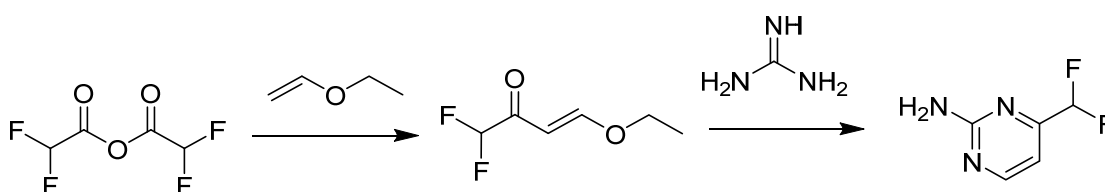
Paso 2

A una solución agitada de 2-(2-aminopirimidin-4-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (2,0 g, 9,21 mmol) en etanol (50 mL) a 0 °C se añadió en porciones borohidruro de sodio (400 mg, 10,57 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1,5 h luego se extinguió lentamente con HCl acuoso 1N (25 mL). La reacción se concentró hasta casi sequedad *in vacuo*, se basificó con NaHCO₃

saturado acuoso y se filtró para eliminar los insolubles. El producto permaneció en el filtrado acuoso. La solución acuosa se evaporó hasta sequedad *in vacuo*. El sólido resultante se trituro con MeOH al 20% en CHCl₃ (100 mL), se filtró y se enjuagó con MeOH al 20% en CHCl₃. El filtrado se evaporó hasta sequedad *in vacuo* para proporcionar el producto crudo como un sólido amarillo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Isco RediSep Rf Gold 80g, 0 a 20% MeOH en DCM). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron *in vacuo* para producir 2-(2-aminopirimidin-4-il)-2,2-difluoroetan-1-ol (1,1 g, 64,8% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,40 (d, *J*=4,89 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,78 (d, *J*=4,89 Hz, 1H), 5,58 (t, *J*=6,48 Hz, 1H), 3,89 (dt, *J*=6,48, 14,12 Hz, 2H). LCMS *m/z* 176,1 [M+H]⁺

Compuesto Intermedio 7

4-(difluorometil)pirimidin-2-amina



Paso 1

A una solución agitada de etil vinil éter (15,99 mL, 167 mmol) y piridina (16,4 mL, 203 mmol) en DCM (160 mL) a -70 °C (CO₂, iPrOH) se añadió gota a gota anhídrido 2,2-difluoroacético (25,8 mL, 208 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se extinguió con agua. El orgánico se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *in vacuo* para producir (E)-4-etoxi-1,1-difluorobut-3-en-2-ona (25,4 g, 87% de rendimiento) como un aceite naranja. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,84 (d, *J*=12,23 Hz, 1H), 5,85-5,91 (m, 1H), 5,62 (t, *J*=54 Hz, 1H), 4,07 (q, *J*=7,17 Hz, 2H), 1,39 (t, *J*=7,09 Hz, 3H). LCMS *m/z* 151,1 [M+H]⁺

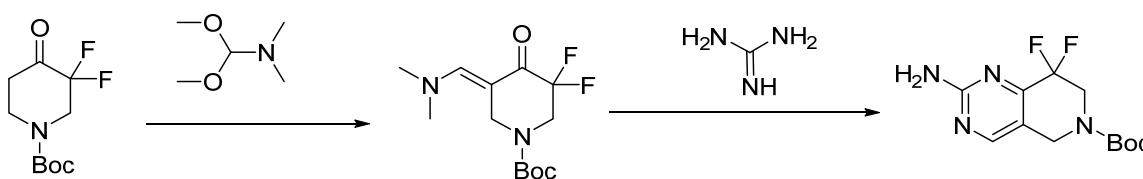
Paso 2

Una mezcla de clorhidrato de guanidina (19,6 g, 205 mmol) y etanol (80 mL) se agitó durante 1 h, luego se trató con hidróxido de sodio (8,0 g, 200 mmol) y se agitó durante la noche. A esta suspensión agitada se añadió gota a gota una solución del compuesto intermedio anterior, (E)-4-etoxi-1,1-difluorobut-3-en-2-ona (25,4 g, 146 mmol) en DCM (80 mL) durante 1 h. La mezcla combinada se agitó durante 2 h y luego se evaporó *in vacuo*. El residuo

se absorbió en agua (100 mL) y se agitó vigorosamente. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con agua y heptano, luego se secaron al vacío para producir 4-(difluorometil)pirimidin-2-amina (14,02 g, 55,0% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,43 (d, $J=4,89$ Hz, 1H), 7,01 (br. s., 2H), 6,76 (d, $J=4,89$ Hz, 1H), 6,67 (t, $J=54,8$ Hz, 1H). LCMS m/z 146,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Compuesto Intermedio 8

2-amino-8,8-difluoro-7,8-dihidropirido [4,3-d] pirimidina-6 (5H)-carboxilato de *tert*-butilo



Paso 1

Se mezcló 3,3-difluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (855 mg, 3,63 mmol) con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (10 mL, 74,7 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó lentamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (6x) y los compuestos orgánicos combinados se lavaron (salmuera), se secaron (MgSO_4), filtraron y concentraron *in vacuo* para producir (E)-5-((dimetilamino) metilen) -3,3-difluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo crudo (1055 mg, 100 % de rendimiento). LCMS m/z 291,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

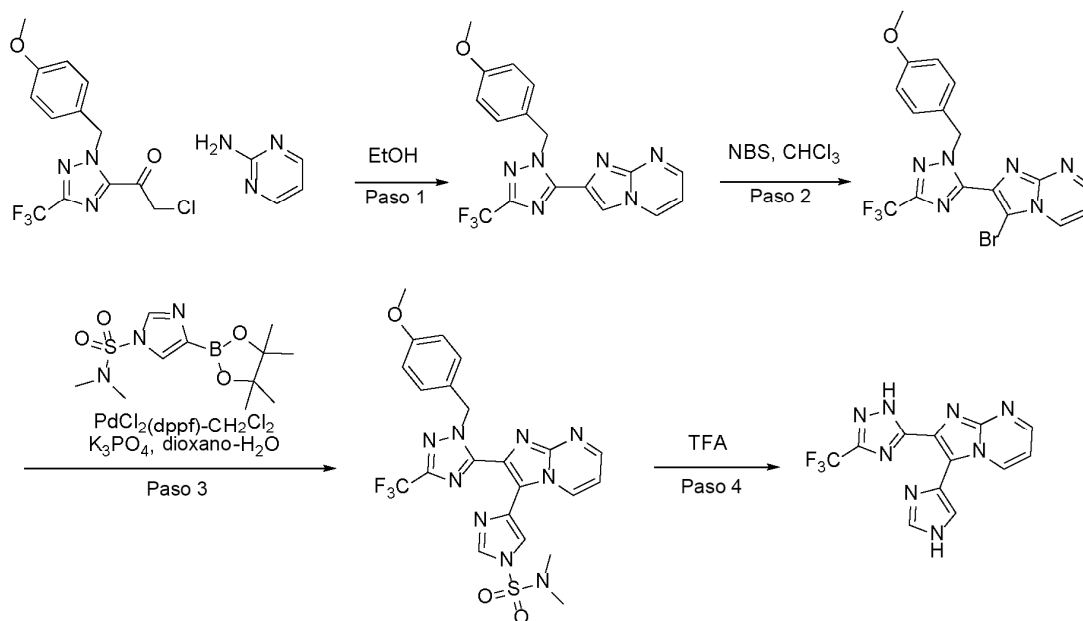
Paso 2

Se suspendieron (E)-5-((dimetilamino)metilen)-3,3-difluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1050 mg, 3,62 mmol), clorhidrato de guanidina (930 mg, 9,74 mmol) y K_2CO_3 (1353 mg, 9,79 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (NMP) (15 mL) y se calentaron a 75 °C durante 3 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y luego se neutralizó lentamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc(4x) y los compuestos orgánicos combinados se lavaron (salmuera), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Isco RediSep Rf Gold 80g, EtOAc al 0-100% en Heptano). Las fracciones deseadas se concentraron *in vacuo* para proporcionar 2-amino-8,8-difluoro-7,8-dihidropirido [4,3-d] pirimidina-6 (5H)-carboxilato de *tert*-butilo (695 mg, 67,1 % de rendimiento) LCMS m/z 287,2

[M+H]⁺

Ejemplo 1

5-[3-(1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol



5 Paso 1

Se calentaron 2-cloro-1-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etan-1-ona (**Compuesto Intermedio 3**) (6,20 g, 18,6 mmol) y pirimidin-2-amina (3,71 g, 39,0 mmol) en EtOH (80 mL) a 90 °C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración y se lavó con EtOH para producir clorhidrato de 2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (3,85 g, 9,37 mmol, 50% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS *m/z* 375,2 [M+H]⁺

Paso 2

A clorhidrato de 2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (6,07 g, 14,8 mmol) en cloroformo (200 mL) se añadió *N*-bromosuccinimida (3,68 g, 20,7 mmol), y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h. La reacción se lavó con Na₂S₂O₃ saturado (ac)/NaHCO₃ saturado (ac) 1:1 y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se trituró con DCM al 10 % en hexanos y el sólido resultante

se lavó con hexanos para producir 3-bromo-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (6,22 g, 13,7 mmol, 93% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,76 (dd, *J* = 4,1, 2,0 Hz, 1H), 8,61 (dd, *J* = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,18 (dd, *J* = 7,0, 4,2 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,17 (s, 2H), 3,79 (s, 3H). LCMS *m/z* 455,3 [M+H]⁺

Paso 3

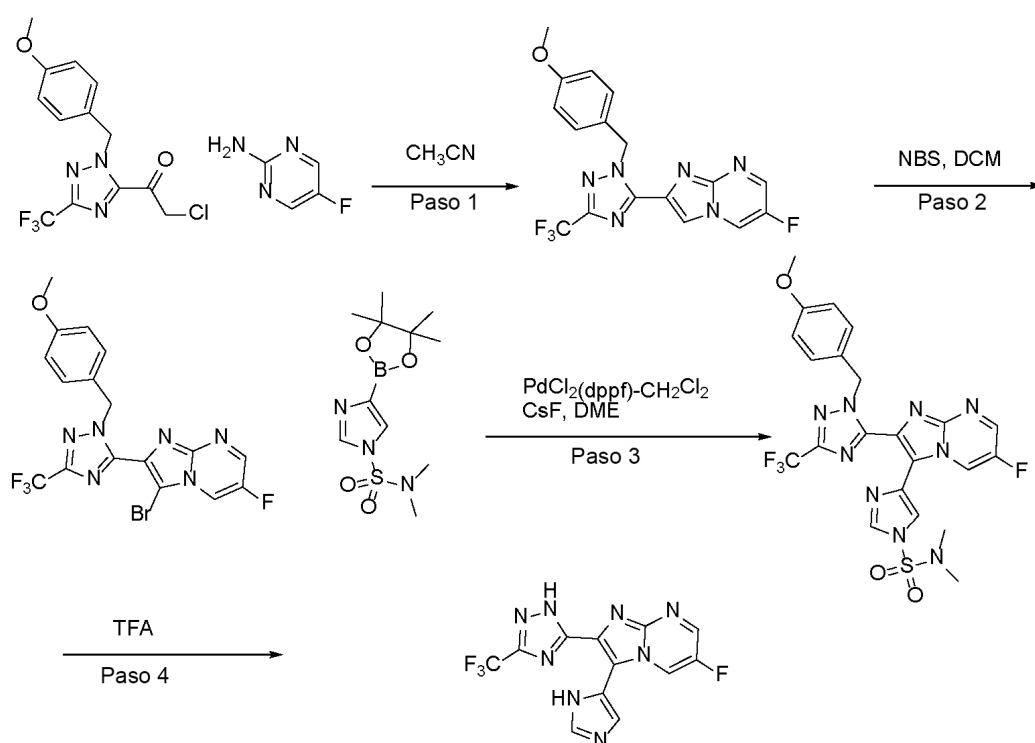
Una mezcla de 3-bromo-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (4,51 g, 9,95 mmol), *N,N*-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol-1-sulfonamida (**Compuesto Intermedio 2**) (5,99 g, 19,9 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂-aducto (1,63 g, 1,99 mmol) y fosfato de potasio (3,17 g, 14,9 mmol) en dioxano (20 mL) y agua (4 mL) se purgó con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 10 h. La reacción se concentró y el residuo se dividió entre NaHCO₃ acuoso saturado y DCM. La fase orgánica se aisló, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna Isco 330 g RediSep Rf, eluyendo con 20-100% [3:1 EtOAc:EtOH] en hexano) para producir 4-(2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-*N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (4,02 g, 74%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,82 (dd, *J* = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 8,76 (dd, *J* = 4,1, 2,0 Hz, 1H), 8,71 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,09 (dd, *J* = 7,1, 4,1 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,23 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,01 (s, 6H). LCMS *m/z* 548,3 [M+H]⁺

Paso 4

Se calentó 4-(2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-*N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (4,02g, 7,34 mmol) en TFA (40 mL) a 90 °C durante 2 h y se concentró. El residuo se absorbió en agua (5 mL), se ajustó a pH = 7 con la adición de NaHCO₃ acuoso saturado y se agitó en una mezcla de EtOAc (200 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado durante 1 h. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración y se suspendió en EtOH a 100 °C durante 1 h. El sólido se recolectó mediante filtración y se suspendió nuevamente en EtOH a 100 °C durante 1 h y se recolectó mediante filtración para producir 3-(1H-imidazol-4-il)-2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (1,42 g, 4,43 mmol, 60 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,78 (br s, 1H), 9,87 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,75 (dd, *J* = 1,9, 3,9 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,33 (br s, 1H), 7,27 (dd, *J* = 4,1, 6,8 Hz, 1H). LCMS *m/z* 321,2 [M+H]⁺

Ejemplo 2

5-[6-fluoro-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol



5 Paso 1

En cada uno de los nueve recipientes separados, una mezcla de 2-cloro-1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etan-1-ona (1,00 g, 3,00 mmol) (**Compuesto Intermedio 3**) y 5-fluoropirimidin-2-amina (508 mg, 4,50 mmol) en MeCN (10 mL) se calentó en un reactor de microondas a 170 °C durante 4 h. Las nueve mezclas de reacción se combinaron y se filtraron. El filtrado se evaporó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna Isco RediSep Rf Gold 330 g, 10-80% [3:1:0,01 EtOAc/EtOH/Et₃N] en hexanos). Las fracciones se combinaron y se concentraron *in vacuo* para producir 6-fluoro-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (7,07 g, 18,0 mmol, 67% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,72 (d, *J*=2,9 Hz, 1H), 8,55 - 8,43 (m, 1 H), 8,33 (s, 1H), 7,52 (d,

$J=8,8$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,20 (s, 2H), 3,80 (s, 3H). LCMS m/z 393,1 $[M+H]^+$

Paso 2

A una mezcla de 6-fluoro-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (7,07 g, 18,02 mmol) en DCM (400 mL) se le agregó NBS (4,17 g, 23,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se dividió entre $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado/ NaHCO_3 acuoso saturado 1:1 y DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna Isco RediSep Rf Gold 330 g, 10 a 50% [3:1:0,01 EtOAc/EtOH/ Et_3N] en hexanos) para producir 3-bromo-6-fluoro-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (5,76 g, 12,2 mmol, 68% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 8,74 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 8,53 (t, $J=3,1$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,14 (s, 2H), 3,80 (s, 3H). LCMS m/z 473,0 $[M+H]^+$

Paso 3

Una mezcla de 3-bromo-6-fluoro-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (5,76 g, 12,2 mmol), N,N -dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol-1-sulfonamida (5,52 g, 18,34 mmol) (**Compuesto Intermedio 2**), CsF (4,09 g, 26,9 mmol) y aducto $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,998 g, 1,222 mmol) en DME (5 mL) bajo N_2 se calentó y se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna Isco RediSep Rf Gold 220 g, 20-80% 3:1 EtOAc:EtOH en hexanos con 2% NH_4OH) para producir 4-(6-fluoro-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)- N,N -dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (4,88 g, 8,63 mmol, 70% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 9,95 (dd, $J=4,4$, 2,9 Hz, 1H), 8,86 - 8,66 (m, 2H), 8,09 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,21 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,02 (s, 6H). LCMS m/z 566,1 $[M+H]^+$

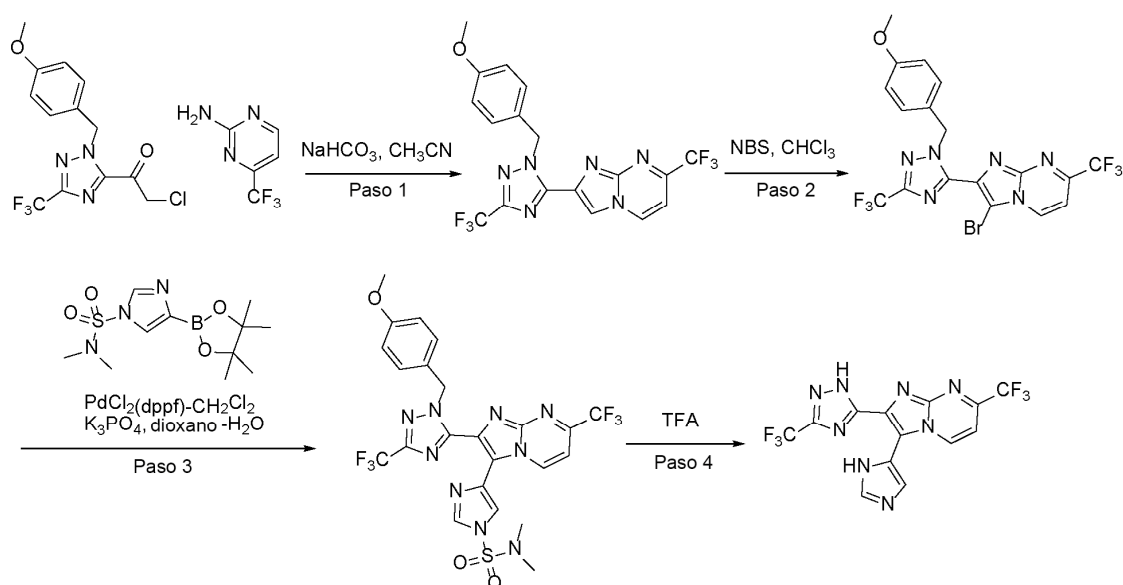
Paso 4

Se calentó 4-(6-fluoro-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)- N,N -dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (565 mg, 0,999 mmol) en TFA (10 mL) y se agitó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo

se purificó mediante HPLC preparativa (Método MDAP A) para dar 5-[6-fluoro-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol como un sólido amarillo (233 mg, 0,69 mmol, 69%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,75 (br s, 1 H), 12,73 (br s, 1 H), 10,30 (dd, *J*=5,0, 3,1 Hz, 1 H), 8,93 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,06 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H). LCMS: t_{RET} = 0,41 min (gradiente de 1-100% de solución 0,1% v/v de TFA en acetonitrilo a solución 0,1% v/v de TFA en agua durante 1,85 min), *m/z* 339,2 [M+H]⁺

Ejemplo 3

5-[3-(1H-imidazol-5-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol



Paso 1

10 Se calentaron 2-cloro-1-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etan-1-ona (**Compuesto Intermedio 3**) (2,46 g, 7,36 mmol), 4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (1,00 g, 6,13 mmol) y bicarbonato de sodio (0,515 g, 6,13 mmol) en CH₃CN (20 mL) en un recipiente tapado a 115 °C durante la noche. Se agregó otra porción de 2-cloro-1-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etan-1-ona (500 mg), se continuó calentando otra noche, luego se agregó más 2-cloro-1-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etan-1-ona (500 mg). La temperatura se aumentó a 120 °C, y la reacción

15

se agitó durante otra noche y se enfrió. El precipitado resultante se retiró mediante filtración y se lavó con ácido cítrico acuoso y MeOH. El producto filtrado se concentró hasta que solo quedó acuoso, que se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna Isco RediSep Rf Gold 120 g, eluyendo con 0-50% EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto crudo. Este material se sonicó con MeOH y se filtró. El filtrado se trató con agua hasta que precipitó un sólido. El sólido se recolectó mediante filtración y se lavó con hexano seguido de 10 % Et₂O en hexano para producir 2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidina (980 mg, 1,88 mmol, 31%) como un sólido marrón. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 1h), 8,90 (s, 1h), 7,71 (d, *J* = 6,8 Hz, 1h), 7,36 - 7,40 (m, 2h), 6,90 - 6,94 (m, 2h), 6,15 (s, 2h), 3,72 (s, 3h). LCMS *m/z* 443,2 [M+H]⁺

Paso 2

A 2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidina (500 mg, 1,13 mmol) en cloroformo (15 mL) se añadió *N*-bromosuccinimida (225 mg, 1,27 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min., 55 °C durante 1 h, luego 45 °C durante la noche. La reacción se concentró, se absorbió en DCM, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo resultante se trituró con 1:4 Et₂O: hexanos para producir 3-bromo-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidina (385 mg, 0,687 mmol, 61%) como un sólido blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,29 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,35 - 7,40 (m, 2H), 6,90 - 6,95 (m, 2H), 6,05 (s, 2H), 3,73 (s, 3H). LCMS *m/z* 523,2 [M+H]⁺

Paso 3

Una mezcla de 3-bromo-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidina (380 mg, 0,729 mmol) y *N,N*-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol-1-sulfonamida (**Compuesto Intermedio 2**) (439 mg, 1,46 mmol) en dioxano (8 mL) se agitó durante varios minutos. Se agregaron agua (400 µL), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ -aducto (107 mg, 0,131 mmol) y fosfato de potasio (232 g, 1,09 mmol), y la mezcla se purgó con nitrógeno. La reacción se tapó, se calentó a 100 °C durante 3 h y se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se aisló, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna Isco RediSep Rf Gold 120 g, eluyendo con EtOAc al 5-55% en hexanos) para producir 4-(2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-*N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-

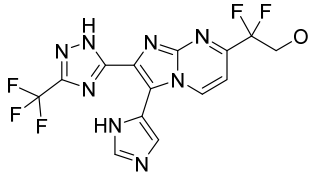
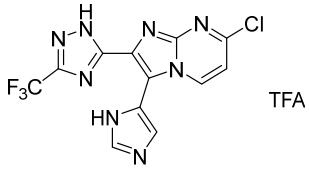
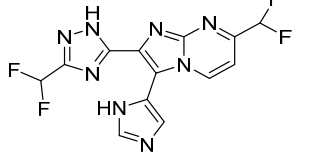
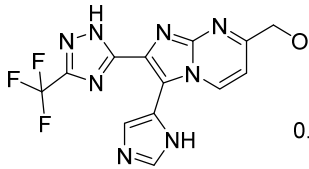
sulfonamida (350 mg, 0,512 mmol, 70%) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,98 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,55 (dd, *J* = 20,0, 1,4 Hz, 2 H), 7,77 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 6,90 - 6,98 (m, 2 H), 5,96 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 2,88 (s, 6 H). LCMS *m/z* 616,3 [M+H]⁺

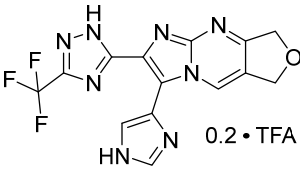
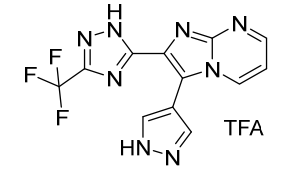
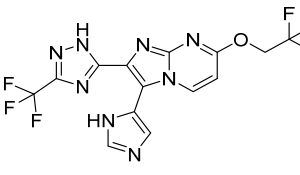
5 Paso 4

Se agitó 4-(2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-3-il)-*N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (350 mg, 0,569 mmol) en TFA (12 mL) a 68 °C durante la noche. La reacción se concentró, se destiló azeotrópicamente con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (Método MDAP B). Las fracciones que contenían el producto deseado se trataron con amortiguador de citrato de sodio y se concentraron hasta que solo quedó acuoso. El sólido resultante se recolectó mediante filtración y se lavó con agua y hexano para producir 3-(1H-imidazol-4-il)-7-(trifluorometil)-2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-*a*]pirimidina (100 mg, 0,245 mmol, 43%) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,88 (br s, 1H), 12,81 (br s, 1H), 10,48 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H). LCMS *m/z* 389,1 [M+H]⁺

Los **Ejemplos 4-12** se sintetizaron de manera análoga al Ejemplo 2.

Ej.	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	MS (M+H) ⁺
4	5-[6-cloro-3-(1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2- <i>a</i>]pirimidin-2-il]-3-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol		(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 15,34 (br s, 1 H), 12,82 (br s, 1 H), 10,35 (br s, 1 H), 8,75 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 7,21 (t, <i>J</i> = 53,2 Hz, 1 H)	337,1
5	3-(difluorometil)-5-[6-fluoro-3-(1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2- <i>a</i>]pirimidin-2-il]-1H-1,2,4-triazol		(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 15,36 (br s, 1 H), 10,02 (br s, 1 H), 8,94 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,42 (br s, 1 H),	321,0

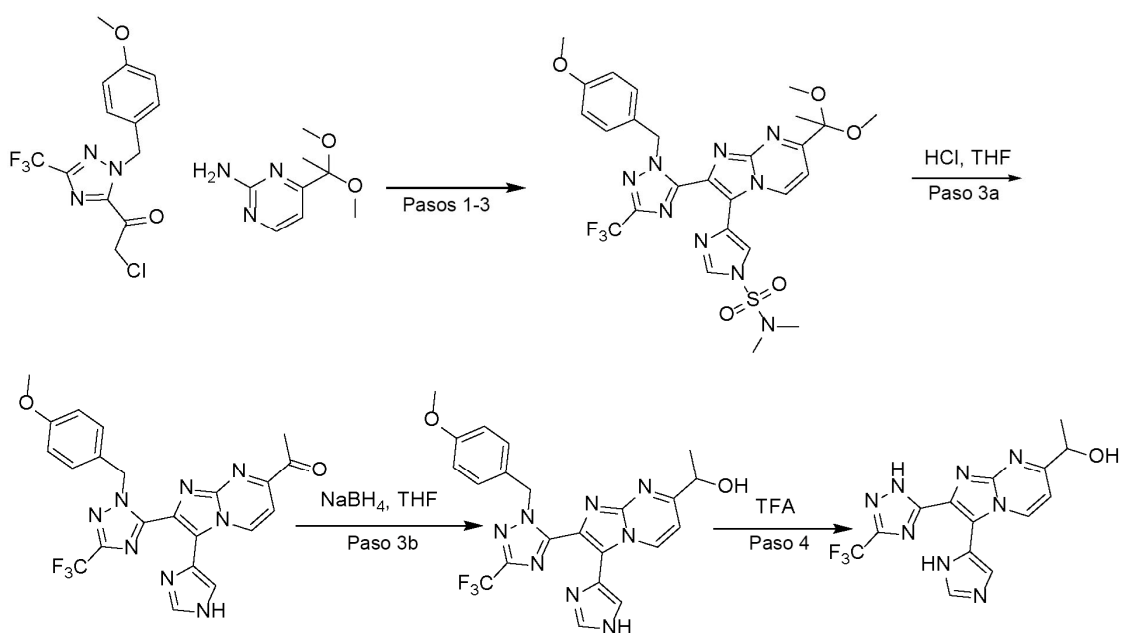
			7,17 (t, $J = 53$ Hz, 1 H), 1H no observado	
6	2,2-difluoro-2-[3-(1H-imidazol-5-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]etan-1-ol		(DMSO- d_6) δ ppm 15,79 (br s, 1H), 12,75 (br s, 1H), 10,31 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,62 (br s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,51 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 4,28-3,94 (m, 2H)	401,2
7	5-[7-cloro-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol, sal del ácido difluoroacético		(DMSO- d_6) δ ppm 15,77 (br s, 1H) 13,3-12,9 (m, 1H) 9,99 (br s, 1H) 8,55 (s, 1H) 8,26 (br s, 1H) 7,39 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H)	355,1, 357,1
8	3-(difluorometil)-5-[7-(difluorometil)-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1H-1,2,4-triazol		(DMSO- d_6) δ 15,37 (br s, 1H), 12,77 (br s, 1H), 10,36 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,50 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J=53$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J=54$ Hz, 1H)	353,1
9	[3-(1H-imidazol-5-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]metanol, 0,3 sal del ácido trifluoroacético		(DMSO- d_6) δ ppm 15,69 (br s, 1H), 12,82 (br s, 1H), 9,99 (br s, 1H), 8,54-8,47 (m, 1H), 8,12 (br s, 1H), 7,36 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 6,55 (br s, 0,3H), 5,75 (br s, 1H), 4,65 (s, 2H)	351,0

10	12-(1H-imidazol-4-il)-11-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il] - 5-oxa-1,8,10-triazatriciclo[7.3.0.0 ^{3,7}] dodeca-2,7,9,11-tetraeno, 0,2 sal del ácido trifluoroacético		(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 15,63 (br s, 1 H), 12,71 (br s, 1 H), 10,04 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,03-8,01 (m, 1 H), 6,55-6,53 (m, 0,3 H), 5,17 (s, 2 H), 4,99 (s, 2 H)	363,1
11	5-[3-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol, sal del ácido trifluoroacético		(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 15,61 (br s, 1H), 8,90 (dd, <i>J</i> =7,0, 1,9 Hz, 1H), 8,72 (dd, <i>J</i> =4,1, 1,8 Hz, 1H), 8,26 (br s, 2H), 7,19 (dd, <i>J</i> =6,8, 4,1 Hz, 1H), 2H no observado	321,0
12	5-[3-(1H-imidazol-5-il)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 15,54 (br s, 1H), 12,66 (br s, 1H), 10,04 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 5,14 (q, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H)	419,2

El siguiente ejemplo se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, excepto que se realizaron pasos 3a y 3b adicionales después del paso 3.

Ejemplo 13

1-[3-(1H-imidazol-5-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]etan-1-ol



Paso 3a:

Se disolvió 4-(7-(1,1-dimetoxietil)-2- (1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil) -1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (70,4 mg, 0,11 mmol) en THF (4 mL). Se añadió HCl (2 mL, 8,00 mmol, 4 N en dioxano) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Como no se observó reacción hasta el momento, se añadieron seis gotas de HCl acuoso 6 N y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y luego a 60 °C durante 4 h. La reacción se enfrió y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se dividió entre NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 1-(3-(1H-imidazol-4-il)-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)etan-1-ona (39,8 mg, 0,082 mmol, 74% de rendimiento) como un residuo amarillo crudo, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación. LCMS *m/z* 483,2 [M+H]⁺

Paso 3b

Se disolvió 1-(3-(1H-imidazol-4-il)-2- (1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil) -1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)etan-1-ona (39,8 mg, 0,08 mmol) en THF (4 mL). Se añadió NaBH₄ (9,36 mg, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se extinguió mediante la adición de 0,5 mL de NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con

salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar un residuo amarillo crudo de 1-(3-(1H-imidazol-4-il)-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)etan-1-ol (39,2 mg, 0,08 mmol, 98% de rendimiento), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación. LCMS *m/z* 485,2 [M+H]⁺

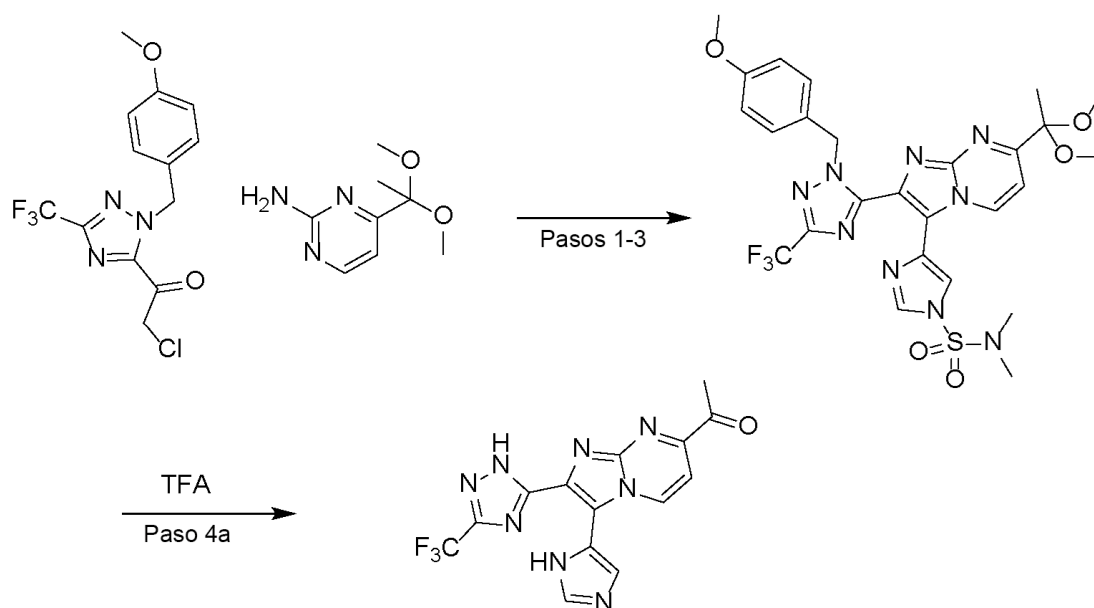
5 Paso 4

Se disolvió 1-(3-(1H-imidazol-4-il)-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)etan-1-ol (39,2 mg, 0,08 mmol) en ácido trifluoroacético (2 mL, 26,0 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró hasta obtener un residuo amarillo. El residuo se disolvió en 2 mL de THF y se
10 añadieron 6 gotas de NaOH acuoso 16 N. La mezcla se agitó 1 h y luego se concentró hasta obtener un residuo amarillo. Este residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Xselect CSH C₁₈ (150 mm x 30 mm d.i. 5µm de diámetro de empaque), 30-85% de bicarbonato de amonio 10 mM en agua con acetonitrilo). Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar 1-(3-(1H-imidazol-5-il)-2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-
15 a]pirimidin-7-il)etan-1-ol (3,5 mg, 0,009 mmol, 12% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, METANOL- *d*₄) δ ppm 9,44 (d, *J*=7,1 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*=0,98 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,34 (d, *J*=7,1 Hz, 1H), 5,08-4,85 (m, 1H), 1,57 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS *m/z* 365,1 [M+H]⁺

El siguiente ejemplo se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, excepto que se
20 realizó el Paso 4a después del Paso 3.

Ejemplo 14

1-[3-(1H-imidazol-5-il)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]etan-1-ona



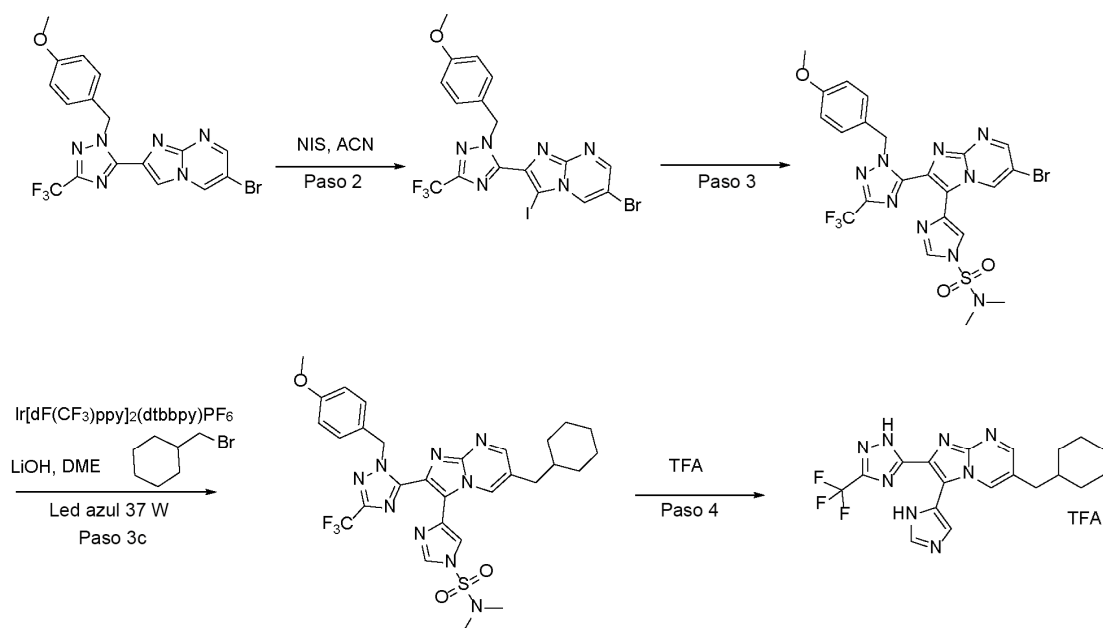
Paso 4a:

Se disolvió 4-(7-(1,1-dimetoxietil)-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (58,1 mg, 0,091 mmol) en ácido trifluoroacético (2 mL, 26,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y la mezcla se concentró hasta obtener un residuo marrón. Este residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna Xselect CSH C₁₈ (150 mm x 30 mm d.i. 5µm de diámetro de empaque), 15-50% de acetonitrilo/agua, cada uno con 0,1% de ácido fórmico). Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar 1-(3-(1H-imidazol-5-il)-2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)etan-1-ona (15 mg, 0,041 mmol, 45% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 9,82 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,00 (d, *J*=0,98 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J*=7,1 Hz, 1 H), 2,79 (s, 3 H). LCMS *m/z* 363,1 [M+H]⁺

Los Ejemplos 15-17 se sintetizaron de manera análoga al Ejemplo 2, excepto que se realizó un Paso 3c adicional después del Paso 3.

Ejemplo 15

5-[6-(ciclohexilmetil)-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol, sal del ácido difluoroacético



Paso 2

A una solución de 6-bromo-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (1 g, 2,21 mmol) (**Compuesto Intermedio 5**) en acetonitrilo (50 mL) se agregó NIS (0,596 g, 2,65 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna 220 g, 2:1, PE:EtOAc) para producir 6-bromo-3-yodo-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (1,1 g, 1,823 mmol, 83% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z 578,9 $[M+H]^+$

10 Paso 3c

A una solución de 4-(6-bromo-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (100 mg, 0,16 mmol), $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ (8,96 mg, 7,98 μmol), $\text{NiCl}_2 \cdot \text{glyme}$ (3,51 mg, 0,02 mmol), 4,4-di-terc-butil-2,2-bipiridina (4,28 mg, 0,02 mmol) y LiOH (7,65 mg, 0,32 mmol) en DME (10 mL) se agregó $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ (0,05 mL, 0,16 mmol) y (bromometil)ciclohexano (42,4 mg, 0,24 mmol) bajo N_2 con agitación. La reacción se agitó a temperatura ambiente, 3 h con led azul de 37 W. La mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna 100 g, 1:1, PE:EtOAc) para producir 4-(6-(ciclohexilmetil)-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N,N-dimetil-

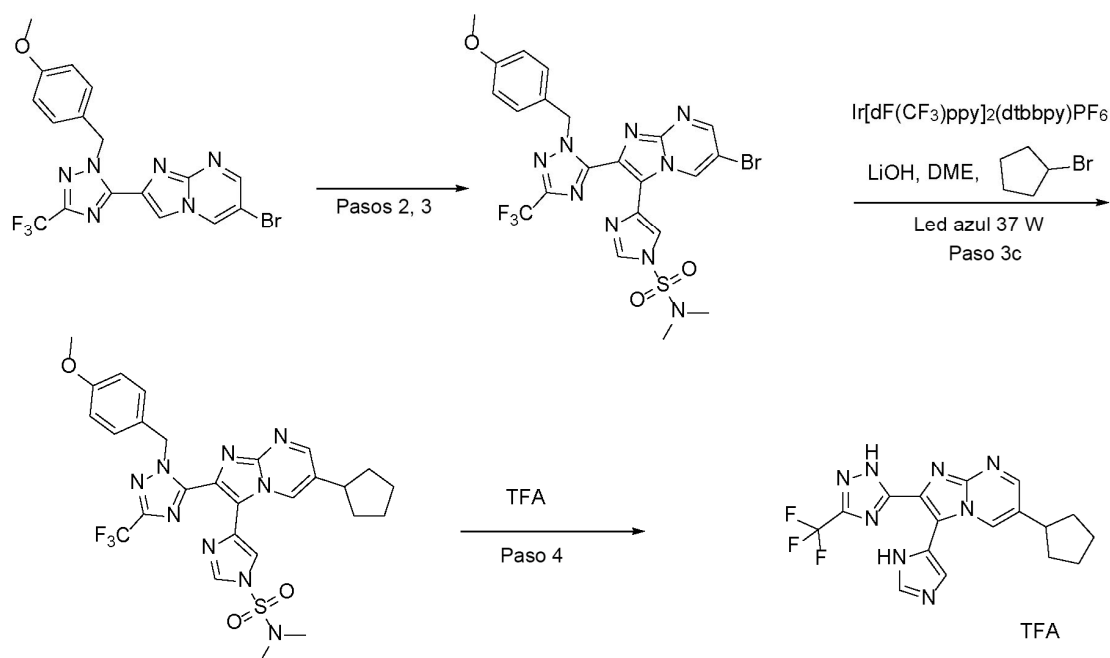
1H-imidazol-1-sulfonamida (80 mg, 0,123 mmol, 77% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z 644,2 [M+H]⁺

Paso 4

Una solución de 4-(6-(ciclohexilmetil)-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (80 mg, 0,124 mmol) en TFA (4 mL) se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para eliminar el TFA. El residuo se disolvió en DMF (2,0 mL), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (Columna SunFire C18 OBD Prep, 100Å, 5 µm, 19 mm X 250 mm; Fase móvil A: agua [0,05% TFA], Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 28% B a 45% B durante 7 min). El producto se recolectó, se concentró y se liofilizó para producir 6-(ciclohexilmetil)-3-(1H-imidazol-5-il)-2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina, sal del ácido trifluoroacético (9,4 mg, 0,018 mmol, 14% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,15 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 2,52 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,61-1,58 (m, 6H), 1,09-1,07 (m, 3H), 1,02-0,83 (m, 2H). LCMS m/z 417,1 [M+H]⁺

Ejemplo 16

5-[6-ciclopentil-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol, sal del ácido difluoroacético



Paso 3c

A una solución de 4-(6-bromo-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (100 mg, 0,16 mmol),

5 Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆ (8,96 mg, 7,98 μmol), NiCl₂ glyme (3,51 mg, 0,02 mmol), 4,4-di-terc-butil-2,2-bipiridina (4,28 mg, 0,02 mmol) y LiOH (7,65 mg, 0,32 mmol) en DME (8 mL) se agregó (Me₃Si)₃SiH (0,05 mL, 0,160 mmol) y bromociclopentano (0,03 mL, 0,24 mmol) bajo N₂ con agitación. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h con led azul de 37 W. La mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel

10 de sílice (columna 100 g, 1:1, PE:EtOAc) para producir 4-(6-ciclopentil-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (40 mg, 0,062 mmol, 39% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS *m/z* 616,15 [M+H]⁺

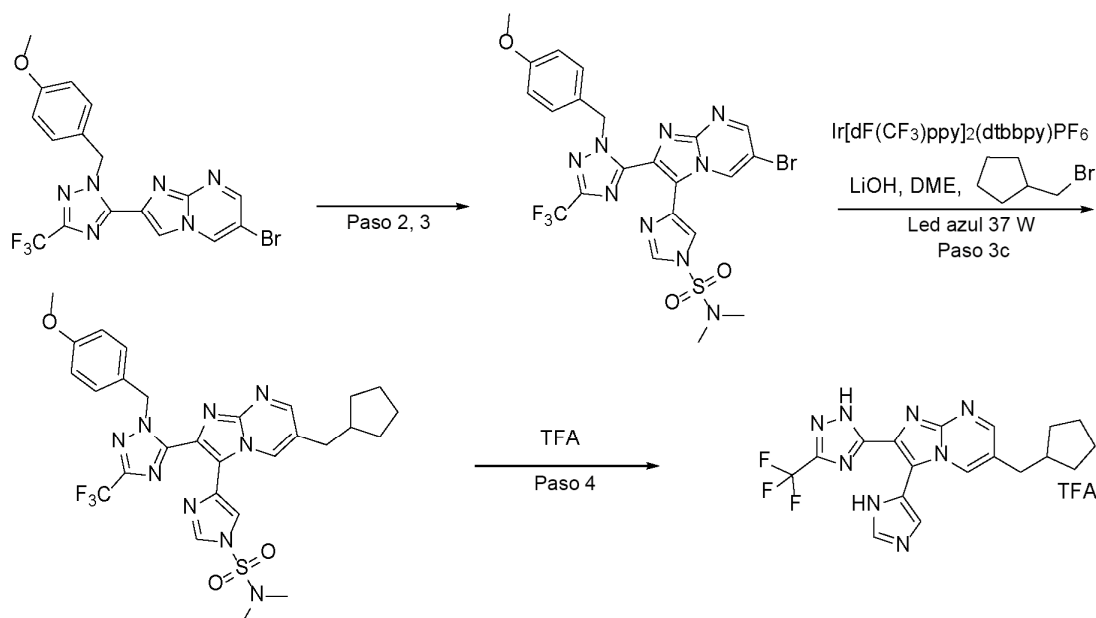
Paso 4

15 Una solución de 4-(6-ciclopentil-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (40 mg, 0,065 mmol) en (TFA) (4 mL) se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió y se concentró para eliminar el TFA. El residuo se disolvió en DMF (2,0 mL), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (Columna SunFire C18 OBD Prep, 100Å, 5 μm, 19 mm X 250 mm; Fase móvil

A: agua [0,05%TFA], Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 20% B a 33% B durante 10 min). El producto se recolectó, se concentró y se liofilizó para proporcionar 6-ciclopentil-3-(1H-imidazol-5-il)-2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina, sal del ácido trifluoroacético (10,4 mg, 0,020 mmol, 31% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,20 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 3,16-3,11 (m, 1H), 2,12-2,10 (m, 2H), 1,82-1,81 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 4H). LCMS m/z 389,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 17

5-[6-(ciclopentilmetil)-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol, sal del ácido difluoroacético



Paso 3c

A una solución de 4-(6-bromo-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (150 mg, 0,239 mmol), $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ (13,43 mg, 0,012 mmol), NiCl_2 glyme (5,26 mg, 0,024 mmol), LiOH (11,47 mg, 0,479 mmol) y 4,4-di-terc-butil-2,2-bipiridina (6,43 mg, 0,024 mmol) en DME (14 mL) se agregó (bromometil)ciclopentano (0,044 mL, 0,359 mmol) y $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ (0,074 mL, 0,239 mmol) a temperatura ambiente bajo N_2 . La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h con un led azul de 34 W. La mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna 100 g, 1:1, PE:EtOAc) para

producir 4-(6-(ciclopentilmetil)-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (80 mg, 0,119 mmol, 49,9% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z 630,3 [M+H]⁺

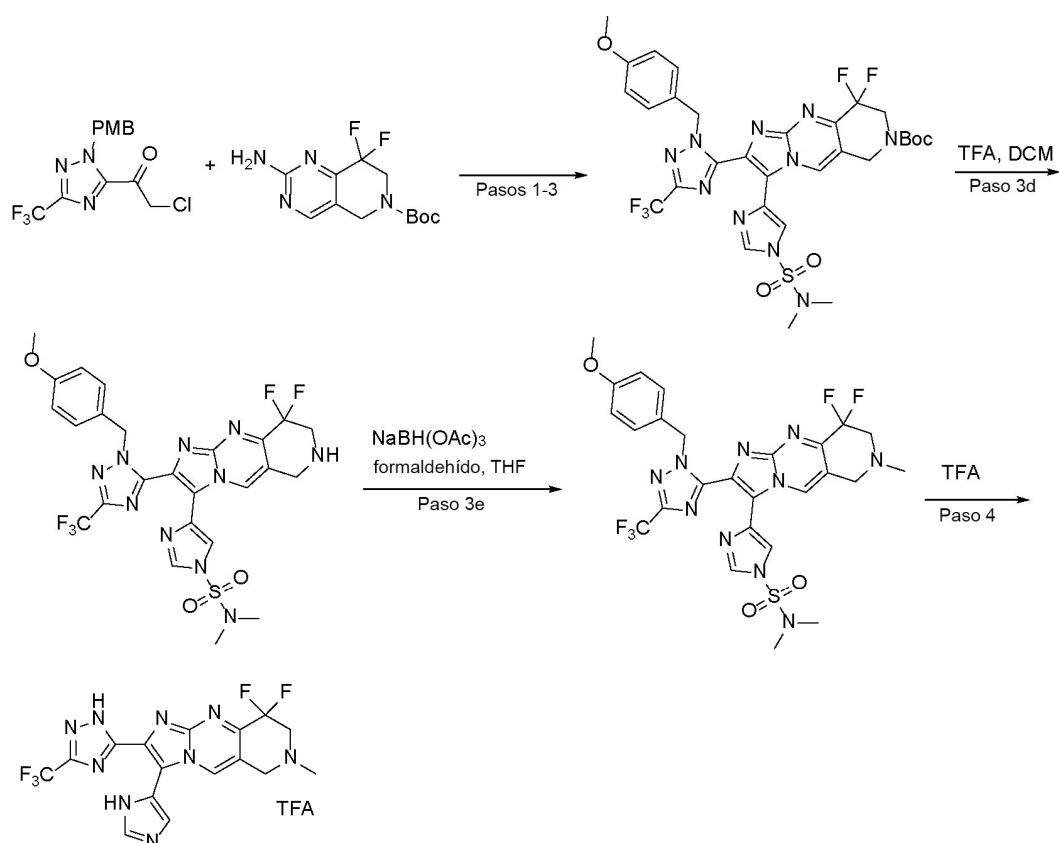
Paso 4

- 5 Una solución de 4-(6-(ciclopentilmetil)-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (80 mg, 0,127 mmol) en TFA (4 mL) se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para eliminar el TFA. El residuo se disolvió en DMF (2,0 mL), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (Columna SunFire C18 OBD Prep, 100Å, 5 µm, 19 mm X
- 10 250 mm; Fase móvil A: agua [0,05%TFA], Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 30% B a 35% B durante 7 min). El producto se recolectó, se concentró y se liofilizó para producir 6-(ciclopentilmetil)-3-(1H-imidazol-5-il)-2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina, sal del ácido trifluoroacético (8,9 mg, 0,017 mmol, 14% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,30 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 2,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,65-1,52 (m, 4H), 1,48-1,43 (m, 2H), 1,20-1,11 (m, 2H). LCMS m/z 403,1 [M+H]⁺
- 15

El siguiente ejemplo se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 2, excepto que se realizaron los Pasos 3d y 3e adicionales después del Paso 3.

Ejemplo 18

- 20 13,13-difluoro-6-(1H-imidazol-5-il)-11-metil-5-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il] - 2,4,7,11-tetraazatriciclo[7.4.0.0³,⁷] trideca-1,3,5,8-tetraeno, sal del ácido trifluoroacético



Paso 3d

Se disolvió 3-(1-(N,N-dimetilsulfamoil)-1H-imidazol-4-il)-9,9-difluoro-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidroimidazo [1,2-a]pirido[4,3-d]pirimidina-7(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (90 mg, 0,122 mmol) en DCM (15 mL) seguido de la adición de TFA (2 mL, 26,0 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La solución se concentró *in vacuo*. El resultante se disolvió (MeOH, 5 mL), se neutralizó con NH₄OH (5 gotas) y se concentró *in vacuo* para obtener 4-(9,9-difluoro-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirido[4,3-d]pirimidin-3-il)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (88 mg, 0,138 mmol) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación. LCMS *m/z* 639,3 [M+H]⁺

Paso 3e

Se disolvió 4-(9,9-difluoro-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirido[4,3-d]pirimidin-3-il)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (53 mg, 0,083 mmol) en THF (3 mL). Se añadieron ácido acético (0,095 mL, 1,660 mmol) y formaldehído (0,025 mL, 0,332 mmol) y la mezcla se agitó 20 min. Se añadió

triacetoxiborohidruro de sodio (48 mg, 0,226 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante varios minutos, luego se añadieron formaldehído adicional (0,1 mL) y NaBH(OAc)₃ (10 mg) en múltiples lotes hasta que LCMS indicó la conversión completa al producto. Por último, se añadió MeOH (1 mL) y la mezcla se agitó durante 20 min. La reacción se diluyó con EtOAc.

- 5 Se añadió NaHCO₃ saturado acuoso y la mezcla combinada se extrajo con EtOAc (3x). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna Isco RediSep Rf Gold 24 g, EtOAc al 25 -100% en Heptano). Las fracciones del producto se concentraron para producir 4-(9,9-difluoro-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidroimidazo [1,2-a]pirido[4,3-d]pirimidin-3-il)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (27 mg, 0,041 mmol, 50% de rendimiento). LCMS *m/z* 653,2 [M+H]⁺
- 10

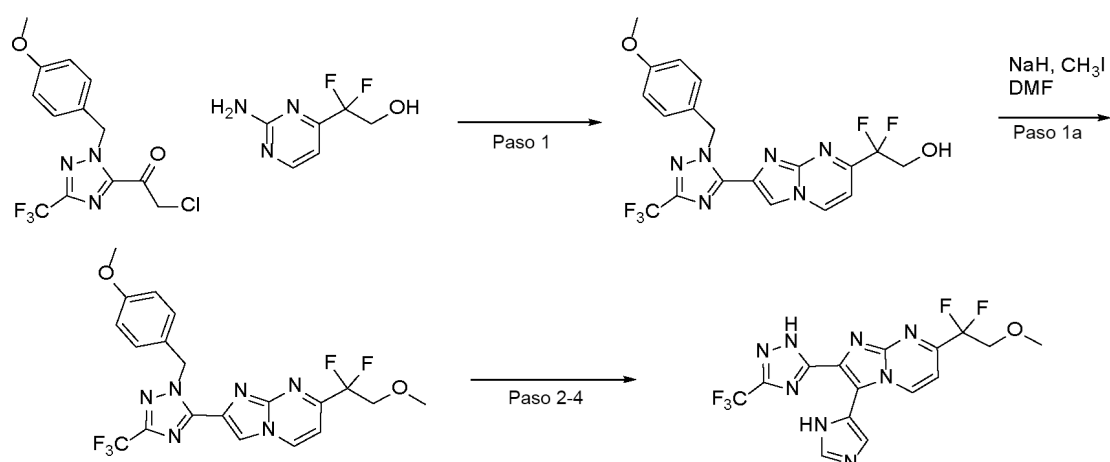
Paso 4

- Se disolvió 4-(9,9-difluoro-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirido[4,3-d]pirimidin-3-il)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (27 mg, 0,041 mmol) en TFA (5 mL, 64,9 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró *in vacuo* y luego se evaporó (3x) de DCM/EtOAc/MeOH. El residuo se suspendió en IPA (5 mL) y se neutralizó con NH₄OH, luego se concentró. El sólido resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa Isco (30-100%, MeCN en agua, +0,1% TFA en cada disolvente, Gemini Prep C18 5 µM, 50 x 30 mm, columna rellena de AXIA). Las fracciones del producto se concentraron *in vacuo* luego se liofilizaron para producir 9,9-difluoro-3-(1H-imidazol-5-il)-7-metil-2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirido[4,3-d]pirimidina, sal del ácido trifluoroacético (3,4 mg, 6,30 µmol, 15% de rendimiento) como un sólido amarillo.
- 20
- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,23 - 9,22 (m, 1 H), 9,21 - 9,20 (m, 1 H), 8,22 - 8,20 (m, 1 H), 4,28 (s, 2 H), 2,84 (s, 3 H), 2H oscurecido por disolvente. LCMS *m/z* 426,2 [M+H]⁺

El siguiente ejemplo se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 2, excepto que se realizó el Paso 1a adicional después del Paso 1.

Ejemplo 19

- 30 5-[7-(1,1-difluoro-2-metoxietil)-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol



Paso 1a

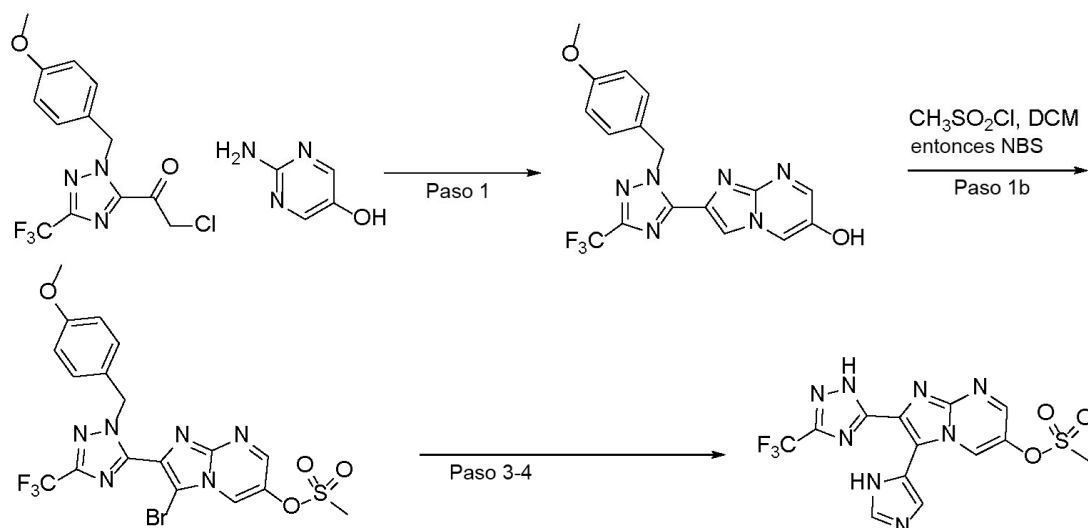
Una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)etan-1-ol (1,0 g, 2,201 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se trató con hidruro de sodio en dispersión al 60% (100 mg, 2,50 mmol) en porciones a 0 °C durante 15 min. Se agregó yodometano (170 µL, 2,72 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, luego se dejó calentar a temperatura ambiente antes de inactivar con agua. La reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con Na₂S₂O₃, secado (Na₂SO₄), filtrado y concentrado *in vacuo*. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna Isco RediSep Rf Gold 80 g, EtOAc al 0-60% en CH₂Cl₂). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron *in vacuo* para producir 7-(1,1-difluoro-2-metoxietil)-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (0,67 g, 1,359 mmol, 62% de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,24 (d, *J*=6,9 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,53 (d, *J*=6,9 Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 6,94-6,88 (m, 2H), 6,14 (s, 2H), 4,15 (t, *J*=13,9 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,38 (s, 3H). LCMS *m/z* 468,8 [M+H]⁺

Producto final 7-(1,1-difluoro-2-metoxietil)-3-(1H-imidazol-5-il)-2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15,77 (br s, 1H), 12,73 (br s, 1H), 10,34 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 8,63 (br s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,53 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 4,16 (t, *J*=13,7 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H). LCMS *m/z* 415,1 [M+H]⁺

El siguiente ejemplo se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 2, excepto que se realizó el Paso 1b en lugar del Paso 2.

Ejemplo 20

Metanosulfonato de 3-(1H-imidazol-5-il)-2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a] pirimidin-6-ilo



5 Paso 1b

A una solución de 2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a] pirimidin-6-ol (0,120 g, 0,307 mmol) y trietilamina (0,043 mL, 0,307 mmol) en DCM (2 mL) se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,024 mL, 0,307 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió NBS (0,082 g, 0,461 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se dividió entre DCM y carbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para proporcionar material crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Combiflash, 0-30% [3:1 EtOAc:EtOH] en DCM). Las fracciones del producto se concentraron para producir metanosulfonato de 3-bromo-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a] pirimidin-6-ilo (0,137 g, 0,250 mmol, 81% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,66 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 6,84 - 6,78 (m, 2H), 6,10 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,39 (s, 3H). LCMS *m/z* 547,0, 548,9 [M+H]⁺

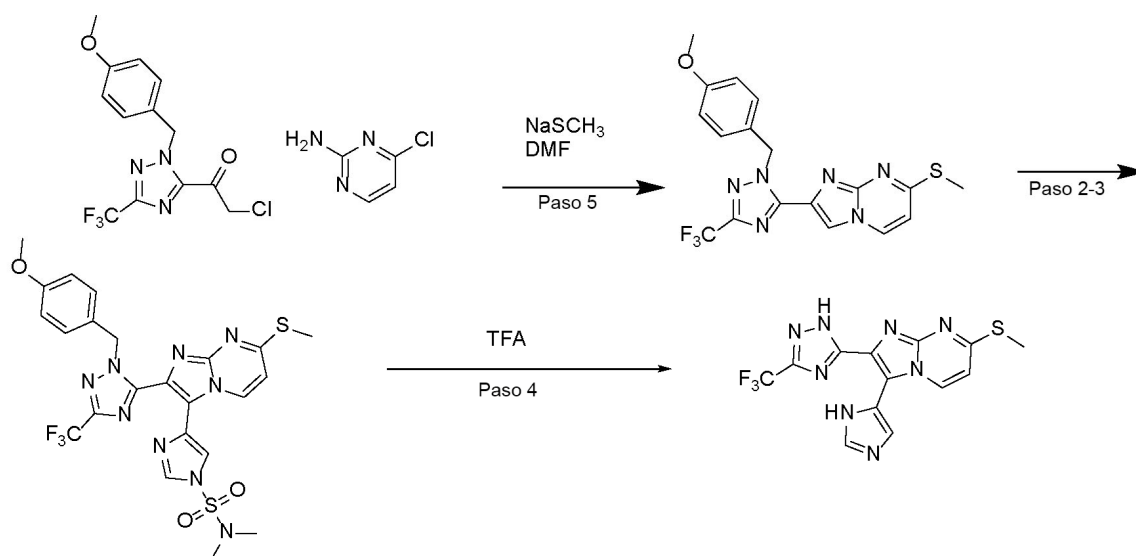
Producto final metanosulfonato de 3-(1H-imidazol-5-il)-2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a] pirimidin-6-ilo: RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 15,77 (br s, 1H), 12,73 (br s, 1H), 10,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,82 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,06 (d, *J* =

1,0 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H). LMCS m/z 415,0 $[M+H]^+$

El siguiente ejemplo se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 2, excepto que se realizó el Paso 5 en lugar del Paso 1.

Ejemplo 21

5 5-[3-(1H-imidazol-5-il)-7-(metilsulfanil)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol



Paso 5

10 A una solución agitada de 4-cloropirimidin-2-amina (1,0 g, 7,72 mmol) en DMF (20 mL) se añadió tiometóxido de sodio en porciones (0,55 g, 7,85 mmol) durante 10 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se trató con 2-cloro-1-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etan-1-ona (1,5 g, 4,50 mmol) y se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla se trituró con NaHCO₃ saturado acuoso, se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para producir 2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-7-(metiltio)imidazo[1,2-a]pirimidina (1,6 g, 3,58 mmol, 80% de rendimiento) como un sólido beige. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,78-8,73 (m, 1h), 8,49 (s, 1h), 7,31 (d, *J*=8,8 Hz, 2h), 7,17-7,13 (m, 1h), 6,91 (d, *J*=8,8 Hz, 2h), 6,13 (s, 2h), 3,71 (s, 3h), 2,62 (s, 3h). LCMS m/z 421,2 $[M+H]^+$

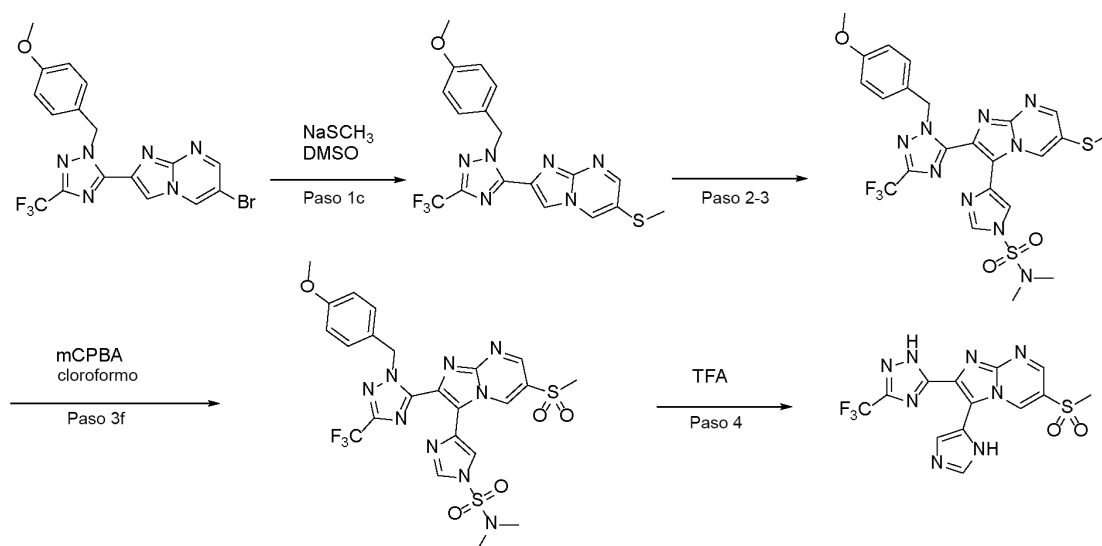
Paso 4

Se calentó 4-(2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-7-(metiltio)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (500 mg, 0,842 mmol) en TFA (15 mL) a 70 °C durante 12 h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se suspendió en agua (5 mL) y se ajustó cerca de pH 7 con NaHCO₃ saturado, acuoso. La mezcla se trató con amortiguador de citrato de amonio (0,2 M), luego se trituró y se filtró. El sólido filtrado resultante se lavó con agua seguido de un pequeño volumen de EtOH y se secó. A continuación, el sólido se lavó con DCM y se secó al vacío para producir 3-(1H-imidazol-5-il)-7-(metiltio)-2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (273 mg, 0,711 mmol, 84%) como un sólido naranja claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,60 (br s, 1 H), 12,72 (br s, 1 H), 9,84 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,14 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 2,62 (s, 3 H). LCMS *m/z* 367,1 [M+H]⁺

El siguiente ejemplo se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 2, excepto que el Paso 1c se realizó después del Paso 1 y el Paso 3f se realizó después del Paso 3.

Ejemplo 22

5-[3-(1H-imidazol-5-il)-6-metanosulfonilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol



Paso 1c

Se agregó tiometóxido de sodio (310 mg, 4,42 mmol) a una mezcla de 6-bromo-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (1,8 g, 3,97 mmol) y dimetilsulfóxido (DMSO) (20 mL) bajo nitrógeno. La reacción se selló y se agitó a 100

°C durante 4 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó *in vacuo*. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna Isco RediSep Rf Gold 120 g, EtOAc al 30-100% en heptano). Las fracciones se combinaron y se concentraron *in vacuo* para producir

2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-6-(metiltio)imidazo[1,2-a]pirimidina (0,70 g, 1,582 mmol, 40% de rendimiento) como un sólido marrón claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ 8,92 (d, *J*=2,93 Hz, 1H), 8,64 (d, *J*=2,45 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,27 (d, *J*=8,80 Hz, 2H), 6,79-6,84 (m, 2H), 6,03 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). LCMS *m/z* 421,2 [M+H]⁺.

Paso 3f

A una solución agitada de 4-(2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-6-(metiltio)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (350 mg, 0,590 mmol) en cloroformo (20 mL) a 0 °C en un baño de hielo se le agregó mCPBA 77% en peso (470 mg, 2,72 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se lavó con Na₂CO₃ acuoso, (Na₂SO₄) secado, filtrado y concentrado al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Isco RediSep Rf Gold 40 g, EtOAc al 0 a 60% en CH₂Cl₂). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron hasta sequedad para producir el producto 4-(2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-6-(metilsulfonil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (249 mg, 0,382 mmol, 64,8% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ 10,29 (s, 1H), 9,19-9,15 (m, 1H), 8,64 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,61-8,60 (m, 1H), 7,41 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,94-6,87 (m, 2H), 5,98 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,88 (s, 6H). LCMS *m/z* 626,1 [M+H]⁺.

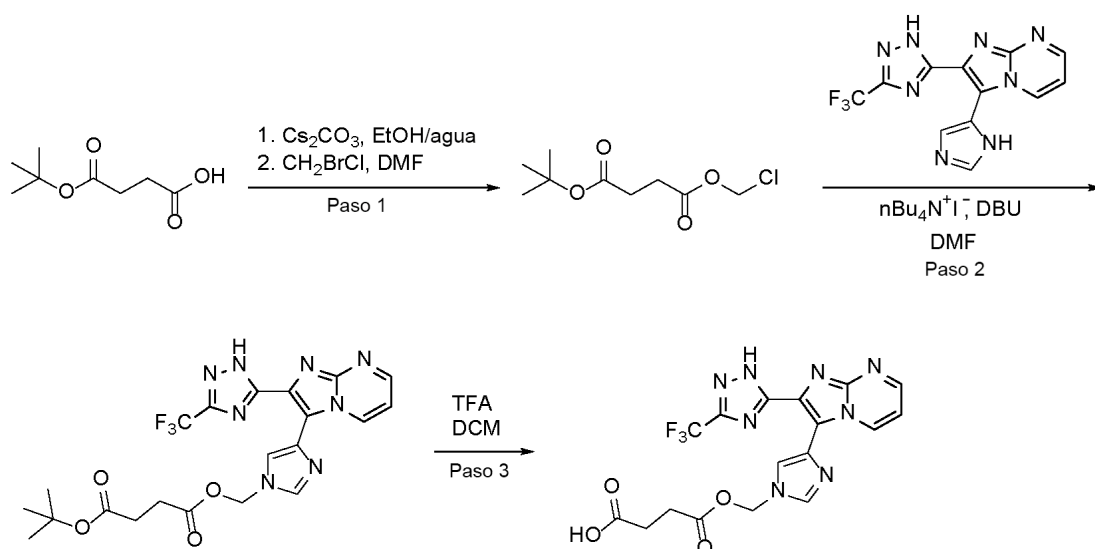
Paso 4

Se agitó 4-(2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-6-(metilsulfonil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (240 mg, 0,384 mmol) en TFA (10 mL) a 70 °C durante 12 h. La reacción se concentró *in vacuo* y se suspendió en agua (5 mL). La mezcla se llevó a pH 7 con la adición de NaHCO₃ acuoso saturado y luego se trató con amortiguador de citrato de amonio (0,2 M) (50 mL). El sólido resultante se filtró y se lavó con agua, EtOH, DCM y se secó para producir 3-(1H-imidazol-5-il)-6-(metilsulfonil)-2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (128 mg,

0,302 mmol, 79%) como un sólido amarillo claro. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,27 (br s, 1 H), 10,45 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 9,13 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 3,48 (s, 3 H), 1H no observado. LCMS m/z 399,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 23

- 5 Ácido 4-oxo-4-[(4-{2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}-1H-imidazol-1-il)metoxi]butanoico



Paso 1

- 10 A una solución de ácido 4-(terc-butoxi)-4-oxobutanoico (3 g, 17,22 mmol) en una mezcla de disolventes de etanol (75 mL) y agua (11 mL) se añadió carbonato de cesio (2,81 g, 8,61 mmol). La mezcla se soncó brevemente y luego se agitó durante 15 minutos. Los disolventes se evaporaron y el residuo se secó durante la noche bajo alto vacío.

- 15 La sal de Cs seca se disolvió en DMF (55,00 mL), se añadió bromoclorometano (72,8 mL, 1119 mmol) y la solución se agitó a TA durante la noche. El precipitado resultante se retiró por filtración y la solución se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se dividió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua (1x) y salmuera (2x), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar (clorometil) succinato de terc-butilo (3,484g, 15,65 mmol, 91% de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,86 (s, 2H), 2,58-2,66 (m, 2H), 2,48-2,53 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Paso 2

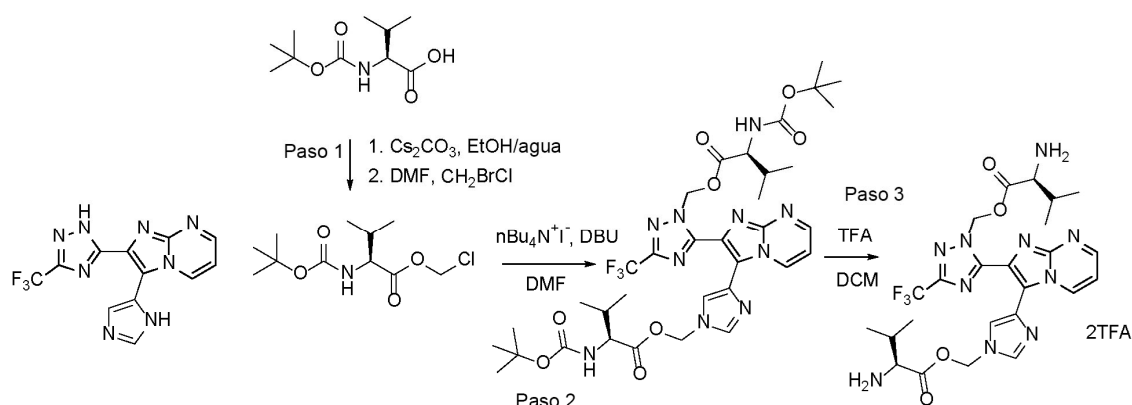
Una solución de 3-(1H-imidazol-5-il)-2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (100 mg, 0,312 mmol, **Ejemplo 1**), (clorometil) succinato de terc-butilo (87 mg, 0,390 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (144 mg, 0,390 mmol) y DBU (0,059 mL, 0,390 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto principal se aisló mediante HPLC preparativa MDAP (Método MDAP F) para producir ((4-(2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil) succinato de terc-butilo (49 mg, 0,097 mmol, 31,0% de rendimiento) como un líofilo amarillo. LCMS m/z 507,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 15,66 (br s, 1H), 10,00 (dd, $J=2,01$, 7,03 Hz, 1H), 8,74 (dd, $J=2,01$, 4,02 Hz, 1H), 8,67 (d, $J=1,26$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J=1,25$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J=4,02$, 7,03 Hz, 1H), 6,13 (s, 2H), 2,54-2,61 (m, 2H), 2,44-2,49 (m, 2H), 1,29 (s, 9H).

Paso 3

A una solución de ((4-(2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil) succinato de terc-butilo (46 mg, 0,091 mmol) en DCM (4 mL) se añadió TFA (4 mL, 51,9 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se evaporó a sequedad. El residuo oleoso se trituró con éter para producir ácido 4-oxo-4-((4-(2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metoxi)butanoico (41 mg, 0,091 mmol, 100% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LCMS m/z 451,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15,71 (br s, 1H), 12,26 (br s, 1H), 9,98 (dd, $J=2,03$, 7,10 Hz, 1H), 8,74 (dd, $J=2,03$, 4,06 Hz, 1H), 8,65 (d, $J=1,27$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J=1,27$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J=4,06$, 7,10 Hz, 1H), 6,13 (s, 2H), 2,55-2,65 (m, 2H), 2,45-2,50 (m, 2H).

Ejemplo 24

(4-{2-[1-({[(2S)-2-amino-3-metilbutanoil]oxi})metil]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}-1H-imidazol-1-il)metil (2S) -2-amino-3-metilbutanoato, 2 sal de ácido trifluoroacético



Paso 1

A una solución de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (3g, 13,81 mmol) en la mezcla de disolventes de etanol (75 mL) y agua (11 mL), se agregó carbonato de cesio (2,249 g, 6,90 mmol) y se agitó hasta que el carbonato se disolvió y el desprendimiento de gas se apoderó (aproximadamente 15 minutos). Los disolventes se evaporaron y el residuo se secó durante la noche en alto vacío.

La sal de Cs seca se disolvió en DMF (55,00 mL), se añadió bromoclorometano (58,4 mL, 898 mmol) y la solución se agitó a TA durante la noche. El precipitado de CsBr se retiró por filtración y la solución se evaporó. El residuo se dividió entre agua y EtOAc, la fase orgánica se lavó con agua (1x), salmuera (1x), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna Isco RediSep Rf Gold 80 g, eluyendo con 0-20% (EtOAc en hexanos) para producir 2- ((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-clorometilo (2,817g, 10,60 mmol, 77% de rendimiento) como un aceite transparente. LCMS m/z 288 $[M+Na]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 (d, $J=7,86$ Hz, 1H), 5,96 (d, $J=6,08$ Hz, 1H), 5,85 (d, $J=6,34$ Hz, 1H), 3,90 (dd, $J=6,59, 7,60$ Hz, 1H), 1,94-2,12 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,86-0,96 (m, 6H).

Paso 2

Una solución de 3-(1H-imidazol-5-il)-2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (27,7 mg, 0,086 mmol, **Ejemplo 1**), (terc-butoxicarbonil)-L-valinato de clorometilo (28,7 mg, 0,108 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (39,9 mg, 0,108 mmol) y DBU (0,016 mL, 0,108 mmol) en DMF (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Se añadieron más (terc-butoxicarbonil)-L-valinato de clorometilo (5,74mg, 0,022 mmol) y DBU

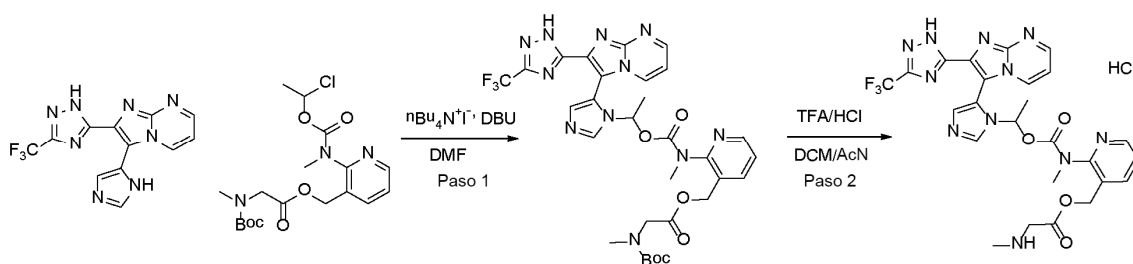
(0,003 mL, 022 mmol) y la mezcla se agitó durante 28 h. Se añadieron más (terc-butoxicarbonil)-L-valinato de clorometilo (22,96 mg, 0,086 mmol) y DBU (0,013 mL, 0,086 mmol) y la mezcla se agitó durante el fin de semana (~2,5 días). El producto se aisló mediante HPLC preparativa (Método MDAP G) para producir (5-(3-(1-(((terc-butoxicarbonil)-L-valil)oxi)metil)-1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil (terc-butoxicarbonil)-L-valinato (32 mg, 0,041 mmol, 47,5 % de rendimiento) como un líofilo blanquecino. LCMS m/z 779,3 $[M+H]^+$.

Paso 3

A una solución de (5-(3-(1-(((terc-butoxicarbonil)-L-valil)oxi)metil)-1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil (terc-butoxicarbonil)-L-valinato (30 mg, 0,039 mmol) en DCM (4 mL), se añadió TFA (4 mL, 51,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h y luego se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 5mL de agua y se liofilizó para producir L-valinato de (5-(3-(1-(((L-valil)oxi)metil)-1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo, 2 sal de ácido trifluoroacético (30 mg, 0,037 mmol, 97 % de rendimiento) como un líofilo amarillo pálido. LCMS m/z 579,2 $[M+H]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,82 (dd, $J=1,88$, 7,15 Hz, 1H), 8,79 (dd, $J=2,01$, 4,02 Hz, 1H), 8,34-8,45 (m, 7H), 8,24 (d, $J=1,00$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J=4,02$, 7,03 Hz, 1H), 7,06 (d, $J=10,54$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J=10,54$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J=10$ Hz, 1H), 6,26 (d, $J=10$ Hz, 1H), 4,03 (dd, $J=4,52$, 9,03 Hz, 2H), 2,02-2,24 (m, 2H), 0,80-0,91 (m, 12H).

Ejemplo 25

{2-[metil({[1-(5-{2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]-1H-imidazol-1-il)etoxi]carbonil})amino]piridin-3-il]metil 2-(metilamino)acetato, sal de clorhidrato



Paso 1

Una mezcla de 3-(1H-imidazol-5-il)-2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (75 mg, 0,234 mmol, **Ejemplo 1**), (2-(((1-cloroetoxi)carbonil)(metil)amino)piridin-3-il)metil N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilglicinato (107 mg, 0,258 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (95 mg, 0,258 mmol) y DBU (0,044 mL, 0,293 mmol) en DMF (2 mL) se calentó durante la noche a 60 °C. El producto principal se aisló mediante HPLC preparativa (Método MDAP E) para producir (2-(metil((1-(5-(2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1H-imidazol-1-il)etoxi)carbonil)amino)piridin-3-il)metil N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilglicinato (64 mg, 0,091 mmol, 39,1% de rendimiento). LCMS m/z 700,5 $[M+H]^+$.

Paso 2

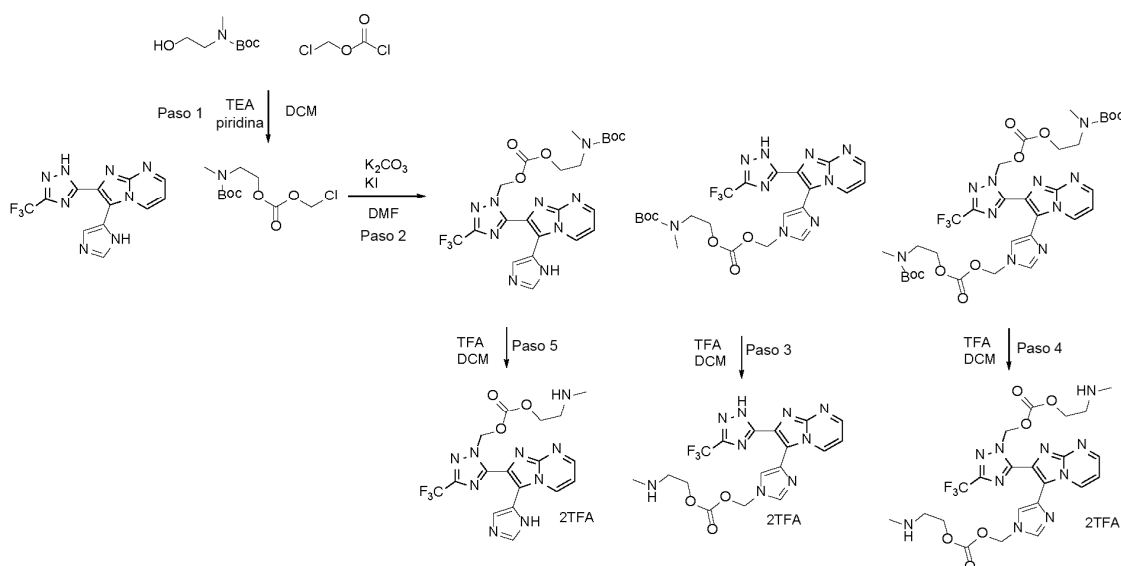
A una solución de (2-(metil((1-(5-(2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1H-imidazol-1-il)etoxi)carbonil)amino)piridin-3-il)metil N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilglicinato (64 mg, 0,091 mmol) en DCM (2 mL), se añadió TFA (2mL, 26,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El disolvente se evaporó y el producto se aisló mediante HPLC preparativa (Método MDAP A) para producir 24 mg de un líofilo blanquecino. El líofilo se disolvió en un volumen mínimo de ACN, se añadió HCl 4M en dioxano (0,114 mL, 0,457 mmol) y los disolventes se evaporaron. El tratamiento con HCl se repitió una vez más y luego el residuo se disolvió en 3mL de agua y se liofilizó para producir (2-(metil((1-(5-(2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1H-imidazol-1-il)etoxi)carbonil)amino)piridin-3-il)metilglicinato, clorhidrato (20 mg, 0,031 mmol, 34,4% de rendimiento) como un líofilo blanquecino. LCMS m/z 600,2 $[M+H]^+$. La estructura se confirmó mediante RMN 2D (HMBC).

Ejemplo 26, Ejemplo 27 y Ejemplo 28

Carbonato de 2-(metilamino)etilo (4-{2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}-1H-imidazol-1-il)metilo, 2 sal de ácido trifluoroacético

carbonato de [4-(2-{1-[[[2-(metilamino)etoxi]carbonil]oxi]metil]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1H-imidazol-1-il]metilo 2-(metilamino)etilo, 2 sal de ácido trifluoroacético

carbonato de {5-[3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metilo 2-(metilamino)etilo, 2 sal de ácido trifluoroacético



Paso 1

A una solución enfriada con hielo de (2-hidroxietil)(metil)carbamato de terc-butilo (0,986g, 5,63 mmol), TEA (0,863 mL, 6,19 mmol) y piridina (0,501 mL, 6,19 mmol) en DCM (40 mL), se añadió carbonocloridato de clorometilo (0,500 mL, 5,63 mmol) durante 1 minuto. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió HCl 1N (20 mL, 20,00 mmol), se agitó vigorosamente durante 2 minutos y luego se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2x5mL), la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (1x), salmuera (1x), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar (2-(((clorometoxi)carbonil)oxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo (1,098g, 2,71 mmol, 48,1% de rendimiento) como un aceite incoloro. El producto se contaminó con 33% de material de partida (por RMN ¹H), pero se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 5,75 (s, 2H), 4,29-4,43 (m, 2H), 3,50-3,61 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,48 (s, 9H)

Paso 2

3-(1H-imidazol-5-il)-2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (100 mg, 0,312 mmol, **Ejemplo 1**), (2-(((clorometoxi)carbonil)oxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo (158 mg, 0,390 mmol), carbonato de potasio (64,7 mg, 0,468 mmol) y yoduro de potasio (51,8 mg, 0,312 mmol) en DMF (2 mL) se agitó durante la noche a temperatura

ambiente. La mezcla se filtró y los productos se aislaron mediante HPLC preparativa (Método MDAP H) para proporcionar

(2-((((5-(3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il) metoxi) carbonil) oxi) etil) (metil)carbamato de terc-butilo (22mg, 12,8% de rendimiento). LCMS m/z 552,1 [M+H]⁺. La estructura se confirmó después de la desprotección en el Paso 5.

(2-((((4-(2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il) -1H-imidazol-1-il) metoxi)carbonil) oxi) etil)carbamato de terc-butilo metilo (24mg, 13,9% de rendimiento). LCMS m/z 552,09 [M+H]⁺. La estructura se confirmó después de la desprotección en el Paso 3

(2-((((3-(trifluorometil)-5-(3-(1-(7,10,10-trimetil-3,8-dioxo-2,4,9-trioxa-7-azaundecil)-1H-imidazol-4-il) imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il) -1H-1,2,4-triazol-1-il) metoxi) carbonil) oxi) etil)carbamato de terc-butilo metilo (35mg, 14,3% de rendimiento). LCMS m/z 783,28 [M+H]⁺. La estructura se confirmó después de la desprotección en el Paso 4. Paso 3

Una solución de metil(2-((((4-(2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metoxi)carbonil)oxi) etil)carbamato de terc-butilo (24 mg, 0,044 mmol) y TFA (2 mL) en DCM (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se evaporó a sequedad, el residuo se disolvió en agua y se liofilizó para producir ((4-(2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil)carbonato de 2-(metilamino)etilo, 2 sal de ácido trifluoroacético (**Ejemplo 26**) (26 mg, 0,038 mmol, 88% de rendimiento). LCMS m/z 452,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,04 (dd, *J*=2,01, 7,03 Hz, 1H), 8,72-8,79 (m, 2H), 8,51-8,66 (m, 2H), 8,24 (d, *J*=1,25 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J*=4,02, 7,03 Hz, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,35-4,43 (m, 3H), 3,21-3,32 (m, 2H), 2,58 (t, *J*=5,27 Hz, 2H). La estructura se confirmó con RMN 2D (HMBC).

Paso 4

Una solución de metil(2-((((3-(trifluorometil)-5-(3-(1-(7,10,10-trimetil-3,8-dioxo-2,4,9-trioxa-7-azaundecil)-1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il) metoxi)carbonil)oxi)etil)carbamato de terc-butilo (35 mg, 0,045 mmol) y TFA (2mL, 26,0 mmol) en DCM (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se evaporó a sequedad, el residuo se disolvió en agua y se liofilizó para producir (5-(3-(1-(((2-(metilamino)etoxi)carbonil)oxi)metil)-1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3-

(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil(2-(metilamino)etil)carbonato, 2 sal de ácido trifluoroacético (**Ejemplo 27**) (37 mg, 0,046 mmol, 102% de rendimiento). LCMS m/z 583,1 $[M+H]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,82 (dd, $J=2,01$, 7,28 Hz, 1H), 8,79 (dd, $J=2,01$, 4,02 Hz, 1H), 8,54-8,71 (m, 4H), 8,40 (d, $J=1,25$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J=1,25$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J=4,02$, 7,03 Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 6,18 (s, 2H), 4,34-4,43 (m, 4H), 3,22-3,31 (m, $J=1,00$ Hz, 4H), 2,54-2,64 (m, 6H). La estructura se confirmó con RMN 2D (HMBC).

Paso 5

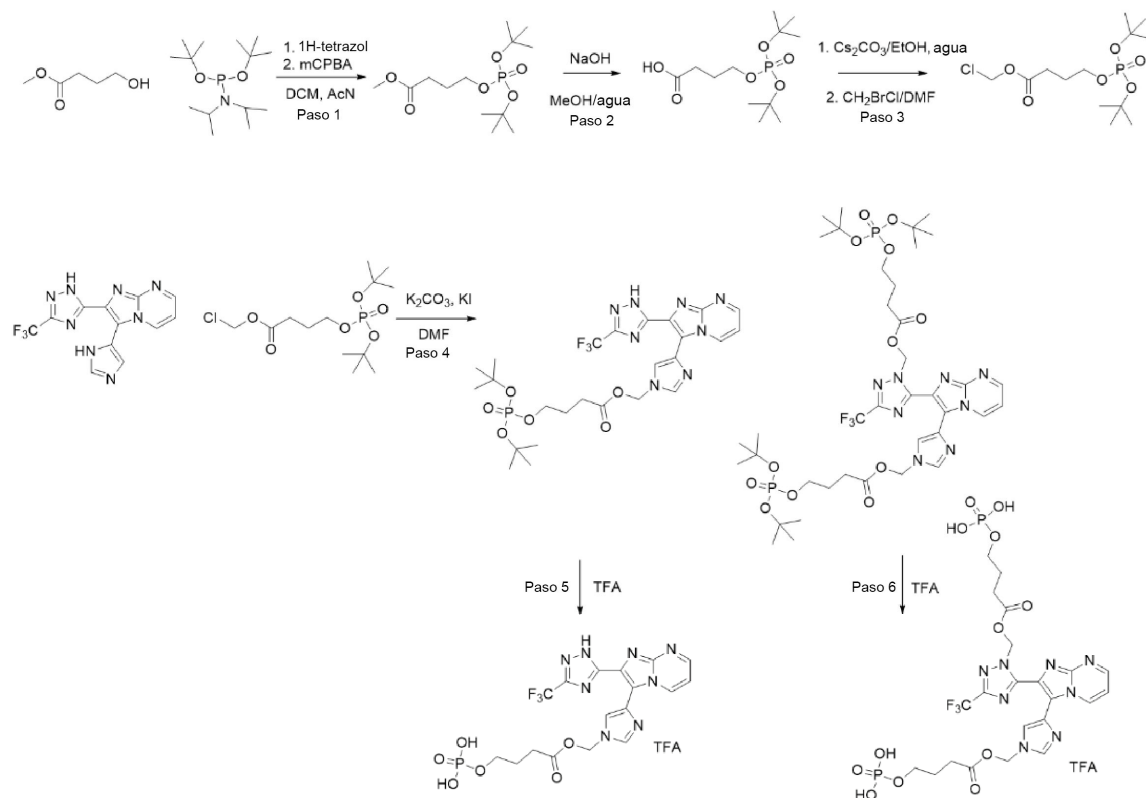
Una solución de (2-(((5-(3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metoxi)carbonil)oxi) etil) (metil)carbamato de terc-butilo (22 mg, 0,040 mmol) y TFA (2mL, 26,0 mmol) en DCM (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se evaporó a sequedad, el residuo se disolvió en agua (se necesitó un poco de ACN) y se liofilizó para producir (5-(3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil (2-(metilamino)etil) carbonato, 2 sal de ácido trifluoroacético (**Ejemplo 28**) (21 mg, 0,031 mmol, 77% de rendimiento)

LCMS m/z 452,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,74-9,85 (m, 1H), 8,78 (dd, $J=2,01$, 4,02 Hz, 1H), 8,45-8,58 (m, 2H), 8,20 (s, 2H), 7,30 (dd, $J=4,02$, 7,03 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,35-4,42 (m, 2H), 3,22-3,30 (m, 2H), 2,54-2,60 (m, 3H). La estructura se confirmó con RMN 2D (HMBC, 15N HMBC).

Ejemplo 29 y Ejemplo 30

ácido {4-oxo-4-[(4-{2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}-1H-imidazol-1-il)metoxi]butoxi}fosfónico, sal de ácido trifluoroacético

ácido {4-oxo-4-[(5-{3-[1-({[4-(fosfonoxi)butanoil]oxi)metil]-1H-imidazol-4-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il}-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metoxi]butoxi}fosfónico, sal de ácido trifluoroacético



Paso 1

Una solución de 4-hidroxibutanoato de metilo (1,170 g, 9,90 mmol) y diisopropilfosforamidita de di-terc-butilo (4,69 mL, 14,86 mmol) en DCM (20 mL) se evaporó a sequedad y se secó a alto vacío durante 30 minutos. La mezcla se destiló azeotrópicamente con acetonitrilo (20 mL), luego se disolvió en acetonitrilo (60,00 mL) y se evaporó a aproximadamente la mitad de su volumen. Se añadió una solución de 1H-tetrazol 0,45M en acetonitrilo (44,0 mL, 19,81 mmol). Inmediatamente, se comenzó a formar un precipitado blanco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y luego se enfrió a 0 °C y se introdujo mCPBA (5,55 g, 24,76 mmol) (77% de pureza). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y luego 1 h a temperatura ambiente. Se agregó sulfito de sodio (3,12 g, 24,76 mmol), disuelto en 40 mL de agua, para inactivar el exceso de mCPBA; el acetonitrilo se eliminó por destilación. El residuo se dividió entre agua (30 mL) y EtOAc (50 mL), la fase orgánica se lavó con agua (1x), bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x), agua (1x), salmuera (1x), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar el producto crudo como un aceite (3,4 g). El producto crudo se purificó en dos lotes (0,5g/2 .9g) mediante cromatografía en gel de sílice (columna Isco RediSep Rf Gold 24g/120g, eluyendo con 0-20% (EtOAc/EtOH 3/1 en hexanos) para producir 4-((di-terc-butoxifosforil)oxi)butanoato de metilo (1,043g, 33,9% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,88 (q, *J*=6,36 Hz, 2H), 3,60

(s, 3H), 2,40 (t, $J=7,28$ Hz, 2H), 1,80-1,89 (m, 2H), 1,41 (s, 18H).

Paso 2

A una solución fría agitada de 4-((di-terc-butoxifosforil)oxi)butanoato de metilo (1,043g, 3,36 mmol) en metanol (15mL) y agua (3 mL) se añadió NaOH acuoso 5M (2,017 mL, 10,08 mmol) y la agitación se continuó a 0 °C durante 5 h. Se añadió una solución de HCl acuoso 6M (1,680 mL, 10,08 mmol) y luego se eliminó el MeOH por destilación. El residuo se extrajo con EtOAc (2x), la fase orgánica se lavó con salmuera (1x), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar ácido 4-((di-terc-butoxifosforil)oxi)butanoico (876mg, 2,96 mmol, 88% de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,11 (br s, 1H), 3,88 (q, $J=6,53$ Hz, 2H), 2,31 (t, $J=7,28$ Hz, 2H), 1,81 (quin, $J=6,84$ Hz, 2H), 1,41 (s, 18H). RMN ^{31}P (162 MHz, DMSO- d_6) δ -9,89 (br t, $J=5,87$ Hz, 1P).

Paso 3

A una solución de ácido 4-((di-terc-butoxifosforil)oxi)butanoico (680 mg, 2,295 mmol) en etanol (12 mL) se añadió carbonato de cesio (374 mg, 1,147 mmol) disuelto en agua (2mL), y la mezcla se agitó hasta que el desprendimiento de gas se apoderó (aproximadamente 15 minutos). Los disolventes se evaporaron y el residuo se secó durante la noche en alto vacío para proporcionar 4-((di-terc-butoxifosforil)oxi)butanoato de cesio (976 mg, 2,279 mmol, 99 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

La sal de Cs seca se disolvió en DMF (9 mL), se añadió bromoclorometano (9,70 mL, 149 mmol) y la solución se agitó a TA durante la noche. El precipitado de CsBr se retiró por filtración y la solución se evaporó. El residuo se dividió entre agua y EtOAc, la fase orgánica se lavó con agua (1x), salmuera (1x), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar 4-((di-terc-butoxifosforil)oxi)butanoato de clorometilo (723 mg, 2,097 mmol, 91% de rendimiento) como un aceite incoloro; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5,86 (s, 2H), 3,89 (q, $J=6,36$ Hz, 2H), 1,80-1,93 (m, 2H), 1,41 (m, 20H).

Paso 4

Una suspensión de 3-(1H-imidazol-5-il)-2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (100 mg, 0,312 mmol, **Ejemplo 1**), 4-((di-terc-butoxifosforil)oxi)butanoato de clorometilo (118 mg, 0,343 mmol), yoduro de potasio (51,8 mg, 0,312 mmol) y carbonato de potasio (86 mg, 0,625 mmol) en DMF (1 mL) se agitó a TA durante la noche. La mezcla se filtró y se separó mediante HPLC preparativa (Método MDAP H) para

producir (4-(2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil 4-((di-terc-butoxifosforil)oxi)butanoato (78 mg, 0,124 mmol, 39,7% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. LCMS m/z 629,3 $[M+H]^+$ y (5-(3-(1-(((4-((di-terc-butoxifosforil)oxi)butanoil)oxi)metil)-1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3-

- 5 (trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil 4-((di-terc-butoxifosforil)oxi)butanoato (53 mg, 0,057 mmol, 18,12% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. LCMS m/z 937,4 $[M+H]^+$.

Paso 5

- Se disolvió (4-(2-(3-(Trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil 4-((di-terc-butoxifosforil)oxi)butanoato ((4-(2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-
- 10 triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil 4-((di-terc-butoxifosforil)oxi)butanoato (78 mg, 0,124 mmol) en TFA (2 mL, 26,0 mmol), se dejó reposar durante 10 minutos y luego se evaporó, se co-evaporó con 3 mL de ACN (2x) y se secó. El residuo se disolvió en agua y se liofilizó para producir (4-(2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil 4-(fosfonooxi)butanoato, sal de ácido
- 15 trifluoroacético (**Ejemplo 29**) (66 mg, 0,105 mmol, 33,5% de rendimiento) como un líofilo beige. LCMS m/z 517,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 15,70 (br s, 1H), 9,95 (dd, $J=1,96$, 7,09 Hz, 1H), 8,75 (dd, $J=2,08$, 4,03 Hz, 1H), 8,64 (d, $J=1,22$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J=1,22$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J=4,16$, 7,09 Hz, 1H), 6,13 (s, 2H), 3,78-3,89 (m, 2H), 2,43-2,49 (m, $J=7,50$, 7,50 Hz, 2H), 1,84 (quin, $J=6,91$ Hz, 2H). No se observaron los dos fosfatos H. La estructura
- 20 se confirmó con RMN 2D (ROESY).

Paso 6

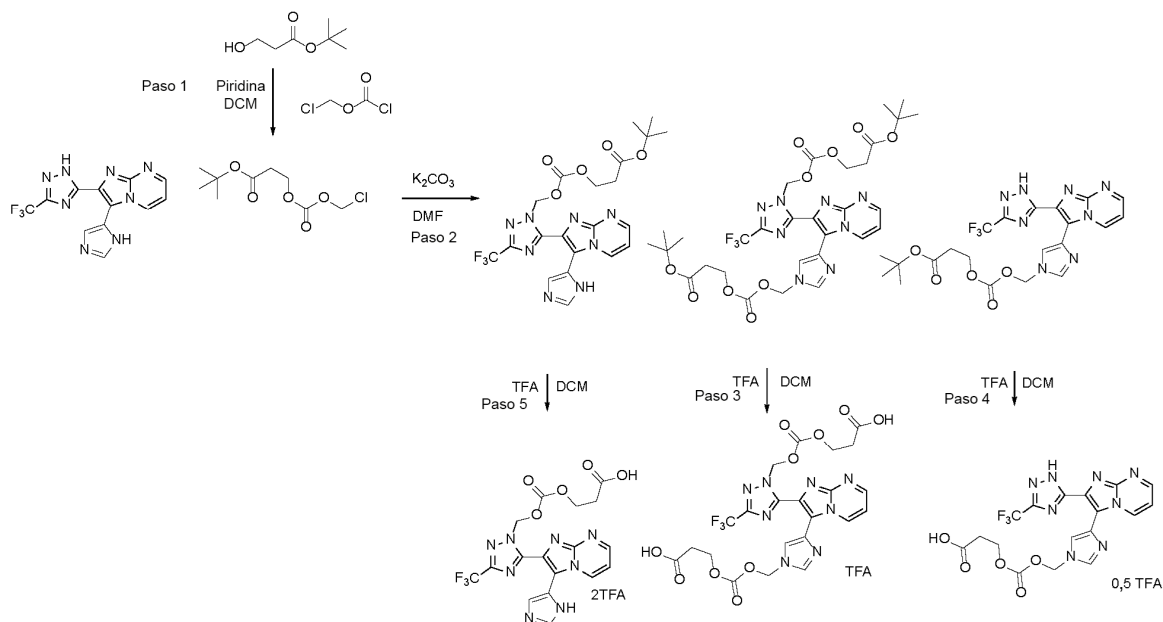
- Se disolvió (5-(3-(1-(((4-((Di-terc-butoxifosforil)oxi)butanoil)oxi)metil)-1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil 4-((di-terc-butoxifosforil)oxi)butanoato (53 mg, 0,057 mmol) en TFA (2 mL, 26,0 mmol), se dejó reposar
- 25 durante 10 minutos, luego se evaporó, se co-evaporó con 3 mL de ACN (2x) y se secó. El residuo se disolvió en agua y se liofilizó para producir (5-(3-(1-(((4-(fosfonooxi)butanoil)oxi)metil)-1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil 4-(fosfonooxi)butanoato, sal de ácido trifluoroacético (**Ejemplo 30**) (39 mg, 0,047 mmol, 15,11% de rendimiento) como un líofilo beige. LCMS m/z 713,05 $[M+H]^+$.
- 30 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,76 (dd, $J=2,20$, 7,09 Hz, 1H), 8,77 (dd, $J=1,96$, 4,16 Hz, 1H), 8,26 (d, $J=1,47$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J=1,22$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J=4,03$, 6,97 Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 6,09 (s, 2H), 3,75-3,89 (m, 4H), 2,39-2,48 (m, 4H), 1,73-1,90 (m, 4H). No se observaron los cuatro fosfatos H. La estructura se confirmó con RMN 2D (ROESY, HMBC, 15N HMBC)

Ejemplo 31, Ejemplo 32 y Ejemplo 33

ácido 3-({[(4-{2-[1-({[(2-carboxietoxi)carbonil]oxi}metil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}-1H-imidazol-1-il)metoxi]carbonil]oxi)propanoico, sal de ácido trifluoroacético

5 ácido 3-({[(4-{2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}-1H-imidazol-1-il)metoxi]carbonil]oxi)propanoico, 0,5 sal de ácido trifluoroacético

ácido 3-({[(5-[3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metoxi]carbonil]oxi)propanoico, 2 sal de ácido difluoroacético



10 Paso 1

A una solución enfriada con hielo de 3-hidroxipropanoato de terc-butilo (1g, 6,84 mmol) y piridina (0,609 mL, 7,52 mmol) en DCM (25 mL), se añadió gota a gota carbonocloridato de clorometilo (0,608 mL, 6,84 mmol) durante aproximadamente 1 minuto. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución de HCl acuoso 1N (20 mL, 658 mmol), la mezcla se agitó vigorosamente durante 2 minutos y luego se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2x5mL), la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (1x), salmuera (1x), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar 3-

((clorometoxi)carbonil)oxi)propanoato de terc-butilo (1,468g, 6,15 mmol, 90% de rendimiento) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 5,77 (s, 2H), 4,50 (t, *J*=6,46 Hz, 2H), 2,68 (t, *J*=6,34 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

5 Paso 2

Una suspensión de 3-(1H-imidazol-5-il)-2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-*a*]pirimidina (100 mg, 0,312 mmol, **Ejemplo 1**), 3-(((clorometoxi)carbonil)oxi)propanoato de terc-butilo (93 mg, 0,390 mmol), carbonato de potasio (64,7 mg, 0,468 mmol) en DMF (2 mL) se agitó durante la noche. La mezcla se filtró y los productos se aislaron mediante HPLC preparativa (Método MDAP H) para proporcionar

3-((((5-(3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metoxi)carbonil)oxi)propanoato de terc-butilo (14mg, 8,6% de rendimiento). MS ES+ *m/z* 523,1 [M+H]⁺. La estructura se confirmó después de la desprotección en el Paso 5.

3-((((5-(3-(1-(((3-(terc-butoxi) -3-oxopropoxi)carbonil) oxi) metil) -1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-2-il)-3-(trifluorometil) -1H-1,2,4-triazol-1-il) metoxi) carbonil)oxi)propanoato de terc-butilo (73mg, 32,3% de rendimiento). MS ES+ *m/z* 725,2 [M+H]⁺. La estructura se confirmó después de la desprotección en el Paso 3.

3-((((4-(2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metoxi)carbonil)oxi)propanoato de terc-butilo (25mg, 15,3% de rendimiento). MS ES+ *m/z* 523,1 [M+H]⁺. La estructura se confirmó después de la desprotección en el Paso 4.

Paso 3

Una solución de 3-((((5-(3-(1-(((3-(terc-butoxi)-3-oxopropoxi)carbonil)oxi) metil)-1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-2-il)-3-(trifluorometil) -1H-1,2,4-triazol-1-il) metoxi) carbonil)oxi)propanoato de terc-butilo (73 mg, 0,101 mmol) y TFA (2mL, 26,0 mmol) en DCM (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó a sequedad, el residuo se disolvió en agua (se necesitó un poco de ACN) y se liofilizó para producir ácido 3-((((5-(3-(1- (((2-carboxietoxi)carbonil)oxi)metil)-1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metoxi)carbonil)oxi)propanoico, sal de ácido trifluoroacético (**Ejemplo 31**) (75 mg, 0,103 mmol, 100% de rendimiento). LCMS *m/z* 613,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,77 (dd, *J*=2,01, 7,03 Hz, 1H), 8,77 (dd, *J*=2,01, 4,02 Hz,

1H), 8,32 (d, $J=1,25$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J=1,25$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J=4,14, 7,15$ Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,12 (s, 2H), 4,25-4,35 (m, 4H), 2,56-2,67 (m, 4H). No se observaron los dos protones carboxilo.

Paso 4

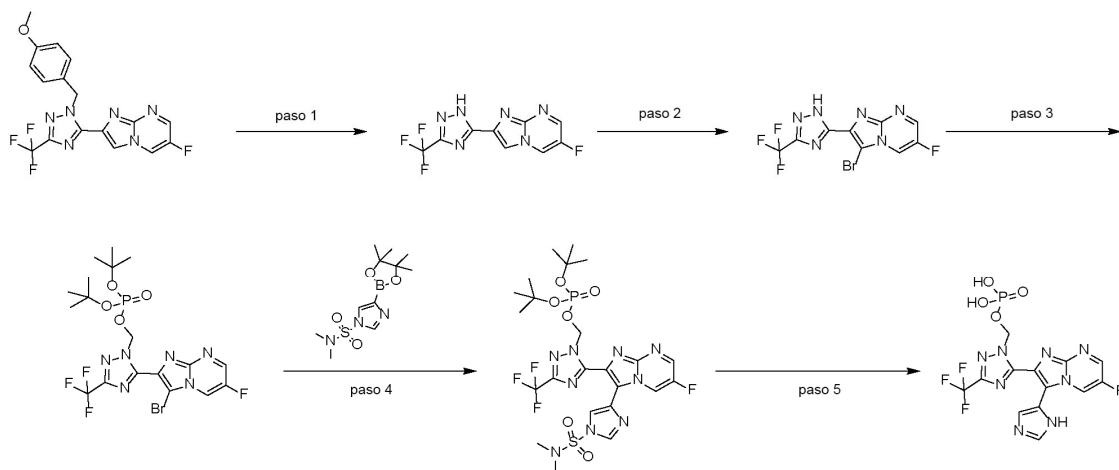
5 Una solución de 3-((((4-(2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1H-imidazol-1-il) metoxi) carbonil) oxi)propanoato de terc-butilo (25 mg, 0,048 mmol) y TFA (2mL, 26,0 mmol) en DCM (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó a sequedad, el residuo se disolvió en agua (se necesitó un poco de ACN) y se liofilizó para producir ácido 3-((((4- (2- (3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-
10 il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1H-imidazol-1-il) metoxi) carbonil) oxi)propanoico, 0,5 sal de ácido trifluoroacético (**Ejemplo 32**) (25 mg, 0,047 mmol, 97% LCMS m/z 467,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 15,71 (br s, 1H), 9,99 (dd, $J=2,01, 7,03$ Hz, 1H), 8,75 (dd, $J=2,01, 4,02$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J=1,26$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J=1,25$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J=4,02, 7,03$ Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 4,32 (t, $J=6,15$ Hz, 2H), 2,63 (t, $J=6,15$ Hz, 2H). No se observó el triazol NH.

15 Paso 5

Una solución de 3-((((5-(3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metoxi)carbonil)oxi)propanoato de terc-butilo (14 mg, 0,027 mmol) y TFA (2 mL, 26,0 mmol) en DCM (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó a sequedad, el residuo se disolvió en agua (se necesitó un poco de
20 ACN) y se liofilizó para producir ácido 3-((((5-(3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metoxi)carbonil)oxi)propanoico, 2 sal de ácido trifluoroacético (**Ejemplo 33**) (14 mg, 0,020 mmol, 75 % de rendimiento). LCMS m/z 467,16 $[M+H]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,39-9,51 (m, 1H), 8,82 (dd, $J=2,03, 4,06$ Hz, 1H), 8,63-8,77 (m, 1H), 8,20 (d, $J=1,27$ Hz, 1H), 7,29-7,37 (m, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,30 (t, $J=6,21$ Hz,
25 2H), 2,60 (t, $J=6,08$ Hz, 2H). No se observaron el carboxilo y el imidazol H.

Ejemplo 34

ácido ({5-[6-fluoro-3-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il}metoxi)



Paso 1

Una mezcla de 6-fluoro-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (24 g, 61,2 mmol, preparada por ejemplo de acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo 2) y TFA (90 ml, 1168 mmol) se calentó a 70 °C durante 10 horas. La mezcla se enfrió, se vertió en hielo y luego se neutralizó cuidadosamente con carbonato de potasio a ~pH 7.

La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x200 mL) y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron (Na_2SO_4 anhidro) y se evaporaron sobre adsorbente ISOLUTE® HM-N y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlash® RF usando una columna de gel de sílice Redisep RF Gold® de 330 g, 0-10% de acetato de etilo en diclorometano) para proporcionar el producto crudo.

La trituración con TBME (200 mL) produjo un sólido marrón que se recolectó y se lavó con TBME y hexanos para producir 6-fluoro-2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (13,2 g, 48,5 mmol, 79% de rendimiento).

Electropulverización LCMS, m/z 273,1 ($M+H^+$); RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 15,76 (br s, 1 H) 9,32 (dd, $J=4,40, 2,93$ Hz, 1 H) 8,90 (d, $J=2,93$ Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H).

Paso 2

Una suspensión de 6-fluoro-2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (11,5 g, 42,3 mmol) y NBS (8,27 g, 46,5 mmol) en cloroformo (200 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de un filtro de porcelana

con un filtro de papel usando filtración al vacío y la torta se lavó con diclorometano y hexanos para producir el producto 3-bromo-6-fluoro-2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (12,0 g, 34,2 mmol, 81% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,87 (s, 1 H) 9,32 (dd, *J*=3,91, 2,93 Hz, 1 H) 8,96 (d, *J*=2,45 Hz, 1 H); LCMS *m/e* 351,0.

Paso 3

Una suspensión de 3-bromo-6-fluoro-2-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (11,6 g, 33,0 mmol) y carbonato de potasio (13,70 g, 99 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (120 mL) se agitó vigorosamente a 55 °C y se agregó di-*tert*-butil (clorometil) fosfato (15,54 mL, 66,1 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche.

La mezcla se vertió en agua (1 L) y se extrajo con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (x2) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron.

El producto se adsorbió sobre adsorbente Isolute® HM-N y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlash® RF usando una columna de gel de sílice Redisep RF Gold® de 330 g, 0-30% de acetato de etilo en diclorometano) para producir (5-(3-bromo-6-fluoroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil di-*tert*-butil fosfato (8,6 g, 15,00 mmol, 45% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,71 (d, *J*=2,93 Hz, 1 H) 8,51 (t, *J*=2,93 Hz, 1 H) 6,69 - 6,75 (m, 2 H) 1,45 (s, 18 H); LCMS: [M+H]⁺ 573,0, patrón 575,0 Br.

Paso 4

Una mezcla de (5-(3-bromo-6-fluoroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil di-*tert*-butil fosfato (1,0 g, 1,75 mmol), *N,N*-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol-1-sulfonamida (788 mg, 2,62 mmol, **Compuesto Intermedio 2**), fluoruro de cesio (530 mg, 3,5 mmol) y PdCl₂(dppf) (192 mg, 0,26 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (15 mL) se selló en un vial de microondas de 45 mL, se agitó y se calentó térmicamente a 130 °C durante 90 min.

Esta reacción se realizó otras 7 veces, y luego las mezclas de reacción se combinaron y purificaron como se muestra a continuación.

La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se lavó con

acetato de etilo y se evaporó *in vacuo*. El residuo se absorbió en diclorometano (50 mL) y se adsorbió en una precolumna de gel de sílice (35 g). La cromatografía ultrarrápida (CombiFlash® RF usando una columna de gel de sílice Redisep RF Gold® de 40 g, 0-40% de acetato de etilo en diclorometano) produjo ((5- (3-(1-(N,N-dimetilsulfamoil)-1H-imidazol-4-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il) metil) fosfato de di-
 5 terc-butilo (5,6 g, 8,39 mmol, 60% de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, cloroformo- *d*) δ ppm 9,94 (dd, *J*=4,40, 2,93 Hz, 1 H) 8,77 (d, *J*=1,47 Hz, 1 H) 8,72 (d, *J*=2,94 Hz, 1 H) 8,09 (d, *J*=1,47 Hz, 1 H) 6,78 (s, 1 H) 6,76 (s, 1 H) 3,00 (s, 6 H) 1,42 (s, 18 H); LCMS: *m/e* 668,2 (*M*+*H*⁺).

10 Paso 5

Una solución de ((5 (3-(1-(N,N-dimetilsulfamoil)-1H-imidazol-4-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3-(trifluorometil) -1H-1,2,4-triazol-1-il) metil) fosfato de di-terc-butilo (6,0 g, 8,99 mmol) en diclorometano (5 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL se trató con HCl 4M en dioxano (25 mL, 100 mmol). El matraz se tapó y la mezcla de reacción se agitó a
 15 temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se neutralizó a ~pH 7 con solución acuosa de carbonato de potasio al 20% y la mezcla se evaporó *in vacuo* y se destiló azeotrópicamente dos veces con etanol para proporcionar un sólido crudo.

El sólido se desaló mediante HPLC preparativa como se muestra más adelante.

Detalles de purificación: Técnica: Fase inversa
Gradiente (%B inicial a %B final) 3 min de retención al 0% B 0% a 35% B durante 4,5 min 2 min de retención al 100% B Tiempo de ejecución total: 10,5 min
Columna: Phenomenex Gemini C18, 5µm, 50 x 30 mm
Fase móvil: A: Agua con ácido fórmico al 0,1% B: Acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%
Velocidad de flujo: 43(mL/min)

20 El producto se liofilizó para proporcionar ácido ({5-[6-fluoro-3-(1H-imidazol-5-

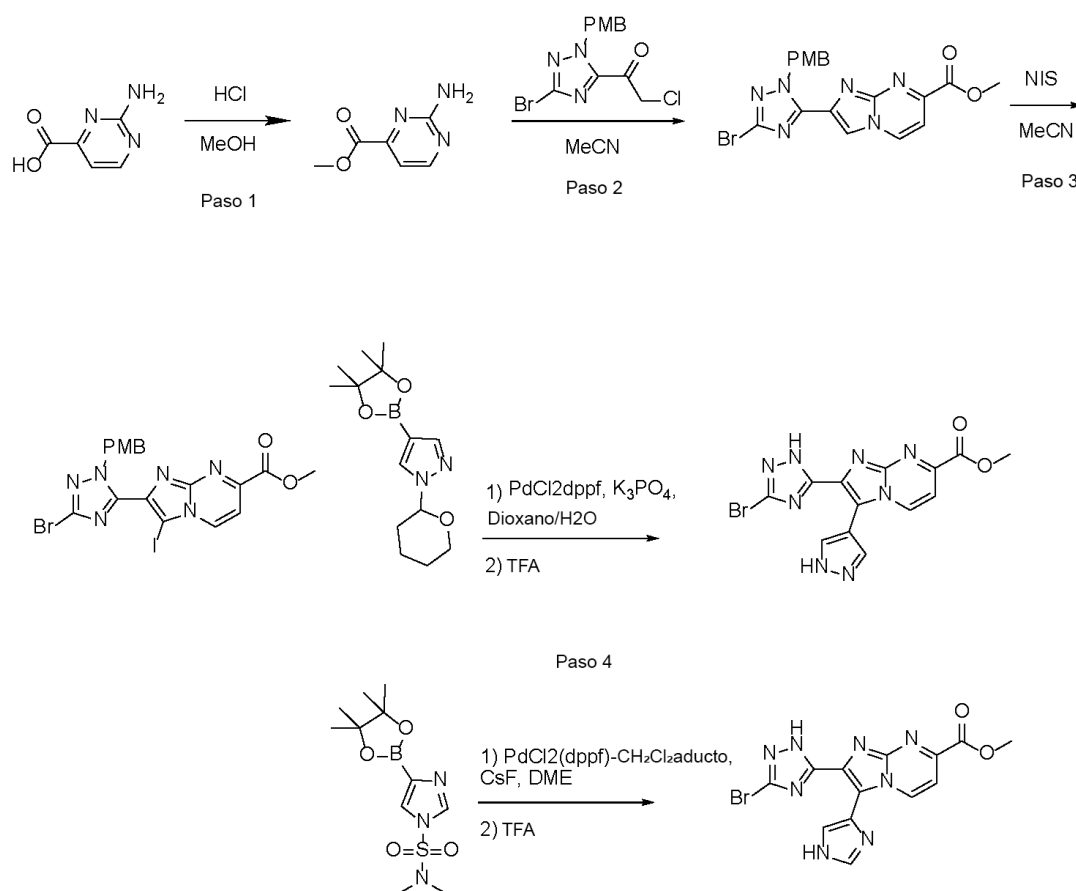
il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metoxi)fosfónico (2,02 g, 4,37 mmol, 49% de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,98 (dd, *J*=4,89, 2,93 Hz, 1 H) 8,96 (d, *J*=2,93 Hz, 1 H) 8,16 (d, *J*=0,98 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 6,44 (d, *J*=10,76 Hz, 2 H) (2 OH y 1 NH no se observaron); LCMS: *t*_{RET} = 0,41 min (gradiente de 1-100% de solución 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo a solución 0,1% v/v de ácido fórmico en agua durante 1,85 min), *m/e* 449,1 (M+H⁺).

Ejemplo 35 y Ejemplo 36

2-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-7-carboxilato de metilo

2-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-(1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-7-carboxilato de metilo



Paso 1: 2-aminopirimidina-4-carboxilato de metilo

Una mezcla de ácido 2-aminopirimidina-4-carboxílico (5,3g, 38,1 mmol), HCl 4M en dioxano (20,0 mL, 80 mmol) y metanol (80,0 mL) se calentó a 64 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se añadió una cantidad en exceso de éter dietílico a la mezcla de reacción. El precipitado resultante se recolectó por filtración y luego se secó en un horno de vacío para producir el producto deseado como una sal de HCl. Este material se agitó y se sonicó en 160 mL de NaHCO₃ acuoso saturado durante 20 min. Se observó evolución de gas. El sólido suspendido se recolectó mediante filtración y se lavó con agua desionizada. El sólido se secó durante la noche en un horno de vacío a 50 °C para producir el compuesto del título (4,97g, 32,5 mmol, 85% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,48 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,05 – 7,10 (br s, 2H), 7,06 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H). LCMS: [M+H]⁺ = 154,0

Paso 2: 2-(3-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a] pirimidina-7-carboxilato de metilo

Una mezcla de 1-(3-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-cloroetan-1-ona (520,0 mg, 1,509 mmol, **Compuesto Intermedio 1**) y 2-aminopirimidina-4-carboxilato de metilo (462 mg, 3,02 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se calentó a 115 °C durante la noche en un tubo de reacción sellado. La reacción mostró muy poca conversión al producto deseado. Se añadió otro lote de 2-aminopirimidina-4-carboxilato de metilo (462 mg, 3,02 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó a 115 °C durante la noche en un tubo de reacción sellado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración y se lavó con acetonitrilo. El sólido se agitó vigorosamente en una mezcla 1:1 de EtOAc /HCl acuoso 1 N durante 20 min para eliminar el 2-aminopirimidina-4-carboxilato de metilo residual. El sólido suspendido se recolectó mediante filtración para producir el compuesto del título (423 mg, 0,96 mmol, 63% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,21 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,05 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,72 (s, 3H). LCMS: [M+H]⁺ = 443,2, 445,2 (pico de isótopo Br).

Paso 3: 2-(3-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-yodoimidazo [1,2-a] pirimidina-7-carboxilato de metilo

Una mezcla de 2-(3-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-7-carboxilato de metilo (379,0 mg, 0,855 mmol), cantidad catalítica de TFA (0,066

μl, 0,855 μmol) y NIS (289 mg, 1,283 mmol) en acetonitrilo (20,0 mL) se calentó a 60 °C durante 1h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración para producir el compuesto del título (320 mg, 0,56 mmol, 66% de rendimiento). El filtrado se concentró y luego se añadió DCM (40 mL). La solución orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta obtener un residuo. El residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con 0-50% EtOAc en DCM para producir otro lote del compuesto del título (129 mg, 0,23 mmol, 26% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,10 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,92 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,72 (s, 3H). LCMS: [M+H]⁺ = 569,0, 571,0 (pico de isótopo Br).

Paso 4: 2-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a] pirimidina-7-carboxilato de metilo

Una mezcla de 2-(3-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-yodoimidazo[1,2-a] pirimidina-7-carboxilato de metilo (121 mg, 0,213 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (27,8 mg, 0,034 mmol), K₃PO₄ (61,3 mg, 0,289 mmol) y 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (95 mg, 0,34 mmol) en DMF (9 mL) y agua (3 mL) se sonicó durante 3 min en un vial de microondas y se calentó en una unidad de microondas Biotage a 75 °C durante 8 min. A la mezcla de reacción se añadió EtOAc (10 mL) y la mezcla se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre sílice (columna de 12 g), eluyendo con 10-50% EtOAc en hexanos para producir el compuesto intermedio protegido 2-(3-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a] pirimidina-7-carboxilato de metilo (48 mg). Este material se suspendió en TFA (4 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante >2 h hasta que se eliminaron los grupos protectores, como se monitorea por LCMS. La reacción se enfrió a TA y se concentró hasta obtener un residuo. El residuo se agitó en MeOH caliente y se recolectó mediante filtración para producir el compuesto del título (**Ejemplo 35**) (37 mg, 0,095 mmol, 45 %) como un sólido amarillo. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,23 (br. s., 1 H), 13,42 (br. s., 1 H), 8,98 – 9,07 (m, 1 H), 8,25 (br. s., 2 H), 7,57 – 7,66 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H). LCMS: [M+H]⁺ = 389,0, 391,0 (pico de isótopo Br)

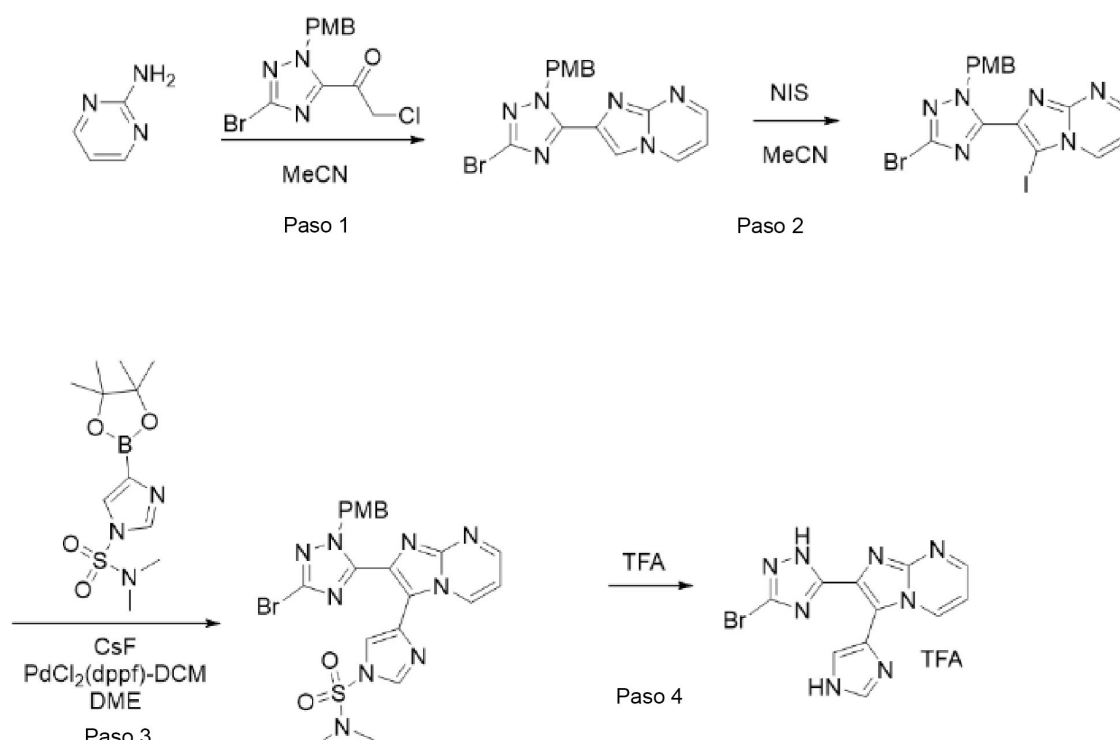
Paso 4: 2-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-(1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a] pirimidina-7-carboxilato de metilo

Una mezcla de 2-(3-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il) -3-yodoimidazo

[1,2-a] pirimidina-7-carboxilato de metilo (122 mg, 0,214 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (18 mg, 0,021 mmol), CsF (81 mg, 0,54 mmol) y *N,N*-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol-1-sulfonamida (103 mg, 0,343 mmol, **Compuesto Intermedio 2**) en DME (10 mL) se sonicó durante 5 min en un vial de microondas y se calentó en una
5 unidad de microondas Biotage a 130 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y luego se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, y el residuo se purificó sobre sílice (columna de 24 g), eluyendo con 35-40% EtOAc en hexanos. Las fracciones que contenían el compuesto intermedio protegido 2-(3-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-(1-(*N,N*-
10 dimetilsulfamoil)-1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a] pirimidina-7-carboxilato de metilo se concentraron y el residuo se recrystalizó en EtOAc para producir el compuesto intermedio protegido 2-(3-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-(1-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a] pirimidina-7-carboxilato de metilo (43 mg). Este material se suspendió en TFA (4 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 61 °C durante 16 h. La mezcla
15 de reacción se concentró hasta obtener un residuo. El residuo se suspendió en DCM y el producto parcialmente puro se recolectó mediante filtración. El sólido recolectado se agitó en EtOH a reflujo durante cinco minutos y se recolectó mediante filtración para producir el compuesto del título (**Ejemplo 36**) (14 mg, 0,036 mmol, 17%) como un sólido amarillento. RMN 1H (700 MHz, DMSO-d₆) δ 15,61 - 15,25 (br s, 1H), 13,66 - 12,19 (br s, 1H), 10,21 -
20 9,93 (m, 1H), 8,53 (br s, 1H), 8,39 - 8,19 (m, 1H), 7,75 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H) LCMS: [M+H]⁺ = 389,1, 391,1 (pico de isótopo Br)

Ejemplo 37

3-bromo-5-[3-(1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1H-1,2,4-triazol, sal del ácido trifluoroacético



Paso 2: 2-(3-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-yodoimidazo[1,2-a]pirimidina

Una mezcla de 2-(3-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (274,0 mg, 0,711 mmol), cantidad catalítica de TFA (0,055 μ l, 0,711 μ mol) y NIS (208 mg, 0,925 mmol) en acetonitrilo (10,0 mL) se calentó a 60 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración para producir el compuesto del título (307,0 mg, 0,60 mmol, 84% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,94 (dd, J = 1,9, 7,0 Hz, 1H), 8,71 (dd, J = 1,9, 4,2 Hz, 1H), 7,39 - 7,21 (m, 3H), 6,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,91 (s, 2H), 3,72 (s, 3H). LCMS: M+H]⁺ = 510,8, 512,8 (pico de isótopo Br)

Paso 3: 4-(2-(3-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida

Una mezcla de 2-(3-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-yodoimidazo[1,2-a]pirimidina (212,0 mg, 0,415 mmol), N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol-1-sulfonamida (200 mg, 0,664 mmol, **Compuesto Intermedio 2**), CsF (158 mg, 1,037 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂aducto (33,9 mg, 0,041 mmol) en DME

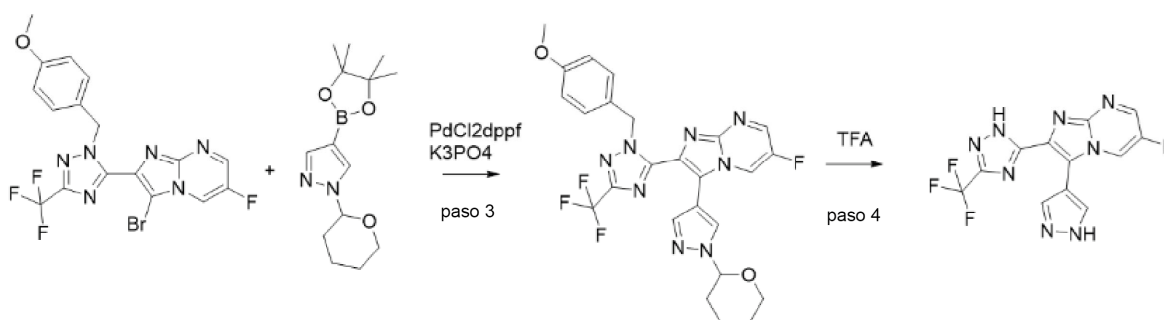
(9 mL) se sonicó bien durante 5 min y luego se calentó a 130 °C durante 20 min usando una unidad de microondas Anton-Parr. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración. El sólido recolectado se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta obtener un residuo. El residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con 15% – 70% 3:1 EtOAc-EtOH en DCM para producir el compuesto del título (110 mg, 0,20 mmol, 48% de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,56 (dd, J = 2,0, 7,1 Hz, 1H), 8,79 (dd, J = 2,0, 4,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 4,1, 7,1 Hz, 1H), 6,95 - 6,85 (m, 2H), 5,87 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,91 (s, 6H). LCMS: [M+H]⁺ = 558,2, 560,1 (pico de isótopo Br).

Paso 4: 3-bromo-5-[3-(1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1H-1,2,4-triazol, sal del ácido trifluoroacético

Una suspensión de 4-(2-(3-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (107 mg, 0,192 mmol) en TFA (5 mL) se calentó a 60 °C hasta que se completó mediante LCMS. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se suspendió en DCM caliente con sonicación. El sólido resultante se recolectó mediante filtración y aún mostró trazas de compuesto intermedio protegido. El material se trató con TFA y se calentó a 64 °C durante 4 h para completar la desprotección. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se suspendió en DCM con sonicación. El sólido se recolectó mediante filtración para producir el compuesto del título (50,0 mg, 0,112 mmol, 59%) como un sólido blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,42 (br d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,87 - 8,72 (m, 2H), 8,35 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 4,1, 6,8 Hz, 1H). No se observaron 2 protones NH. LCMS: [M+H]⁺ = 331,0, 333,0 (pico de isótopo Br)

Ejemplo 38

5-[6-fluoro-3-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol



Paso 3: 6-Fluoro-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina

A una mezcla de 3-bromo-6-fluoro-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (150 mg, 0,318 mmol), 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (133 mg, 0,477 mmol), fosfato de potasio (203 mg, 0,955 mmol) en dioxano (2 mL) se agregó aducto $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (26,0 mg, 0,032 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un vial de microondas a 120 °C durante 10 min en una unidad de microondas Anton-Parr. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El producto filtrado se concentró hasta obtener un residuo marrón. Este residuo se purificó mediante Isco Combiflash (20% -100% (3:1 EtOAc/EtOH) / Hexano; columna RediSep de 40 g). Las fracciones recolectadas que contenían el producto se combinaron y se concentraron para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (147 mg, 0,27 mmol, 85% de rendimiento). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 543,3$.

Paso 4: 5-[6-fluoro-3-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol

Una suspensión de 6-fluoro-2-(1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (147 mg, 0,271 mmol) en TFA (5 mL) se calentó a 80 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna Xselect CSH C_{18} (150 mm x 30 mm d.i. 5 μm de diámetro de empaque), eluyendo con 15 – 55% de CH_3CN en agua (cada uno con ácido fórmico al 0,1%) para producir el compuesto del título (35,5 mg, 0,105 mmol, 39%). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 15,62 (br s, 1 H), 13,38 (br s, 1 H), 9,10 (dd, $J = 4,4, 2,9$ Hz, 1 H), 8,90 (d, $J = 2,9$ Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339,1$.

Los **Ejemplos 39-165** se prepararon usando métodos similares a los descritos en la presente y el conocimiento conocido en la técnica. La tabla a continuación muestra los

métodos sintéticos generales mediante los cuales se prepararon estos compuestos, y su peso molecular teórico y observado.

Ejemplo	Método general	PM previsto	[M+H]⁺
39	1	347,14	347,1, 349,1
40	5	389,22	389,2, 391,1
41	1	334,27	335,0
42	1	405,35	406,2
43	1	363,31	364,2
44	1	350,26	351,3
45	1	354,68	355,2
46	1	423,34	424,3
47	1	362,32	363,2
48	1	362,28	363,1
49	1	380,29	381,2
50	1	302,25	303,15
51	1	364,29	365,2
52	1	348,29	349,0
53	1	405,35	406,3
54	1	334,27	335,2
55	1	362,32	363,1
56	1	419,37	420,2
57	1	373,17	373,0, 375,1
58	1	350,26	351,0
59	1	364,29	365,1
60	1	336,24	337,0
61	1	350,26	351,2
62	Profármaco	362,28	363,1
63	1	361,29	362,3
64	1	388,24	389,2
65	4	434,38	435,3
66	1	390,33	391,3
67	3	439,38	440,1
68	3	403,33	404,2

69	4	364,29	365,2
70	4	419,37	420,3
71	1	376,3	377,1
72	1	376,3	377,3
73	3	389,35	390,2
74	1	375,32	376,2
75	4	363,31	364,3
76	4	405,35	406,2
77	1	399,13	401,2
78	4	420,36	421,3
79	4	378,32	379,3
80	4	419,37	420,3
81	Profármaco	404,36	405,2
82	5	390,33	391,1
83	1	411,3	412,2
84	Profármaco	464,37	465,2
85	4	360,33	361,2
86	4	346,3	347,2
87	3	453,34	454,1
88	1	370,25	371,1
89	1	410,36	411,2
90	1	302,25	303,2
91	1	399,13	398,9, 400,9
92	1	378,27	379,2
93	1	388,24	389,1
94	3	433,4	434,20
95	1	370,25	371,1
96	5	424,39	425,20
97	6	320,24	321,0
98	6	334,27	335,1
99	4	456,4	457,0
100	5	378,27	379,2
101	4	414,3	415,1
102	5	364,25	365,2

103	1	392,36	393,1
104	3	424,36	425,1
105	4	403,33	404,0
106	4	441,38	442,1
107	5	335,25	336,1
108	3	439,35	440,1
109	1	376,35	377,2
110	1	345,25	346,0
111	4	432,29	433,0
112	4	438,37	439,0
113	1	318,25	319,0
114	4	432,29	433,0
115	4	446,32	447,0
116	3	408,36	409,1
117	4	428,33	429,1
118	5	445,33	446,0
119	4	427,35	428,1
120	2	370,25	371,0
121	4	414,3	415,2
122	5	433,4	434,1
123	4	532,31	533,30
124	1	345,25	346,0
125	1	406,23	407,1
126	4	434,38	435,1
127	4	436,4	437,3
128	1	422,68	423,1, 425,1
129	4	422,37	423,3
130	1	334,27	335,0
131	1	334,27	335,1
132	1	433,4	434,1
133	1	360,3	361,1
134	1	374,33	375,1
135	3	420,36	421,2
136	1	402,34	403,1

137	1	404,36	405,1
138	1	348,29	349,0
139	4	448,41	449,2
140	4	462,44	463,2
141	4	448,41	449,2
142	4	436,4	437,2
143	4	458,41	459,2
144	2	428,3	429,1
145	4	464,41	465,3
146	4	444,38	445,2
147	4	461,41	462,2
148	4	458,41	459,2
149	4	475,44	476,2
150	4	472,44	473,2
151	4	478,82	479,3
152	4	475,44	476,2
153	4	436,4	437,2
154	5	378,32	379,1
155	4	460,42	461,2
156	4	448,41	449,2
157	4	404,36	405,2
158	4	458,41	459,1
159	1	349,13	350,9
160	5	418,26	419,1
161	5	406,33	407,1
162	5	455,35	456,1
163	5	364,29	365,1
164	4	419,37	420,2
165	1	378,32	379,1

Datos de solubilidad

Se midió la solubilidad de ciertos compuestos en FASSIF (líquido intestinal simulado en estado de ayuno) y se enumera en la Tabla 2 a continuación.

La solubilidad de los compuestos sólidos se determinó en FaSSIF a pH 6,5 después de 4 h de equilibrio a temperatura ambiente. Se añadió 1 mL de amortiguador FaSSIF (taurocolato de sodio 3 mM, lecitina 0,75 mM en amortiguador de fosfato de sodio a pH 6,5) a 1 mg del compuesto sólido pesado manualmente en un vial de 4 mL. La suspensión resultante se agitó a 900 rpm durante 4 h a temperatura ambiente y luego se transfirió a una placa de filtro de solubilidad de 96 pocillos Multiscreen HTS. El sólido residual se removió por filtración. La solución sobrenadante se cuantificó mediante HPLC-UV usando calibración de punto único de una concentración conocida del compuesto en DMSO. El intervalo dinámico del ensayo fue de 1-1000 µg/mL.

10 Tabla 2

Núm. de ejemplo	Solubilidad de FASSIF (µg/mL)
1	4
2	5
23	455
24	324
25	>1000
27	298
28	208
29	>1000
34	>1000

Datos biológicos

Producción de CGAS humano recombinante.

El cGAS humano (157-522) se purificó a partir de *E. coli* (BL21(DE3)*) que expresa una etiqueta His-MBP-tev amino-terminal mediante cromatografía de afinidad Ni-IDA en amortiguador de lisis ((HEPES 20 mM, pH 7,5, NaCl 400mM, glicerol al 10%, Imidazol 30mM, PMSF 1mM, TCEP 1mM, Arginina 100mM, Ácido Glutámico 100mM e inhibidores de proteasa (Roche completo libre de EDTA)) y se eluyó paso a paso usando imidazol 50 y 500mM en amortiguador de lavado (HEPES 20 mM, pH 7,5, NaCl 400mM, glicerol al 10%, TCEP 1mM). La proteína eluida se purificó adicionalmente mediante cromatografía de exclusión por tamaño utilizando Superdex 75 equilibrado en HEPES 20 mM, pH 7,5, NaCl 400 mM, TCEP 1 mM,

PMSF 1 mM.

Ensayo de espectrometría de masas RapidFire 300 (RF-MS 300).

Los compuestos se resuspendieron en una concentración de stock de 10 mM usando DMSO y se probaron para determinar sus valores de IC₅₀ contra CGAS humano (157-522) usando un ensayo de espectrometría de masas RapidFire. Los compuestos se diluyeron en serie 2, 3 o 4 veces en DMSO puro para generar curvas de respuesta a la dosis de 11 puntos y luego se transfirieron 250 nL de compuesto o solución de DMSO a placas de ensayo de fondo en V de 384 pocillos Greiner (Catálogo # 781280) usando un dispensador acústico Echo (Labcyte). Se agregó una solución de ATP 150 µM, GTP 150 µM, pppGpA 20 µM (GTP-2 '5'-AMP, síntesis personalizada de ChemGenes) y ADN de esperma de salmón cortado de 10 µg/mL (Sigma, Catálogo # D1626) en amortiguador de ensayo (Trizma 20 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 10 mM, CHAPS 0,3mM y albúmina de suero bovino al 0,01% (p/v)) a las columnas 1-17, 19-24 de la placa a 12,5 µL/pocillo usando un manipulador de líquidos Combi (ThermoFisher). Se añadió una solución de control bajo de 12,5 µL/pocillo que contenía ATP 150 µM, GTP 150 µM, pppGpA 20 µM en amortiguador de ensayo a la columna 18 usando el Combi. Luego se añadió una solución de 12,5 µL/pocillo de CGAS humano 10-100 nM (157-522) en amortiguador de ensayo a todos los pocillos de la placa usando el Combi. Las placas se centrifugaron para mezclar las soluciones y luego se incubaron durante 1-2 h a temperatura ambiente. Las reacciones se extinguieron mediante la adición de 50 µL/pocillo de ácido trifluoroacético (TFA) al 0,5% (v/v) en agua desionizada de grado de espectrometría de masas que contenía di-UMP cíclico 5 µM (ci-di-UMP; Catálogo Invivogen # ttrl-cdu) como estándar interno (IS). Las placas se centrifugaron durante 1 min y luego las reacciones extinguidas se analizaron usando un sistema RF-MS 300 que operaba en un modo de detección de Monitoreo de Reacción Múltiple (MRM).

Las muestras (volumen de inyección de 10 µL) se pasaron sobre un cartucho de extracción en fase sólida (SPE, por sus siglas en inglés) de sílice C18/tipo C para la adsorción del analito (monofosfato de guanosina adenosina monofosfato 2'3' -cíclico (2 '3'-cGAMP), producto de la reacción bioquímica)/pppGpA/c-di-UMP IS. Las muestras adsorbidas se desalaron durante 3000 ms usando un eluyente de agua al 100 % A/solución de desalación. Después, las muestras desaladas se eluyeron usando un TFA al 0,5% en eluyente B de acetonitrilo/agua al 20%/80%/solución de elución directamente en un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Sciex 4000, 5000 o 5500 (QQQ-MS) para la detección de analito MRM/IS. Las condiciones de detección de QQQ-MS fueron como sigue: tipo de escaneo: MRM; gas

cortina (CUR): 30 psi; gas de nebulizador (GS1): 50 psi; gas de secado (GS2): 60 psi; gas de disociación activado por colisión (CAD): 12 ajuste relativo; masas de iones precursores (Q1): 2'3'-cGAMP: m/z 675,1 Da/pppGpA: m/z 853,0 Da/c-di-UMP: m/z 613,1 Da; masas del ion del fragmento (Q3): 2'3'-cGAMP: m/z 524,1 Da/pppGpA: m/z 702,0 Da/c-di-UMP: 307,1 Da; potenciales de desagregación (DP): 2'3'-cGAMP: +81 V/pppGpA: +85 V/c-di-UMP: +85 V; potencial de entrada: +10 V (todos los analitos); energías de colisión (CE): 2'3'-cGAMP: +33 V/pppGpA: +36 V/c-di-UMP: +35 V; potencial de salida de celda de colisión (CXP): +10 V (todos los analitos); calentador de interfaz (solo Sciex 4000/5000): encendido; resolución Q1: unidad (todos los analitos); resolución Q3: unidad (todos los analitos). El área bajo la curva (AUC) para todos los analitos se obtuvo utilizando la aplicación de software RapidFire Integrator para calcular la relación de intensidad AUC-2 '3'-cGAMP/AUC-c-di-UMP. El porcentaje de formación de producto se calculó en comparación con las respuestas de la columna 6 (control alto)/columna 18 (control bajo). El % de inhibición del producto se calculó como sigue:

% de inhibición = $100 \times [(muestra - control\ bajo\ promedio) / (control\ alto\ promedio - control\ bajo\ promedio)]$

$$\text{El ajuste de la curva se realizó usando la ecuación } Y = A + \left[\frac{(B-A)}{1 + \left(\frac{10^x}{10^C} \right)^D} \right],$$

donde A es la respuesta mínima, B es la respuesta máxima, C es el $\log_{10} * XC50$, D es el factor de pendiente y x es el $\log_{10}$ de concentración de compuesto [M] en la BASE XE.

Ensayo de liberación de citocinas en sangre completa de CGAS

Recolección de sangre: Se recolectó sangre en un tubo que contenía 10% de heparina de sodio (5 ml/45 ml de sangre final).

Protocolo para el ensayo de liberación de citocinas en sangre completa de CGAS: Los compuestos diluidos en serie a 1:3 se proporcionaron a 150 nL por pocillo, en una microplaca de polipropileno de 384 pocillos (cat. 781280; Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). Se dispensaron 5µL de PBS/BacMam nulo al 20% a todos los pocillos, excepto para la columna 18 en un Multidrop Combi (Thermo Scientific, Waltham, MA). Se dispensaron 5µL de PBS en la columna 18. El Bravo (Agilent, Santa Clara, CA) se utilizó para transferir 45µL de sangre derivada del donante a las placas compuestas. El protocolo Bravo mezcló la sangre y el compuesto/PBS 5 veces. Las placas se incubaron a 37 °C, CO2 al 5%, durante 6 horas. En

la marca de 6 horas, las placas se retiraron y se centrifugaron durante 10 minutos a 3000 RPM. Se transfirieron 3 uL de sobrenadante de la placa a una microplaca NBS de 384 pocillos (cat. 4513; Corning Life Sciences, Corning, NY). Estas placas se sellaron con papel de aluminio adhesivo y se almacenaron en un congelador -80 hasta que estén listas para el análisis.

Para la detección de citocinas, se utilizaron perlas de matriz de perlas citométricas (CBA) IP-10 BD humanas (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ). La solución de perlas de captura se preparó al realizar una dilución 1:50 de la solución madre de perlas de captura IP-10 en diluyente BD para suero/plasma (cat. 51-9003991 BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ). Se añadieron 2 µL de esta solución por pocillo a las microplacas de ensayo que luego se sellaron con una lámina adhesiva y se incubaron a temperatura ambiente durante 2 h en la oscuridad. El reactivo de detección se preparó adicionalmente al realizar una dilución 1:50 de la solución madre de reactivo de detección. Se agregaron 2 µL de reactivo de detección por pocillo y las microplacas se sellaron con lámina adhesiva y se incubaron a temperatura ambiente en la oscuridad durante 1 h. Después de la incubación de 1 h, se agregaron 3 uL de amortiguador de lavado BD CBA por pocillo de las microplacas. Los datos se adquirieron en un citómetro de flujo iQue Screener. El iQue utilizó la detección de fluorescencia para cuantificar la inhibición de IP-10 presente en los pocillos de muestra. Se utilizó un tiempo de sorbo de 1 segundo por muestra. El láser azul con excitación de 488 nm y filtros de emisión 585/40 nm se utilizaron para capturar la media y mediana de IP-10 con el detector en modo logarítmico (FL2-H).

Todos los análisis de datos se llevaron a cabo en IDBS ActivityBase XE. El porcentaje de inhibición se determina utilizando la fórmula $100 - (100(U - C2)/(C1 - C2))$, donde U es el valor desconocido, C1 es la respuesta de control alta promedio de la mezcla solo en DMSO y C2 es el promedio de respuesta mínima de la columna 18 sin control de estimulación BacMam.

El ajuste de la curva se realizó usando la ecuación
$$Y = A + \left[\frac{(B - A)}{1 + \left(\frac{10^x}{10^C} \right)^D} \right],$$

donde A es la respuesta mínima, B es la respuesta máxima, C es el $\log_{10} * XC50$, D es el factor de pendiente y x es el $\log_{10}$ de concentración de compuesto [M] en la BASE XE.

Los datos biológicos del ensayo RF-MS 300 y el ensayo de liberación de citocinas en sangre completa (hWB) para los compuestos se muestran en la tabla 3 más adelante.

Tabla 3.

Ejemplo núm.	RF-MS pXC50	hWB pXC50	Ejemplo núm.	RF-MS pXC50	hWB pXC50
1	8,8	6,8	84	4,8	6,8
2	8,4	6,5	85	8,4	7,3
3	8,2	6,1	86	8,4	7,3
4	8,4	7,2	87	5,7	<4,5
5	8,6	6,7	88	8,3	6,3
6	8,4	6,3	89	8,6	5,8
7	8,2	5,8	90	8	6
8	8,5	6,7	91	8,4	6
9	8,4	7	92	8	-
10	8,2	6,9	93	7,7	5,6
11	8	-	94	5,8	-
12	7,9	5,2	95	8	6,4
13	8	6	96	8,2	-
14	8	7,2	97	5,1	-
15	8	<4,5	98	6,1	-
16	8,4	5,5	99	8,3	-
17	8,1	5,9	100	8,3	6,4
18	7,9	-	101	8,8	6,9
19	8,2	6,4	102	8,5	-
20	8,7	-	103	8,9	6,6
21	8,3	6,2	104	8,4	5,2
22	7,6	5,1	105	8,5	6
23	6,6	6,1	106	8,5	-
24	7,2	-	107	8,6	6,2
25	7,6	6,5	108	8,1	6,2
26	8,3	7,4	109	8,3	5,9
27	8,3	6,8	110	7,3	6,4
28	8,5	6,5	111	8,4	6,4
29	7,5	6,5	112	8,1	-
30	6,5	5,9	113	8,3	6

31	5,7	5,3	114	8,4	6
32	6,1	5,5	115	8,3	5,8
33	6,5	6,3	116	8,3	-
34	6,1	-	117	8,2	5,5
35	8,5	-	118	7,9	6,2
36	8,5	-	119	6,8	-
37	8,5	-	120	8,2	6,2
38	8,1	6	121	8,1	5,8
39	8,6	-	122	8,3	-
40	7,6	-	123	8,2	5,9
41	8,1	-	124	8,2	6,8
42	7,6	-	125	7,8	5,5
43	7,8	-	126	8,1	6,3
44	8,1	-	127	8,1	6,6
45	8,5	-	128	7,9	5,5
46	7,2	-	129	8,1	6,5
47	8,8	-	130	5,7	-
48	8,7	-	131	4,8	-
49	7,9	-	132	7,4	-
50	8,5	7,1	133	8,5	6,7
51	8	-	134	8,4	6,4
52	8,3	-	135	8,5	6,2
53	7,8	-	136	8,1	6,5
54	8,2	-	137	7,8	6,2
55	8,1	6	138	6,3	-
56	7,7	-	139	8,1	6,4
57	8,3	7,2	140	7,9	6,1
58	8	6,5	141	8,4	6,5
59	7,9	-	142	8,4	6,1
60	9,1	-	143	8,4	5,6
61	7,9	6,4	144	7,9	6,1
62	8,6	6,9	145	8	6
63	8,2	6,1	146	8,2	5,7
64	8	6,4	147	8	5,3

65	8	6,3	148	8	5,4
66	8,6	6,5	149	8	5
67	8,3	5,6	150	8,3	5,3
68	8,3	5,9	151	8,1	5,4
69	8,6	6,9	152	8	5,6
70	8,5	5,7	153	7,8	6,1
71	8,3	6,9	154	8,4	6,3
72	7,9	4,8	155	8,1	6,3
73	8,2	6,1	156	8	6,2
74	8,1	5,9	157	8,6	6,6
75	8	6,2	158	8,1	-
76	8,5	5,3	159	8,3	6,7
77	8,7	6,4	160	8,3	6,4
78	8,1	6,4	161	8,3	6,6
79	8,5	7	162	8,1	6
80	8,5	4,9	163	8	6,1
81	8,4	6,8	164	7,8	5,2
82	8,3	6,7	165	8,2	6,7
83	8,1	6,5			

Se cree que para los compuestos de profármaco, la actividad en el ensayo de RF-MS se debe al compuesto original de la impureza en la muestra. Para el ensayo de hWB, algunos profármacos son inestables en las condiciones de ensayo, por lo que la actividad de los profármacos podría deberse al compuesto original de la impureza o debido a la eliminación de la porción de profármaco.

Datos Adicionales

Se probaron ciertos compuestos divulgados en WO 2022/137082 y WO 2022/137085 y los datos biológicos del ensayo RF-MS 300 y el ensayo de liberación de citocinas en sangre completa (hWB) para los compuestos se muestran en la tabla 4 más adelante. Se demostró que un compuesto de ejemplo de la invención tiene un perfil mejorado con respecto a ciertos compuestos divulgados en WO 2022/137082 y WO 2022/137085.

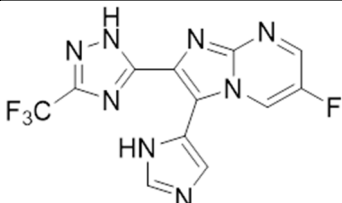
El ensayo de liberación de citocinas en sangre completa (hWB) se realizó como sigue.

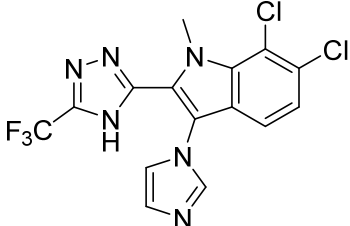
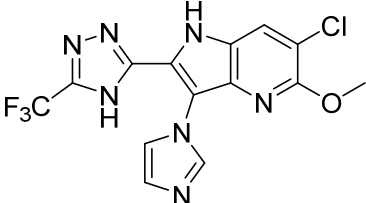
Se recolectó sangre entera humana de donantes sanos individuales en una jeringa de 60 ml que contenía heparina de sodio (5 ml de heparina de sodio por jeringa; Cat # 309653, Becton-Dickinson, NJ, EE. UU.). En una cabina de bioseguridad, se transfirieron 140 ul de la sangre recolectada a cada pocillo de una placa de fondo plano de 96 pocillos (Cat # 167008, VWR, PA, EE. UU.). La solución madre de DMSO del inhibidor de cGAS de molécula pequeña (solución madre 10 mM) se diluyó en PBS para preparar soluciones 10x (diluciones de 3 veces) y se agregaron 20 ul de las soluciones 10x preparadas a los pocillos apropiados. Las placas se agitaron durante 5 minutos a temperatura ambiente y luego se incubaron a 37 °C durante 30 minutos. La solución madre de Bacmam purificada se diluyó con PBS + BSA al 0,1% para preparar una solución al 4% (v/v) (10x). Para activar la vía cGAS, se añadieron 20 uL de Bacmam a la sangre y las placas se agitaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregó PBS para lograr un volumen final de 200 ul. Las placas se incubaron a 37 °C durante 6 horas.

Las placas se retiraron de la incubadora y se agregaron 100 uL/pocillo de PBS. Las placas se agitaron suavemente durante 10 minutos a temperatura ambiente y se centrifugaron (3000 rpm, 10 minutos) a temperatura ambiente. La capa de plasma se retiró y se transfirió a una placa de 96 pocillos separada y se mantuvo a -80 °C.

Las muestras de plasma se midieron para los niveles de IP-10 usando las placas de detección IP-10 (U-plex o V-plex) (Cat # K151-UFK-4; Cat #K151-NVD-4; Meso-Scale Discovery, Inc.).

Tabla 4.

Compuesto	Estructura	RF-MS pXC50	hWB pXC50
Ejemplo 2		8,4	6,6
WO 2022/137085 Ejemplo 11		7,4	<4,5, 4,6

WO 2022/137085 Ejemplo 109		6,6	<4,5, <4,5
WO 2022/137082 Ejemplo 46		7,2	<4,5, 5,0