

COMPUESTOS TRICÍCLICOS Y SUS USOS

Campo de la invención

La invención proporciona compuestos heterocíclicos tricíclicos, como compuestos de 5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina y análogos y derivados de los mismos, el uso de los mismos para inhibir la helicasa de ADN RecQ del Síndrome de Werner (WRN) y métodos para tratar enfermedades usando dichos compuestos, en particular el uso en el tratamiento del cáncer, y en particular el tratamiento del cáncer caracterizado como con inestabilidad alta de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de desajustes (dMMR), incluyendo el cáncer colorrectal, gástrico y endometrial. La invención además proporciona el uso de dichos compuestos como químicos de investigación, compuestos intermedios, combinaciones, procesos y formulaciones..

Antecedentes de la invención

La pérdida de la reparación de los desajustes del ADN es un evento iniciador común en el desarrollo del cáncer que ocurre en el 10–30% de los cánceres colorrectales, endometriales, de ovario y gástricos (Aaltonen, L. A. et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer, Science 260, 812–816 (1993), Bonneville R et al., Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. JCO Precis Oncol. 1: PO,17,00073 (2017)). Los cánceres incapaces de reparar de errores de desajustes (MMR) tienen una alta carga mutacional y frecuentes eventos de eliminación e inserción en trectos de ADN repetitivos, un fenotipo conocido como inestabilidad de microsatélites (MSI). Si bien se han hecho progresos en el tratamiento de los cánceres con alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H), y la demostración de que el tratamiento con pembrolizumab (anti-PD1) condujo a una supervivencia sin progresión significativamente más prolongada que con la quimioterapia cuando se administra como terapia de primera línea para el cáncer colorrectal metastásico MIS-H-dMMR resultó en la reciente aprobación de pembrolizumab como tratamiento de primera línea para estos cánceres, aún existe una necesidad médica significativa no satisfecha en el cáncer colorrectal y otras indicaciones de MSI-H (André T., et al. Pembrolizumab in Microsatellite–Instability–High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med 383(23):2207–2218 (2020)). Numerosas pruebas de genómica funcional a gran escala en grandes paneles de líneas celulares, incluido Novartis con 398 líneas celulares de la Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE) (McDonald E.R. et al., Project DRIVE: A Compendium of Cancer Dependencies and Synthetic Lethal Relationships Uncovered by

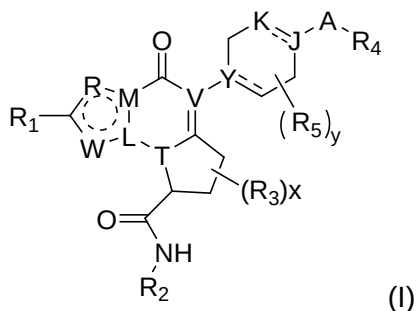
Large-Scale, Deep RNAi Screening. *Cell* 170(3):577–592 (2017)), han identificado que la helicasa RecQ del síndrome de Werner (WRN) se requiere selectivamente para la supervivencia de líneas celulares con reparación defectuosa de desajustes que se han convertido en MSI-H (Behan, F. M. et al. Prioritization of cancer therapeutic targets using CRISPR–Cas9 screens. *Nature* 568, 511–516 (2019), Chan, E. M. et al. WRN helicase is a synthetic lethal target in microsatellite unstable cancers. *Nature* 568, 551–556 (2019). Kategaya, L., Perumal, S. K., Hager, J. H. & Belmont, L. D. Werner syndrome helicase is required for the survival of cancer cells with microsatellite instability. *iScience* 13, 488–497 (2019), Lieb, S. et al. Werner syndrome helicase is a selective vulnerability of microsatellite instability–high tumor cells. *eLife* 8, e43333 (2019)). La WRN es un sintético letal en los cánceres con MSI. El agotamiento de WRN conduce a efectos antiproliferativos y da como resultado la activación de múltiples marcadores de señalización de daños en el ADN, la inducción de la detención del ciclo celular y la apoptosis en modelos de cáncer MMR pero no en células cancerosas con una vía MMR intacta. Estos hallazgos indican que WRN proporciona una función de reparación y mantenimiento del ADN que es esencial para la supervivencia celular en los cánceres MSI. Recientemente, se ha establecido el mecanismo de dependencia de WRN. Se ha demostrado que las repeticiones del dinucleótido TA son selectivamente inestables en células MSI y experimentan expansiones a gran escala. Estas repeticiones de TA expandidas forman estructuras de ADN secundarias que requieren el desenrollado de la helicasa WRN (van Wietmarschen, N. et al. Repeat expansions confer WRN dependence in microsatellite–unstable cancers. *Nature* 586, 292–298, 2020). En ausencia de WRN (o tras la inhibición de la helicasa WRN), las repeticiones de TA expandidas en las células MSI están sujetas a escisión por nucleasa y rotura cromosómica. Por lo tanto, la inhibición de la helicasa WRN es una estrategia atractiva para el tratamiento de cánceres defectuosos en la reparación de desajustes.

Breve descripción de la invención

Sigue existiendo la necesidad de contar con nuevos tratamientos y terapias para el tratamiento del cáncer, y en particular cánceres caracterizados como con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o reparación defectuosa de desajustes (dMMR), incluyendo el cáncer colorrectal, gástrico o endometrial. La invención proporciona compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas de los mismos y combinaciones de los mismos, siendo dichos compuestos inhibidores de la helicasa de ADN RecQ del Síndrome de Werner (WRN). La invención proporciona además métodos

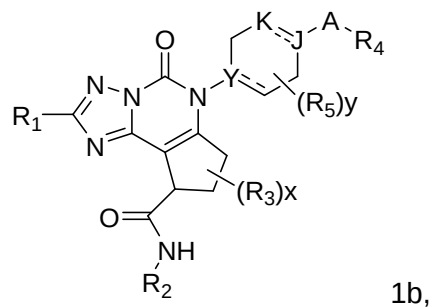
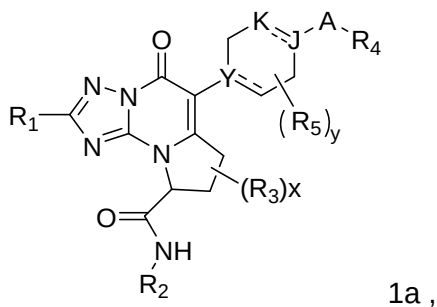
para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad o afección, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un inhibidor de WRN. La invención además proporciona compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas de los mismos y combinaciones de los mismos, siendo dichos compuesto de utilidad para el tratamiento del cáncer, en particular cánceres caracterizados como con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o reparación deficiente de desajustes (dMMR). También se proporcionan compuestos que se unen a, y/o inhiben WRN, y por lo tanto son útiles como químicos de investigación, por ejemplo como sondas químicas y como compuestos herramienta. Por ejemplo, el uso puede aplicarse a la investigación de una enfermedad relacionada con WRN, o trastornos con alta inestabilidad de MSI. A lo largo del presente documento se describen varias formas de realización de la invención.

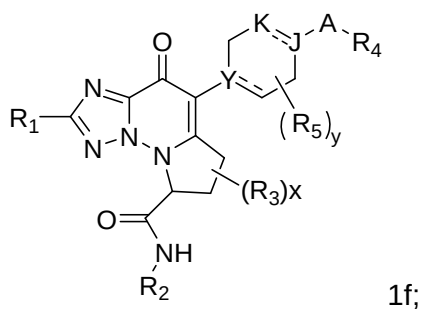
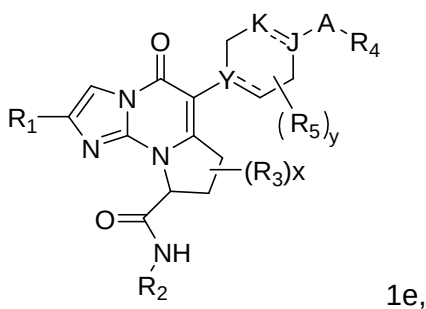
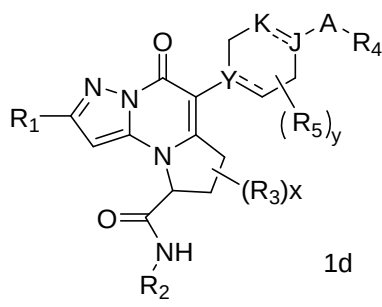
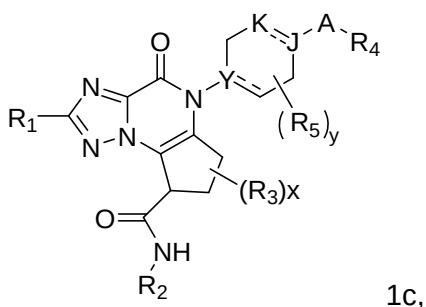
De acuerdo con ciertos aspectos, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde

R, M, W, L, V y T se seleccionan independientemente entre C, CH y N, para formar las subfórmulas 1a, 1b, 1c, 1d, 1e y 1f:





A es un enlazador seleccionado entre $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, y

Y es N, C o CH;

$\text{Y} \equiv$ significa que Y está unido mediante un enlace simple al átomo de carbono adyacente cuando Y es CH, o Y está unido mediante un enlace doble al átomo adyacente cuando Y es C, y cuando $\text{Y} \equiv$ es un enlace simple, Y es carbono insustituido o sustituido por OH o F;

cuando Y es N, $\text{Y} \equiv$ es un enlace simple;

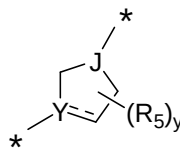
$\text{K} \equiv$ significa que K está unido mediante un enlace simple o doble al átomo adyacente;

en donde:

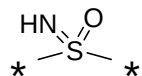
cuando $\text{K} \equiv$ es un enlace doble, $\text{Y} \equiv$ es un enlace simple, K es CH, J es C, y A

es un enlazador seleccionado entre $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, y

cuando $K \equiv$ es un enlace simple, K se selecciona entre $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$



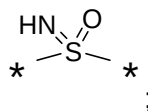
y un enlace (para formar un anillo de 5 miembros:), J es N, y A es



un enlazador seleccionado entre $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, y ;

o

cuando $K \equiv$ es un enlace simple, K es $-\text{CH}_2-$, J es CH, y A es un enlazador

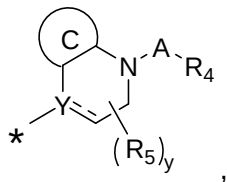


seleccionado entre $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, y ;

y es 0, 1, 2, 3 o 4;

R_5 se selecciona independientemente entre:

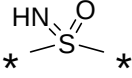
- $-\text{alquilo } (\text{C}_1-\text{C}_4)$,
- $-\text{cicloalquilo } (\text{C}_3-\text{C}_5)$,
- y en donde dos sustituyentes R_5 en el mismo átomo de carbono anular pueden unirse, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, para formar un anillo espiro cicloalquilo (C_3-C_4) o un anillo espiro heterociclilo de 3 o 4 miembros, en donde dicho anillo espiro heterociclilo contiene átomos anulares de carbono anular y un heteroátomo anular seleccionado entre O, N y S,
- cuando $K \equiv J$ es un enlace simple carbono-hidrógeno, un sustituyente R_5 en K y en el átomo de carbono adyacente pueden unirse para formar el anillo C:

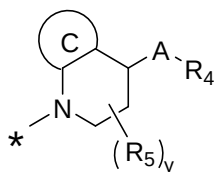


en donde el anillo C es un anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado, un anillo heterociclilo (C_3-C_6) fusionado o un anillo fenilo fusionado, en donde dicho anillo heterociclilo (C_3-C_6) fusionado contiene átomos de carbono anulares y un heteroátomo anular seleccionado entre O, N y S,

y en donde cuando el anillo C es un anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado, dicho anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado es insustituido o sustituido con 1 o 2 grupos R_{40} , en donde dicho R_{40} se selecciona entre:

- alquilo (C_1-C_2), en donde cada alquilo (C_1-C_2) es independientemente insustituido o sustituido por OH o 1, 2 o 3 halo,
- halo, en particular F,
- o en donde dos sustituyentes R_{40} en el mismo átomo de carbono anular pueden unirse, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, para formar un anillo espiro cicloalquilo (C_3-C_4) o un anillo espiro heterociclilo de 3 o 4 miembros, en donde dicho anillo espiro heterociclilo contiene átomos anulares de carbono anular y un heteroátomo anular seleccionado entre O, N y S;
- o en donde dos sustituyentes R_{40} en los átomos de carbono adyacentes se unen con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo ciclopropilo fusionado;
- cuando $K \equiv J$ es un enlace simple carbono-carbono, Y es N e $Y \equiv$ es un enlace

simple, y A es un enlazador seleccionado entre $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, y , un sustituyente R_5 en K y en el átomo de carbono adyacente pueden unirse para formar el anillo C:



en donde el anillo C es un anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado, un anillo heterociclilo (C_3-C_6) fusionado o un anillo fenilo fusionado, en donde dicho anillo heterociclilo (C_3-C_6) fusionado contiene átomos de carbono anulares y un heteroátomo anular seleccionado entre O, N y S,

y en donde cuando el anillo C es un anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado, dicho anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado es insustituido o sustituido con 1 o 2 grupos R_{40} , en donde dicho R_{40} se selecciona entre:

- alquilo (C_1-C_2), en donde cada alquilo (C_1-C_2) es independientemente insustituido o sustituido por OH o 1, 2 o 3 halo,
 - halo, en particular F,
 - o en donde dos sustituyentes R_{40} en el mismo átomo de carbono anular pueden unirse, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, para formar un anillo espiro cicloalquilo (C_3-C_4) o un anillo espiro heterociclilo de 3 o 4 miembros, en donde dicho anillo espiro heterociclilo contiene átomos anulares de carbono anular y un heteroátomo anular seleccionado entre O, N y S;
 - o en donde dos sustituyentes R_{40} en los átomos de carbono adyacentes se unen con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo ciclopropilo fusionado;
- y en donde cuando K es $-CH_2-$ y J es N, dos sustituyentes R_5 pueden unirse para formar un puente alquilenio (C_1-C_3) o un puente heteroalquilenio, en donde dicho puente heteroalquilenio es un heteroátomo seleccionado entre N y O, o es $-CH_2-O-CH_2-$;

R_1 es:

cicloalquenilo, en donde dicho cicloalquenilo es un anillo monocíclico parcialmente insaturado que contiene 5 o 6 átomos de carbono anulares, y dicho cicloalquenilo es insustituido o sustituido por 1, 2, 3 o 4, preferentemente 1 o 2, R_{33} , en donde R_{33} es halo, y en donde dicho cicloalquenilo o cicloalquenilo halo-sustituido está sustituido por 0, 1 o 2 sustituyentes R_{15} ,

o R_1 es heterociclilo, en donde dicho heterociclilo es un grupo completamente saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros que comprende átomos de carbono anulares y 1 o 2 heteroátomos anulares independientemente seleccionados entre N, NH, O y S, y en donde dicho heterociclilo es no puenteado o puenteado, y dicho puente es de 1 o 2 átomos de carbono, en donde dicho heterociclilo es insustituido o sustituido por 1, 2, 3 o 4, preferentemente 1 o 2, R_{33} , en donde R_{33} es halo, y en donde dicho heterociclilo o

heterociclilo halo–sustituido está sustituido por 0, 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{22} y R_{23} ,

o dicho heterociclilo o heterociclilo halo–sustituido está fusionado a un anillo ciclopropilo, en donde dicho anillo ciclopropilo es insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 F,
 o dicho heterociclilo o heterociclilo halo–sustituido tiene 2 sustituyentes en el mismo átomo de carbono anular que se unen para formar un anillo espiro ciclopropilo,
 o dicho heterociclilo o heterociclilo halo–sustituido se fusiona con un anillo heterocicloalquilo (C_3 – C_5), en donde dicho anillo heterocicloalquilo (C_3 – C_5) contiene átomos de carbono anulares y 1 átomo de O anular;

o R_1 es heteroarilo, en donde dicho heteroarilo es un grupo monocíclico totalmente insaturado de 5 o 6 miembros que comprende átomos de carbono anulares y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos anulares independientemente seleccionados entre N, O y S, preferentemente 1 o 2 heteroátomos anulares, preferentemente en donde el número total de átomos de S anulares no excede 1, y el número total de átomos de O anulares no excede 1,

y en donde dicho heteroarilo es insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R_{21} y R_{30} , en donde R_{21} y R_{30} se seleccionan independientemente entre halo y alquilo (C_1 – C_4), en donde dicho alquilo (C_1 – C_4) es insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo,

o R_1 es fenilo, en donde dicho fenilo es insustituido o sustituido por 1, 2, 3 o 4, preferentemente 1 o 2, R_{33} , en donde R_{33} es halo, y en donde dicho fenilo o fenilo halo–sustituido está sustituido por 0, 1 o 2 sustituyentes R_{15} ,

o R_1 es alquinilo (C_2 – C_4) o alquenilo (C_2 – C_4), en donde dicho alquinilo (C_2 – C_4) y alquenilo (C_2 – C_4) están insustituidos o sustituidos por alquilo (C_1 – C_4)–O–C(O)–, o morfolinilo;

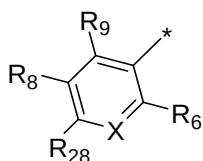
cada R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{22} y R_{23} se selecciona independientemente entre:

- halo
- alquilo (C_1 – C_4)–O– insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo;
- alquilo (C_1 – C_4) insustituido o sustituido por OH, –O–alquilo (C_1 – C_2) o 1, 2 o 3 halo,
- $\text{HOC(O)}-(\text{CH}_2)_n$,

- $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-$,
- alquilo $(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{O}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n$,
- $=\text{O}$
- azetidino o pirrolidino, en donde dicho azetidino y pirrolidino están unidos al resto de la molécula mediante el átomo de N, y están respectivamente insustituídos o sustituidos por 1 o 2 F,
- $\text{R}_{25}(\text{R}_{24})\text{N}-$, en donde R_{24} es H o alquilo (C_1-C_4) insustituído o sustituido por 1, 2 o 3 halo, R_{25} es H o alquilo (C_1-C_4) insustituído o sustituido por 1, 2 o 3 halo,
- OH

en donde n es 0, 1 o 2,

R_2 es el resto:



R_6 se selecciona entre:

- H,
- halo,
- alquilo (C_1-C_4) insustituído o sustituido por 1, 2 o 3 halo,
- cicloalquilo (C_3-C_5) insustituído o sustituido por 1, 2 o 3 halo,
- $-\text{O}$ alquilo (C_1-C_4) insustituído o sustituido por 1, 2 o 3 halo,
- OH, y
- CN;

R_8 se selecciona entre H, halo, y alquilo (C_1-C_4) insustituído o sustituido por 1, 2 o 3 halo,

R_9 se selecciona entre H, $\text{O}-\text{CH}_3$, OH, CN, CH_3 y halo;

R_{28} se selecciona entre:

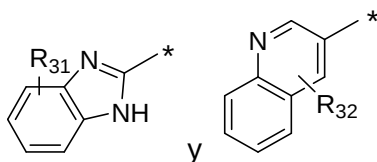
- SF_5 ,
- H,
- $-\text{C}(\text{O})\text{H}$,
- halo,
- alquilo (C_1-C_4) insustituído o sustituido por 1, 2 o 3 halo,
- alquino (C_1-C_4) ,
- alqueno (C_1-C_4) ,

- cicloalquilo (C_3-C_5) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo, y
- OCF_3 ;

X se selecciona entre C- R_7 y N, en donde R_7 es H o halo, o R_7 puede unirse, junto con R_{28} o R_6 , y los átomos a los cuales están unidos, para formar un anillo cicloalquilo (C_4-C_6) fusionado, en donde dicho anillo cicloalquilo (C_4-C_6) fusionado es insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo,

o

R_2 se selecciona entre:



en donde

R_{31} se selecciona entre H, halo y CH_3 ,

R_{32} se selecciona entre H, halo y CH_3 ,

R_3 se selecciona entre:

- halo, y
- alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo y OH,
- o dos sustituyentes R_3 en el mismo átomo de carbono anular pueden unirse, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, para formar un anillo ciclopropilo;

x es 0, 1 o 2;

R_4 se selecciona entre:

–alquilo (C_1-C_4);

–heteroarilo 1, en donde dicho heteroarilo 1 es un anillo monocíclico, totalmente insaturado, de 5 o 6 miembros que comprende átomos de carbono anulares y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos anulares independientemente seleccionados entre N, O y S;

–heteroarilo 2, en donde dicho heteroarilo 2 es un anillo bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros que comprende átomos de carbono anulares y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos anulares independientemente seleccionados entre N, O y S, y en donde ambos anillos están totalmente insaturados, o un anillo está totalmente insaturado, y el otro está saturado o parcialmente insaturado, y en donde los heteroátomos pueden estar en uno o ambos anillos;

–fenilo;

en donde heteroarilo 1, heteroarilo 2 y fenilo están respectivamente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} , en donde cada R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} se selecciona independientemente entre:

- H,
- halo,
- alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo,
- alquilo (C_1-C_2) sustituido por $-O$ -alquilo (C_1-C_2) u OH,
- $-S$ -alquilo (C_1-C_3),
- $-O$ alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo,
- OH,
- cicloalquilo (C_3-C_5), en donde dicho cicloalquilo (C_3-C_5) es insustituido o sustituido por 1 o 2 halo,
- $-O$ -cicloalquilo (C_3-C_5),
- $-NR_{34}R_{35}$ en donde R_{34} y R_{35} se seleccionan independientemente entre:
 - o H,
 - o alquilo (C_1-C_4), en donde dicho alquilo (C_1-C_4) es insustituido o sustituido por OH o $-O$ alquilo (C_1-C_2),
 - o y en donde R_{34} y R_{35} pueden unirse, junto con el átomo al cual están unidos, para formar un anillo de azetidina, pirrolidinilo o piperidina, en donde dicha azetidina, pirrolidinilo o piperidina están insustituidos o sustituidos con CH_3 ;
- CN,
- $-alqueno$ (C_2-C_4),
- $-alquino$ (C_2-C_4),
- $=O$

- $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, y
- $-\text{C}(\text{O})\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{--}\text{C}_4$);

y * indica un punto de unión.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) de la presente invención y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende un compuesto de la fórmula (I) de la presente invención y uno o más agentes terapéuticamente activos.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) de la presente invención para usar como un medicamento, en particular para el tratamiento de un trastorno o enfermedad que puede ser tratado mediante la inhibición de WRN.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) de la presente invención para usar en el tratamiento del cáncer, en particular en donde el cáncer se caracteriza como con inestabilidad alta de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de desajustes (dMMR).

En otro aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento de un trastorno o enfermedad que puede ser tratado mediante la inhibición de WRN en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) de la presente invención.

En otro aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento del cáncer en un sujeto, más específicamente en donde el cáncer se caracteriza como con inestabilidad alta de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de desajustes (dMMR), que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) de la presente invención.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) de la presente invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad que puede ser tratado mediante la inhibición de WRN.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) de la presente invención para usar como un químico de investigación, por ejemplo como una sonda química o compuesto herramienta.

En otro aspecto, la invención proporciona una forma sólida, proceso o intermedio descrito en la presente.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra un difractograma de polvo de rayos X del compuesto del Ejemplo 18A.

La Figura 2 ilustra la eficacia del Ejemplo 18A contra xenoinjertos de cáncer colorrectal en ratones CrI:NU(NCr)–Foxn1^{nu}.

La Figura 3 ilustra la tolerabilidad del Ejemplo 18A contra xenoinjertos de cáncer colorrectal en ratones CrI:NU(NCr)–Foxn1^{nu}.

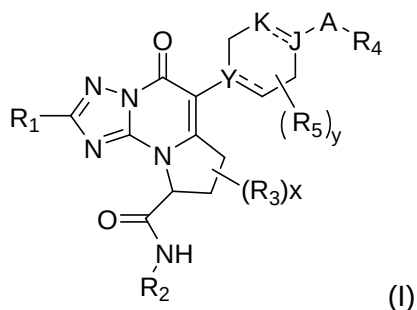
La Figura 4 ilustra la eficacia del Ejemplo 21A contra xenoinjertos de cáncer colorrectal en ratones CrI:NU(NCr)–Foxn1^{nu}.

La Figura 5 ilustra la tolerabilidad del Ejemplo 21A contra xenoinjertos de cáncer colorrectal en ratones CrI:NU(NCr)–Foxn1^{nu}.

La Figura 6 ilustra un difractograma de polvo de rayos X del compuesto del Ejemplo 21A.

Descripción Detallada

La invención en consecuencia proporciona un compuesto de la fórmula (I):



en donde R₁, R₂, R₃, x, Y, K, J, R₄, R₅ y A son los descritos en la Breve síntesis de la Invención, supra.

Salvo indicación en contrario, el término “compuestos de la presente invención” o “compuesto de la presente invención” o “un compuesto de la fórmula (I)”, hace referencia a uno o más compuestos de la fórmula (I), subfórmulas de la misma, compuestos ejemplificados, y sales de los mismos, así como todos los zwitteriones, estereoisómeros (incluidos diastereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (incluidas sustituciones de deuterio), así como restos formados inherentemente y combinaciones o mezclas de los aspectos mencionados anteriormente.

A continuación se describirán diversas formas de realización (numeradas) de la invención. Se reconocerá que las características indicadas en cada forma de realización pueden combinarse con otras con el fin de proporcionar formas de realización adicionales de la presente invención.

Forma de realización 1. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, conforme lo descrito precedentemente.

Forma de realización 2. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la Forma de realización 1, en donde cuando R_1 es un anillo, luego:

- cada átomo anular R_1 adyacente al átomo anular R_1 por el cual dicho anillo R_1 está unido al resto de la molécula, es independientemente insustituido o sustituido por halo solamente, en particular, independientemente insustituido o sustituido con un sustituyente F, y
- preferentemente, dicho anillo R_1 está unido al resto de la molécula mediante un átomo de nitrógeno anular R_1 , o un átomo de carbono anular R_1 que está doblemente enlazado a un átomo anular R_1 adyacente.

Forma de realización 3. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las Formas de realización 1 o 2, en donde R_1 es:

cicloalquenilo, en donde dicho cicloalquenilo es un anillo monocíclico parcialmente insaturado que contiene 5 o 6 átomos de carbono anulares, y dicho cicloalquenilo es insustituido o sustituido por 1, 2, 3 o 4, preferentemente 1 o 2, R_{33} , en donde R_{33} es halo, y en donde dicho cicloalquenilo o cicloalquenilo halo-sustituido está sustituido por 0, 1 o 2 sustituyentes R_{15} ,

o R_1 es heterociclilo, en donde dicho heterociclilo es un grupo completamente saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros que comprende átomos de carbono anulares y 1 o 2 heteroátomos anulares independientemente seleccionados entre N, NH, O y S, y en donde dicho heterociclilo es no puenteado o puenteado, y dicho puente es de 1 o 2 átomos de carbono, en donde dicho heterociclilo es insustituido o sustituido por 1, 2, 3 o

4, por ejemplo 1, 2 o 3, en particular 1 o 2 R_{33} , en donde R_{33} es halo, y en donde dicho heterociclilo o heterociclilo halo-sustituido está sustituido por 0, 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{22} y R_{23} ,

o R_1 es heteroarilo, en donde dicho heteroarilo es un grupo monocíclico totalmente insaturado de 5 o 6 miembros que comprende átomos de carbono anulares y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos anulares independientemente seleccionados entre N, O y S, preferentemente 1 o 2 heteroátomos anulares, en donde el número total de átomos de S anulares no excede 1, y el número total de átomos de O anulares no excede 1, en donde dicho heteroarilo es insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R_{21} y R_{30} , en donde R_{21} y R_{30} se seleccionan independientemente entre halo y alquilo (C_1-C_4), en donde dicho alquilo (C_1-C_4) es insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo,

y cada R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{22} y R_{23} se selecciona independientemente entre:

- halo
- alquilo (C_1-C_4)-O- insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo;
- alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por OH, -O-alquilo (C_1-C_2) o 1, 2 o 3 halo,
- $HOC(O)-(CH_2)_n-$,
- $H_3C-C(O)(CH_2)_n-$,
- alquilo (C_1-C_4)-O-C(O)(CH_2) $_n$,
- =O
- azetidinilo o pirrolidinilo, en donde dicho azetidinilo y pirrolidinilo están unidos al resto de la molécula mediante el átomo de N, y están respectivamente insustituidos o sustituidos por 1 o 2 F,
- $R_{25}(R_{24})N-$, en donde R_{24} es H o alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo, R_{25} es H o alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo,
- OH

en donde n es 0, 1 o 2,

Forma de realización 4. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1, 2 o 3, en donde R_1 es:

cicloalquenilo, en donde dicho cicloalquenilo es un anillo monocíclico parcialmente insaturado que contiene 5 o 6 átomos de carbono anulares, y dicho cicloalquenilo es insustituido o sustituido por 1 o 2 R_{33} , en donde R_{33} es halo, preferentemente F, y en donde dicho cicloalquenilo o cicloalquenilo halo-sustituido está sustituido por 0 o 1 sustituyentes R_{15} , preferentemente 1 sustituyente, en donde R_{15} se selecciona entre:

- a) alquilo (C_1-C_2)-O- insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo;
- b) alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo,
- c) $HOC(O)-(CH_2)_n-$,
- d) $H_3C-C(O)(CH_2)_n-$,
- e) $H_3C-O-C(O)(CH_2)_n$,
- f) $=O$, y
- g) $R_{25}(R_{24})N-$, H, en donde R_{24} es H o alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo, R_{25} es H o alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo,

n es 0 o 1,

en donde

- el sustituyente R_{15} a) a g) de dicho cicloalquenilo o cicloalquenilo halo-sustituido no está presente en los átomos anulares adyacentes al átomo anular por el cual el cicloalquenilo o cicloalquenilo halo-sustituido está unido al resto de la molécula, y preferentemente, dicho cicloalquenilo o cicloalquenilo halo-sustituido es un anillo de 6 miembros, con 1 sustituyente R_{15} en el anillo para disponerlo con relación al resto de la molécula; y
- dicho cicloalquenilo o cicloalquenilo halo-sustituido está unido al resto del compuesto mediante un átomo de carbono anular R_1 que está doblemente enlazado a un átomo de carbono anular R_1 adyacente;

o R_1 es heterociclilo, en donde dicho heterociclilo es un grupo completamente saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros que comprende átomos de carbono anulares y 1 o 2 heteroátomos anulares independientemente seleccionados entre N, NH, O y S, y en donde dicho heterociclilo es no puenteado o puenteado, y dicho puente es de 1 o 2 átomos de carbono, en donde dicho heterociclilo es insustituido o sustituido por 1 o 2 R_{33} , en donde R_{33} halo, es preferentemente F, y en donde dicho heterociclilo o heterociclilo halo-sustituido está sustituido por 0 o 1 sustituyentes independientemente seleccionados

entre R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{22} y R_{23} , en donde dicho R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{22} y R_{23} se seleccionan independientemente entre:

- a) alquilo (C_1-C_4)-O- insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo;
- b) alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por OH, -O-alquilo (C_1-C_2) o 1, 2 o 3 halo,
- c) $HOC(O)-(CH_2)_n-$,
- d) $H_3C-C(O)(CH_2)_n-$,
- e) $H_3C-O-C(O)(CH_2)_n$,
- f) $=O$
- g) $R_{25}(R_{24})N-$, en donde R_{24} es H, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo, R_{25} es H, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo,
- h) OH

en donde n es 0 o 1,

y en donde:

- el sustituyente a) a h) de dicho heterociclilo o heterociclilo halo-sustituido no está presente en los átomos anulares adyacentes al átomo anular por el cual el heterociclilo o heterociclilo halo-sustituido está unido al resto de la molécula, y preferentemente, cuando dicho heterociclilo o heterociclilo halo-sustituido es un anillo de 6 miembros, tiene 0 o 1 sustituyente seleccionado entre a) a h) en la posición meta o para, preferentemente para, con relación al resto de la molécula; y
- dicho heterociclilo está unido al resto del compuesto mediante un átomo de nitrógeno anular R_1 , o un átomo de carbono anular R_1 que está doblemente enlazado a un átomo anular adyacente;

o R_1 es heteroarilo, en donde dicho heteroarilo es un grupo monocíclico totalmente insaturado de 5 o 6 miembros que comprende átomos de carbono anulares y 1 o 2 heteroátomos anulares independientemente seleccionados entre N, O y S, preferentemente N, en donde el número total de átomos de S anulares no excede 1, y el número total de átomos de O anulares no excede 1, en donde dicho heteroarilo es insustituido o sustituido por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre R_{21} y R_{30} , en donde R_{21} y R_{30} se seleccionan independientemente entre alquilo (C_1-C_2), y dicho alquilo (C_1-C_2) es insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo, y en donde preferentemente, dicho sustituyente alquilo o halo-alquilo no está presente en los átomos anulares R_1 adyacente al átomo anular R_1 por el cual el heteroarilo está unido al resto de

R_{17} es halo

R₁₈ es halo;

R₁₉ es halo;

R₂₀ es halo;

R₂₁ es alquilo (C₁–C₂);

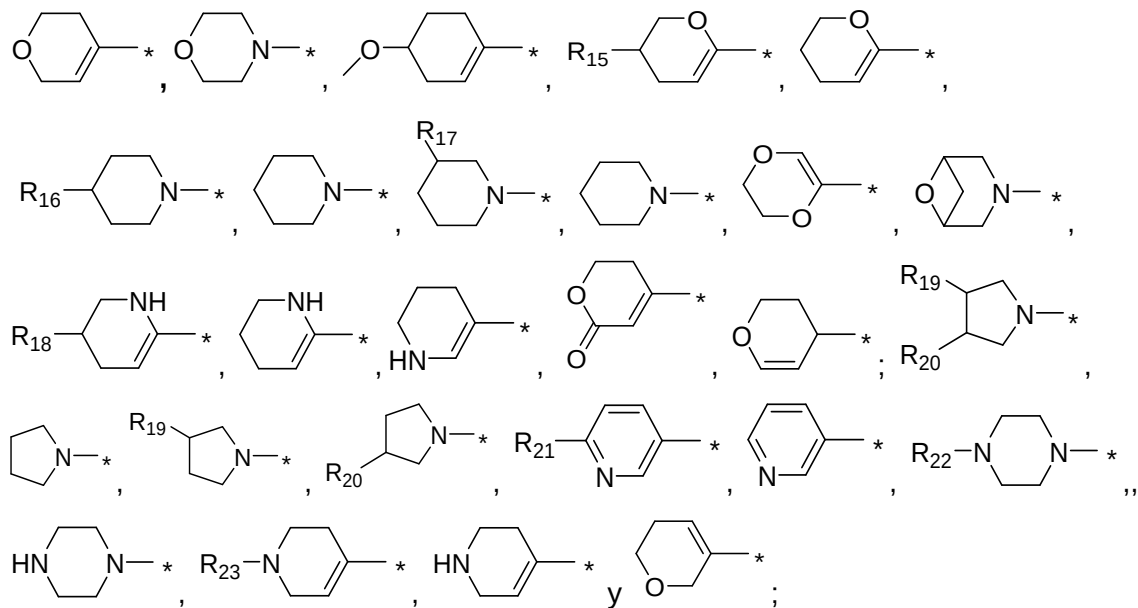
R₂₂ y R₂₃ se seleccionan independientemente entre:

- alquilo (C₁–C₄) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo,
- HOC(O)–(CH₂)_n–,
- H₃C–C(O)(CH₂)_n–,
- (H₃C)₃C–O–C(O)(CH₂)_n–;
- en donde n es 0, 1 o 2;

and

R₃₀ es CH₃.

Forma de realización 6. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 5, en donde R₁ se selecciona entre:



R₁₅ es F;

R₁₆ es R₂₅(R₂₄)N–;

R₁₇ es F;

R₁₈ es F;

R₁₉ es F;

R₂₀ es F;

R₂₁ es CH₃;

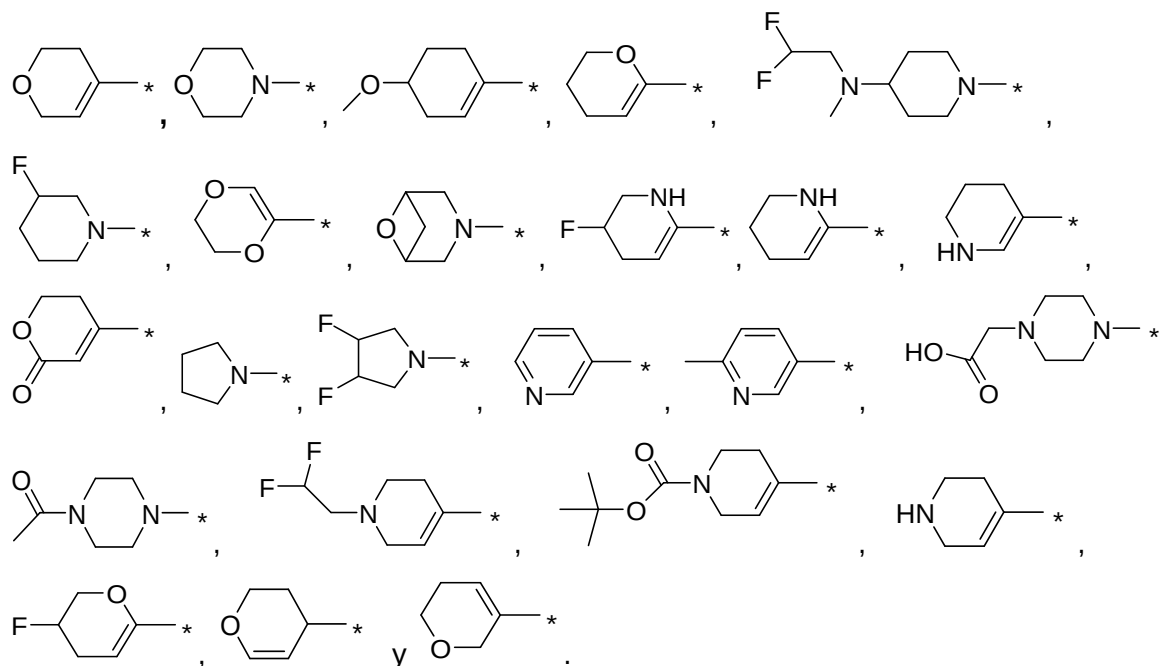
R₂₂ es CF₃, CHF₂CH₂-, HOC(O)-CH₂-, H₃C-C(O)-, (H₃C)₃C-O-C(O)-;

R₂₃ es CF₃, CHF₂CH₂-, (H₃C)₃C-O-C(O)-;

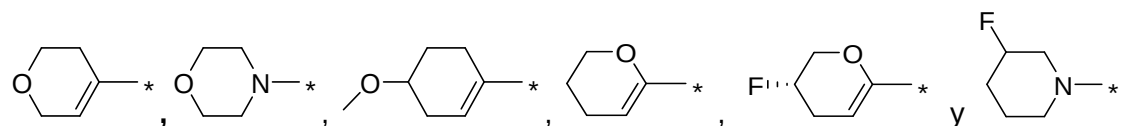
R₂₄ es CH₃; y

R₂₅ es CHF₂CH₂-.

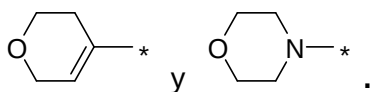
Forma de realización 7. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 6, en donde R₁ se selecciona entre:



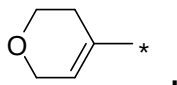
Forma de realización 8. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la forma de realización 7, en donde R₁ se selecciona entre:



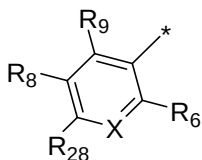
Forma de realización 9. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la forma de realización 8, en donde R₁ se selecciona entre:



Forma de realización 10. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la forma de realización 9, en donde R_1 es:



Forma de realización 11. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 10, en donde R_2 es el resto:



R_6 se selecciona entre:

- H,
- halo,
- alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo,
- cicloalquilo (C_3-C_5) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo,
- $-O$ alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo,
- OH, y
- CN;

R_8 se selecciona entre H, halo, y alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo,

R_9 se selecciona entre H, $O-CH_3$, OH, CN, CH_3 y halo;

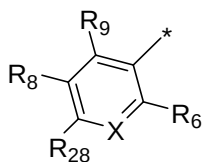
R_{28} se selecciona entre:

- SF_5 ,
- H,
- $-C(O)H$,
- halo,
- alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo,
- alquinilo (C_1-C_4),
- alquenilo (C_1-C_4),
- cicloalquilo (C_3-C_5) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo, y

- OCF_3 ;

y X se selecciona entre C–R₇ y N, en donde R₇ es H o halo.

Forma de realización 12. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 11, en donde R₂ es el resto:



en donde

R₆ se selecciona entre H, halo, alquilo (C₁–C₄) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo;

R₈ se selecciona entre H, halo, alquilo (C₁–C₄) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo;

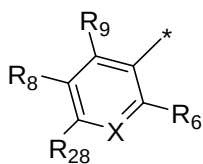
R₉ se selecciona entre H, O–CH₃, OH, CN, CH₃ y halo;

R₂₈ se selecciona entre SF₅, halo, C(O)H y alquilo (C₁–C₄) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo;

X se selecciona entre C–R₇ y N; y

R₇ se selecciona entre H y halo.

Forma de realización 13. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 12, en donde R₂ es el resto:



R₆ se selecciona entre H, Cl, CH₃, F y Br;

R₈ se selecciona entre H, Cl, F y CF₃;

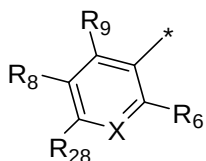
R₉ se selecciona entre H, CH₃ y Cl;

R₂₈ se selecciona entre CF₃, CF₂H, –CH₂CH₃, Cl, SF₅, Br y –C(O)H;

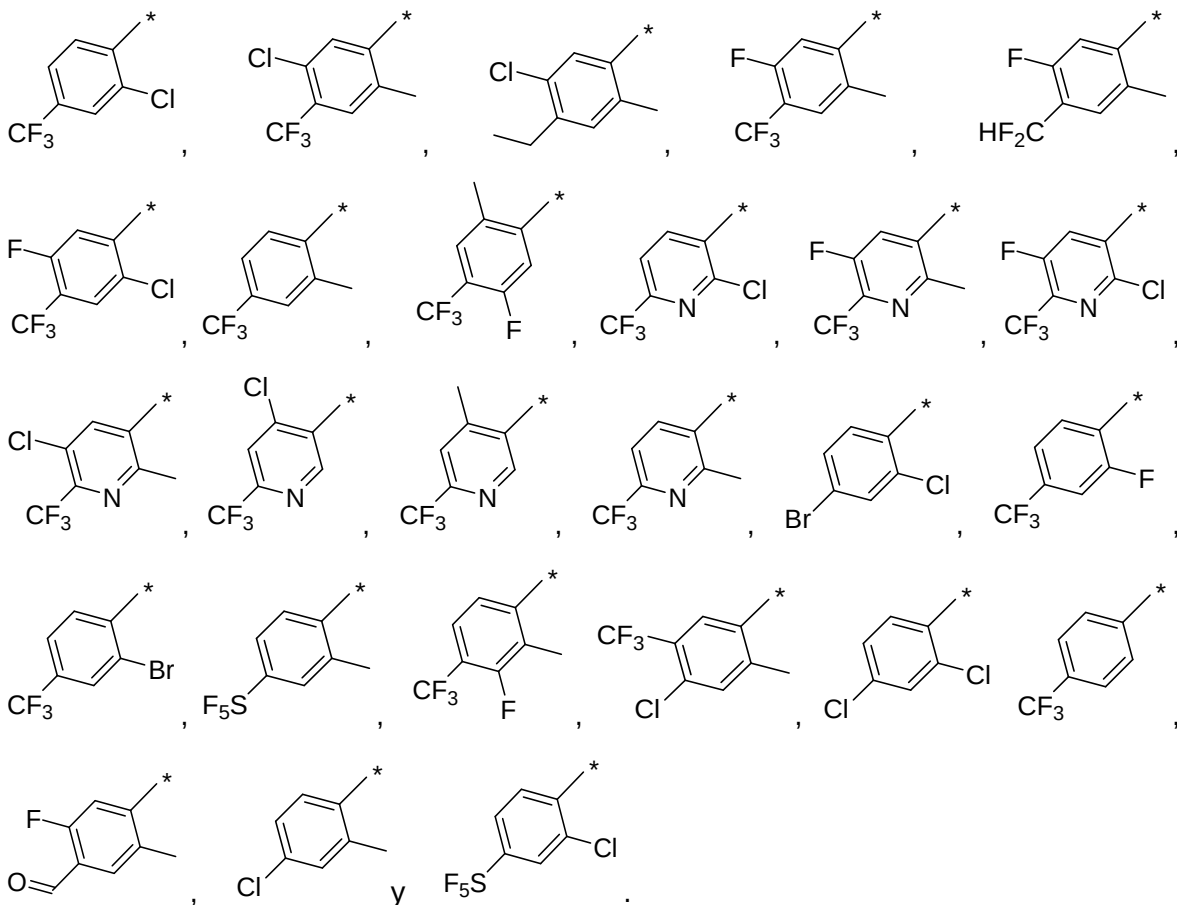
X se selecciona entre C–R₇ y N; y

R₇ se selecciona entre H y F.

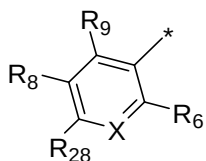
Forma de realización 14. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–13, en donde el resto:



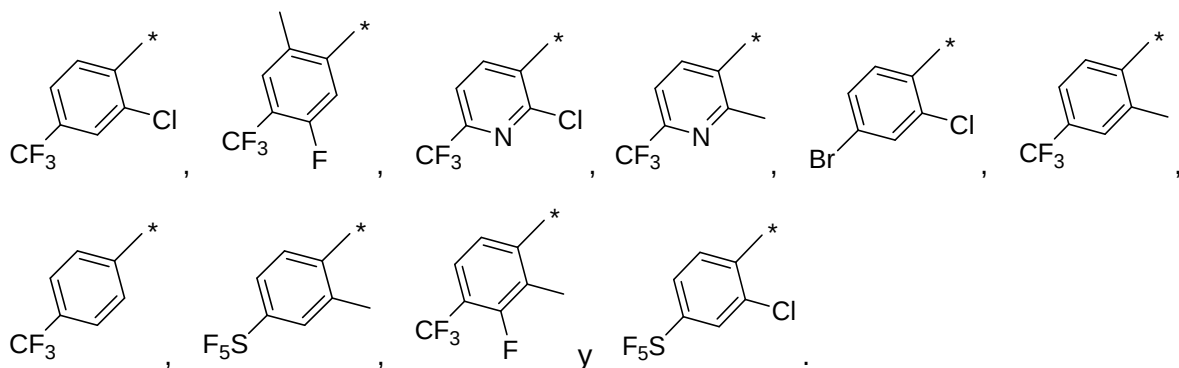
se selecciona entre:



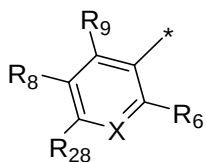
Forma de realización 15. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la forma de realización 14, en donde el resto:



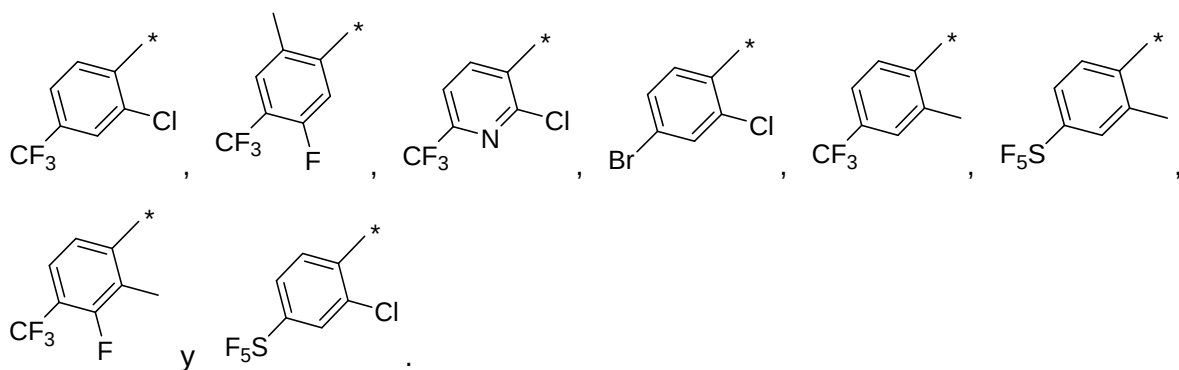
se selecciona entre:



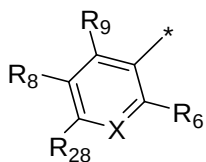
Forma de realización 16. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la forma de realización 15, en donde el resto:



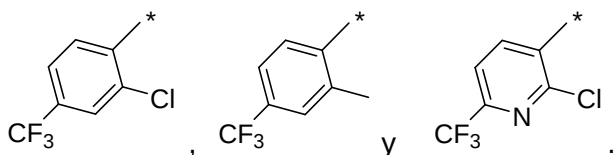
se selecciona entre:



Forma de realización 17. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la forma de realización 16, en donde el resto:



se selecciona entre:



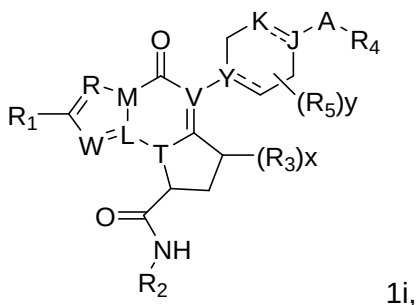
Forma de realización 18. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 17, en donde x es 0 o 1. En particular x es 1.

Forma de realización 19. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 18, en donde R₃ es alquilo (C₁–C₄) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo y OH.

Forma de realización 20. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 19, en donde R₃ es alquilo (C₁–C₂) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo y OH, preferentemente R₃ es –CH₂CH₃ o CH₃, more preferentemente CH₃.

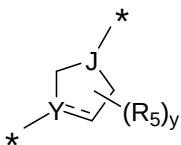
Forma de realización 21. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 20, en donde R₃ es CH₃.

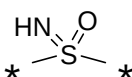
Forma de realización 22. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 21, en donde R₃ está en la posición indicada en la fórmula 1i:



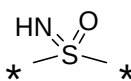
Forma de realización 23. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 22, en donde Y es N e Y === es Y unido por un enlace simple.

Forma de realización 24. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 23, en donde K === es K unido por un enlace simple, y K se selecciona entre $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

$-\text{NH}-$ y un enlace (para formar un anillo de 5 miembros: ) , J es N, y A es un

enlazador seleccionado entre $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, y .

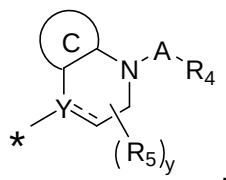
Forma de realización 25. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 24, en donde K === es K unido por un enlace simple, K es $-\text{CH}_2-$, J es N, y A es un enlazador

seleccionado entre $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, y .

Forma de realización 26. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 25, en donde A es un enlazador seleccionado entre $-\text{C}(\text{O})-$ y $-\text{S}(\text{O})_2-$, preferentemente $-\text{C}(\text{O})-$.

Forma de realización 27. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 26, en donde R_5 se selecciona independientemente entre:

- -alquilo (C_1-C_4), preferentemente metilo,
- y en donde dos sustituyentes R_5 en el mismo átomo de carbono anular pueden unirse, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, para formar un anillo espiro cicloalquilo (C_3-C_4) o un anillo espiro heterociclilo de 3 o 4 miembros, en donde dicho anillo espiro heterociclilo contiene átomos anulares de carbono anular y un heteroátomo anular seleccionado entre O, N y S,
- cuando $K=J$ es un enlace simple carbono-hidrógeno, un sustituyente R_5 en K y en el átomo de carbono adyacente pueden unirse para formar el anillo C:



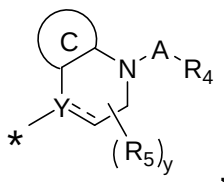
en donde el anillo C es un anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado, en particular un anillo ciclobutilo fusionado, un anillo heterociclilo (C_3-C_6) fusionado o un anillo fenilo fusionado, en donde dicho anillo heterociclilo (C_3-C_6) fusionado contiene átomos de carbono anulares y un heteroátomo anular seleccionado entre O, N y S, y en donde cuando el anillo C es un anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado, en particular un anillo ciclobutilo fusionado, dicho anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado es insustituido o sustituido con 1 o 2 grupos R_{40} , en donde dicho R_{40} se selecciona entre:

- alquilo (C_1-C_2), en donde cada alquilo (C_1-C_2) es independientemente insustituido o sustituido por OH o 1, 2 o 3 halo,
- halo, en particular F,
- o en donde dos sustituyentes R_{40} en el mismo átomo de carbono anular pueden unirse, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, para formar un anillo espiro cicloalquilo (C_3-C_4) o un anillo espiro heterociclilo de 3 o 4 miembros, en donde dicho anillo espiro heterociclilo contiene átomos anulares de carbono anular y un heteroátomo anular seleccionado entre O, N y S;

- o en donde dos sustituyentes R_{40} en los átomos de carbono adyacentes se unen con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo ciclopropilo fusionado;
- y en donde cuando K es $-\text{CH}_2-$ y J es N, dos sustituyentes R_5 pueden unirse para formar un puente alquileo (C_1-C_3) o un puente heteroalquileo, en donde dicho puente heteroalquileo es un heteroátomo seleccionado entre N y O, o es $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$.

Forma de realización 28. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 27, en donde R_5 se selecciona independientemente entre:

- alquilo (C_1-C_4), preferentemente metilo,
- cuando $\text{K}=\text{J}$ es un enlace simple carbono-hidrógeno, un sustituyente R_5 en K y en el átomo de carbono adyacente pueden unirse para formar el anillo C:



en donde el anillo C es un anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado, en particular un anillo ciclobutilo fusionado, o un anillo heterociclilo (C_3-C_6) fusionado, en donde dicho anillo heterociclilo (C_3-C_6) fusionado contiene átomos de carbono anulares y un heteroátomo anular seleccionado entre O, N y S,

y en donde cuando el anillo C es un anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado, en particular un anillo ciclobutilo fusionado, dicho anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado es insustituido o sustituido con 1 o 2 grupos R_{40} , en donde dicho R_{40} se selecciona entre:

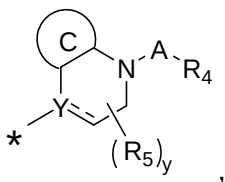
- alquilo (C_1-C_2), en donde cada alquilo (C_1-C_2) es independientemente insustituido o sustituido por OH o 1, 2 o 3 halo,
- halo, en particular F,
- o en donde dos sustituyentes R_{40} en el mismo átomo de carbono anular pueden unirse, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, para formar un anillo espiro

cicloalquilo (C_3-C_4) o un anillo espiro heterociclilo de 3 o 4 miembros, en donde dicho anillo espiro heterociclilo contiene átomos anulares de carbono anular y un heteroátomo anular seleccionado entre O, N y S;

- o en donde dos sustituyentes R_{40} en los átomos de carbono adyacentes se unen con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo ciclopropilo fusionado;
- y en donde cuando K es $-CH_2-$ y J es N, dos sustituyentes R_5 pueden unirse para formar un puente alquileno (C_1-C_3) o un puente heteroalquileno, en donde dicho puente heteroalquileno es un heteroátomo seleccionado entre N y O, o es $-CH_2-O-CH_2-$.

Forma de realización 29. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 28, en donde R_5 se selecciona independientemente entre:

- $-alquilo (C_1-C_2)$, preferentemente metilo, y
- cuando $K-J$ es un enlace simple carbono-hidrógeno, un sustituyente R_5 en K y en el átomo de carbono adyacente pueden unirse para formar el anillo C:

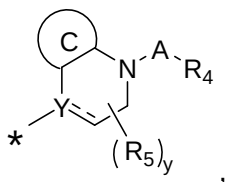


en donde el anillo C es un anillo cicloalquilo (C_3-C_4) fusionado, en particular un anillo ciclobutilo fusionado, y dicho anillo cicloalquilo (C_3-C_4) fusionado, en particular un anillo ciclobutilo fusionado, es insustituido o sustituido con 1 o 2 grupos R_{40} conforme lo descrito en la forma de realización 28.

Forma de realización 30. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 29, en donde y es 0, 1, 2 o 3, preferentemente 0, 1, o 2.

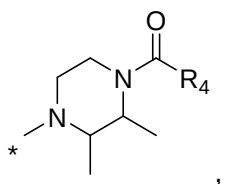
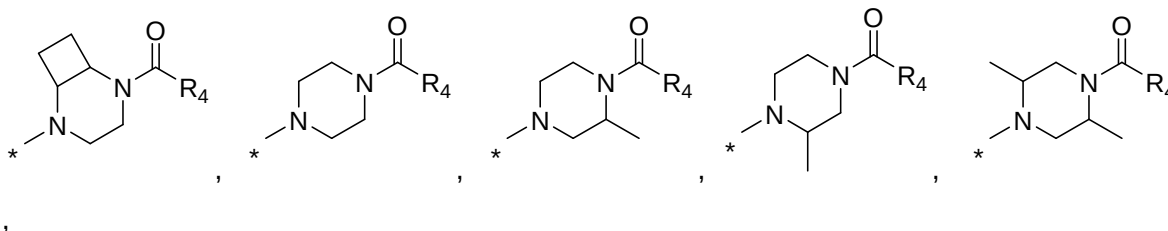
Forma de realización 31. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 30, en donde R_5 se selecciona independientemente entre:

- CH_3 , e y es 1 o 2, y
- cuando $\text{K}=\text{J}$ es un enlace simple carbono-hidrógeno, un sustituyente R_5 en K y en el átomo de carbono adyacente pueden unirse para formar el anillo C:

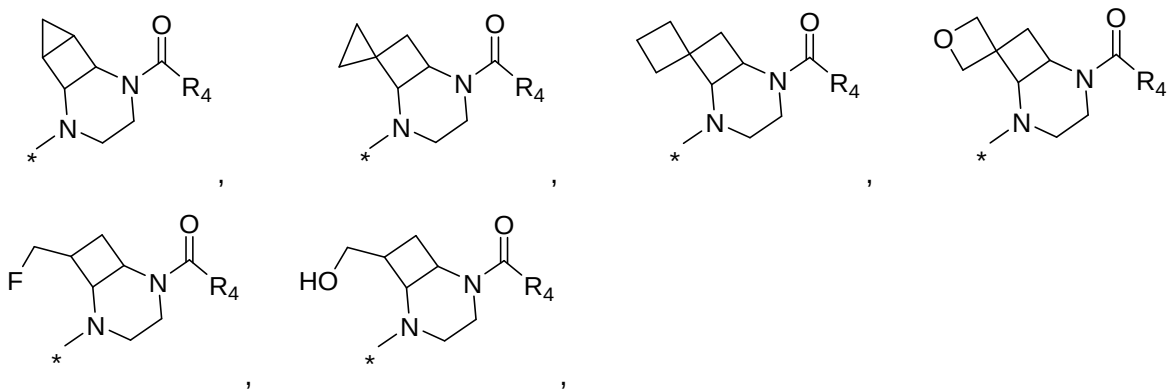


en donde el anillo C es un anillo ciclobutilo fusionado.

Forma de realización 32. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 31, en donde el compuesto de la fórmula (I) incluye el resto:

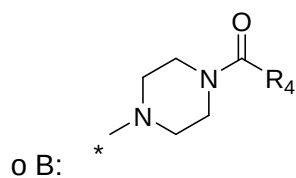
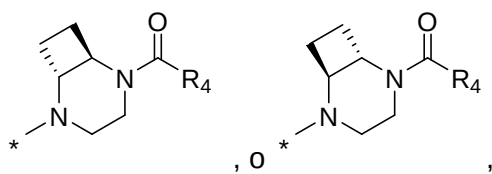
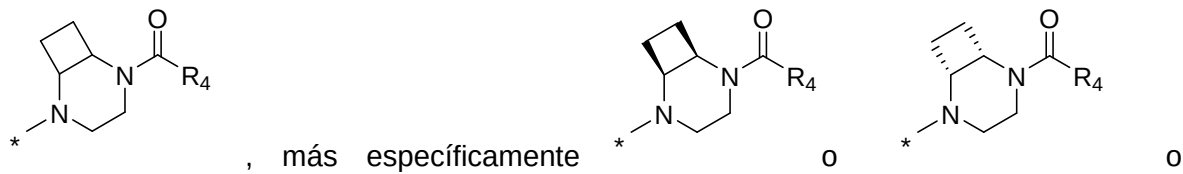


o

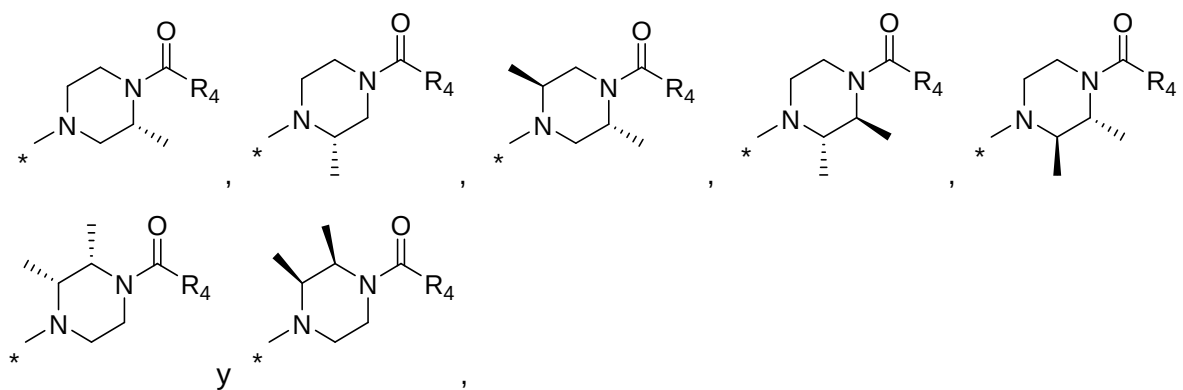


en particular

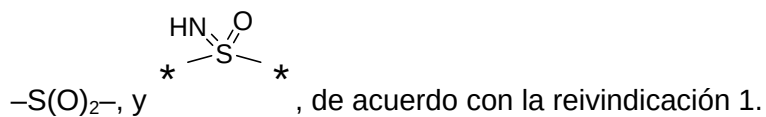
A:



o C:



o en donde el enlazador $-C(O)-$ es reemplazado por los enlazadores alternativos $-S(O)-$,



Forma de realización 33. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 32, en donde R_4 se selecciona entre:

-alquilo (C_1-C_4);

-heteroarilo 1, en donde dicho heteroarilo 1 es un anillo monocíclico totalmente insaturado, de 5 o 6 miembros que comprende átomos de carbono anulares y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos anulares independientemente seleccionados entre N, O y S, y el número total de átomos de S anulares no excede 1, y el número total de átomos de O anulares no excede 1;

-heteroarilo 2, en donde dicho heteroarilo 2 es un anillo bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros que comprende átomos de carbono anulares y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos anulares independientemente seleccionados entre N, O y S, y en donde ambos anillos están totalmente insaturados, o un anillo está totalmente insaturado y el otro está saturado o parcialmente insaturado, y en donde los heteroátomos pueden estar en uno o ambos anillos, y el número total de átomos de S anulares no excede 1, y el número total de átomos de O anulares no excede 1, y en particular, el anillo que está unido al resto de la molécula mediante el enlazador $-A-$ está totalmente insaturado;

-fenilo;

en donde heteroarilo 1, heteroarilo 2 y fenilo están respectivamente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} , en donde cada R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} se selecciona independientemente entre:

- H,
- halo,
- alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo,
- alquilo (C_1-C_2) sustituido por $-O$ -alquilo (C_1-C_2) u OH,
- $-S$ -alquilo (C_1-C_3),
- $-O$ alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo,
- OH,

- cicloalquilo (C_3-C_5), en donde dicho cicloalquilo (C_3-C_5) es insustituido o sustituido por 1 o 2 halo,
- $-O-$ cicloalquilo (C_3-C_5),
- $-NR_{34}R_{35}$ en donde R_{34} y R_{35} se seleccionan independientemente entre:
 - o H,
 - o alquilo (C_1-C_4), en donde dicho alquilo (C_1-C_4) es insustituido o sustituido por OH o $-O$ alquilo (C_1-C_2),
 - o y en donde R_{34} y R_{35} pueden unirse, junto con el átomo al cual están unidos, para formar un anillo de azetidina, pirrolidinilo o piperidina, en donde dicha azetidina, pirrolidinilo o piperidina están insustituidos o sustituidos con CH_3 ;
- CN,
- $-alqueno$ ilo (C_2-C_4),
- $-alquino$ ilo (C_2-C_4),
- $=O$
- $-C(O)H$, y
- $-C(O)$ alquilo (C_1-C_4);

con la condición que un sustituyente OH esté presente en el heteroarilo 1, heteroarilo 2 y fenilo, en tanto los restantes R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} son tal cual han sido definidos.

Forma de realización 34. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 33, en donde R_4 se selecciona entre:

$-alquilo$ (C_1-C_4), en particular $-CH_3$;
 $-heteroarilo$ 1; y
 $-heteroarilo$ 2;
 $-fenilo$;

en donde heteroarilo 1, heteroarilo 2 y fenilo están respectivamente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} , en donde cada R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} se selecciona independientemente entre:

- H,
- halo,

- alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo,
- alquilo (C_1-C_2) sustituido por $-O$ -alquilo (C_1-C_2) u OH,
- $-S$ -alquilo (C_1-C_3),
- $-O$ alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo,
- OH,
- cicloalquilo (C_3-C_5), en donde dicho cicloalquilo (C_3-C_5) es insustituido o sustituido por 1 o 2 halo,
- $-O$ -cicloalquilo (C_3-C_5),
- $-NR_{34}R_{35}$ en donde R_{34} y R_{35} se seleccionan independientemente entre:
 - o H,
 - o alquilo (C_1-C_4), en donde dicho alquilo (C_1-C_4) es insustituido o sustituido por OH o $-O$ alquilo (C_1-C_2),
 - o y en donde R_{34} y R_{35} pueden unirse, junto con el átomo al cual están unidos, para formar un anillo de azetidina, pirrolidinilo o piperidina, en donde dicha azetidina, pirrolidinilo o piperidina están insustituidos o sustituidos con CH_3 ;
- CN,
- $-alqueno$ ilo (C_2-C_4),
- $-alquino$ ilo (C_2-C_4),
- $=O$
- $-C(O)H$, y
- $-C(O)$ alquilo (C_1-C_4);

con la condición que:

- un sustituyente OH esté presente en el heteroarilo 1, heteroarilo 2 y fenilo, y dicho OH está en la posición orto del anillo R_4 , con relación a la posición que une R_4 al enlazador $-A-$,
- o
- un sustituyente $=O$ está presente en heteroarilo 1 y heteroarilo 2,

y los restantes R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} son tal cual han sido definidos.

Forma de realización 35. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 34, en donde R_4 se selecciona entre:

alquilo (C_1-C_4), en particular $-CH_3$;

–heteroarilo 1; y

–heteroarilo 2;

–fenilo;

en donde heteroarilo 1, heteroarilo 2 y fenilo están respectivamente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} , en donde cada R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} se selecciona independientemente entre: OH, =O, H, F, Cl y CH_3 , con la condición que:

– un sustituyente OH esté presente en el heteroarilo 1, heteroarilo 2 y fenilo, y dicho OH está en la posición orto del anillo R_4 , con relación a la posición que une R_4 al enlazador –A–, y el resto de los sustituyentes se seleccionan entre H, F, Cl, y CH_3 ,

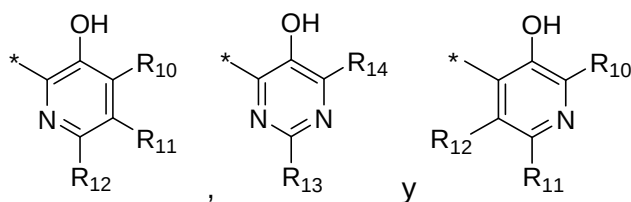
o

– un sustituyente =O está presente en dicho heteroarilo 1 y heteroarilo 2, y el resto de los sustituyentes se seleccionan entre H, F, Cl, y CH_3 .

Forma de realización 36. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 35, en donde R_4 se selecciona entre CH_3 , heteroarilo 1 y heteroarilo 2, y los sustituyentes han sido definidos precedentemente. En particular, dicho heteroarilo 1 comprende átomos de carbono anulares y uno o dos átomos de nitrógeno solamente. Más específicamente, heteroarilo 1 es piridilo o pirimidinilo.

Forma de realización 37. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 36, en donde R_4 se selecciona entre:

alquilo (C_1-C_4), en particular CH_3 ;

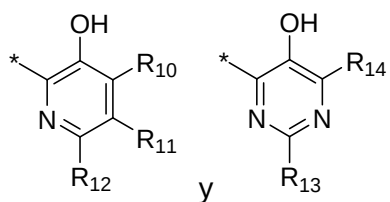


en donde

R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} se seleccionan independientemente entre:

- H,
- halo,
- alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo,
- alquilo (C_1-C_2) sustituido por $-O$ -alquilo (C_1-C_2) u OH,
- $-S$ -alquilo (C_1-C_3),
- $-O$ alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo,
- cicloalquilo (C_3-C_5), en donde dicho cicloalquilo (C_3-C_5) es insustituido o sustituido por 1 o 2 halo,
- $-O$ -cicloalquilo (C_3-C_5),
- $-NR_{34}R_{35}$ en donde R_{34} y R_{35} se seleccionan independientemente entre:
 - o H,
 - o alquilo (C_1-C_4), en donde dicho alquilo (C_1-C_4) es insustituido o sustituido por OH o $-O$ alquilo (C_1-C_2),
 - o y en donde R_{34} y R_{35} pueden unirse, junto con el átomo al cual están unidos, para formar un anillo de azetidina, pirrolidinilo o piperidina, en donde dicha azetidina, pirrolidinilo o piperidina están insustituídos o sustituidos con CH_3 ;
- CN,
- $-alqueno$ ilo (C_2-C_4),
- $-alquino$ ilo (C_2-C_4),
- $-C(O)H$, y
- $-C(O)$ alquilo (C_1-C_4).

Forma de realización 38. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 37, en donde R_4 se selecciona entre:



en donde

R_{10} se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo, $-O$ -alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo;

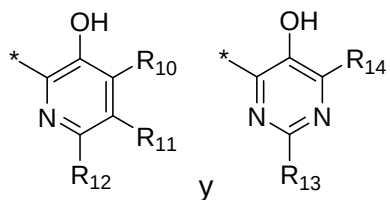
R_{11} se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo;

R_{12} se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo;

R_{13} se selecciona entre H, $-S-CH_3$, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo; y

R_{14} se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo, O -alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo, y ciclopropilo.

Forma de realización 39. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 38, en donde R_4 se selecciona entre:



en donde

R_{10} se selecciona entre H, F, Cl, CH_3 y OCF_3 ;

R_{11} se selecciona entre H, F, Cl y CH_3 ;

R_{12} se selecciona entre H, F, Cl y CH_3 ;

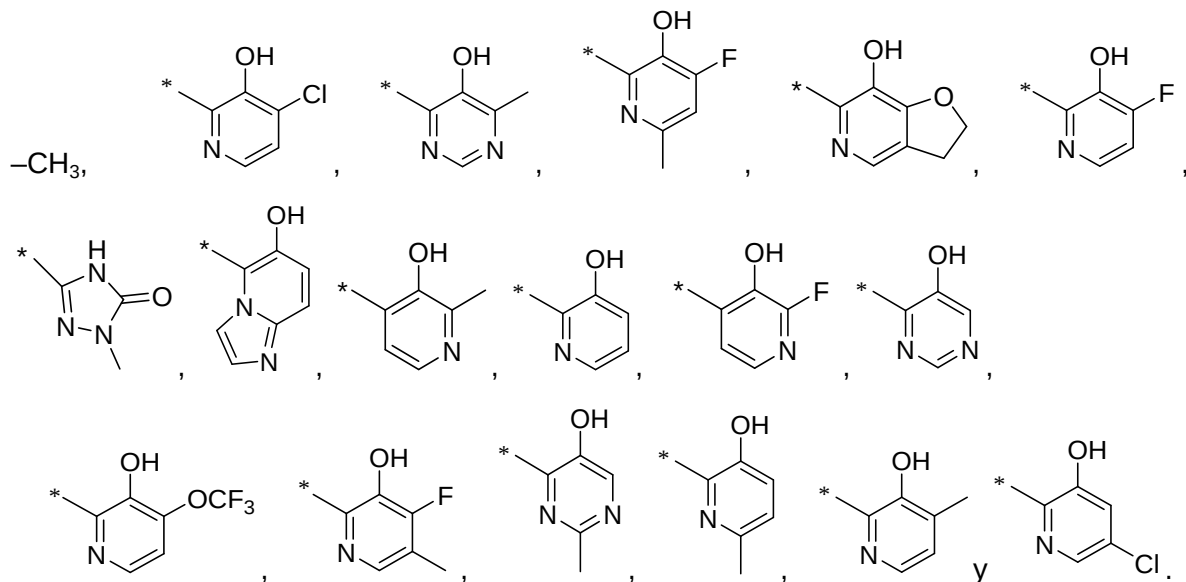
R_{13} se selecciona entre H, F, Cl, $-S-CH_3$ y CH_3 ; y

R_{14} se selecciona entre H, F, Cl, CH_3 , $-CH_2CH_3$, ciclopropilo, $-OCHF_2$, OCF_3 .

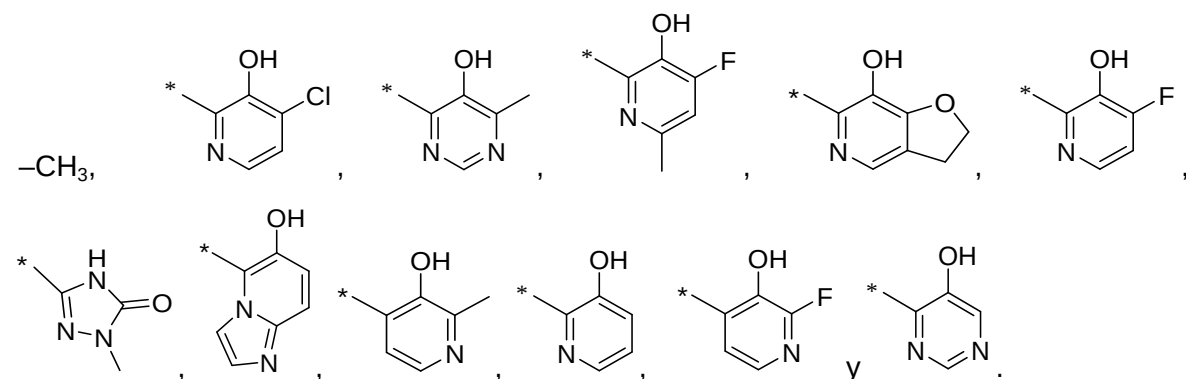
En particular, por lo menos un sustituyente de R_{10} , R_{11} y R_{12} , es H.

En particular, por lo menos un sustituyente de R_{13} y R_{14} , es H.

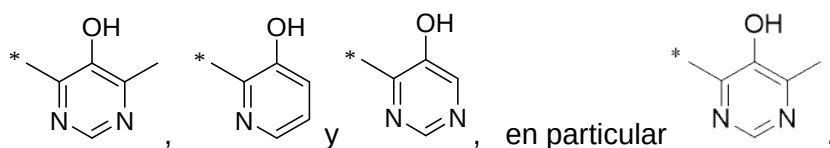
Forma de realización 40. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 39, en donde R_4 se selecciona entre:



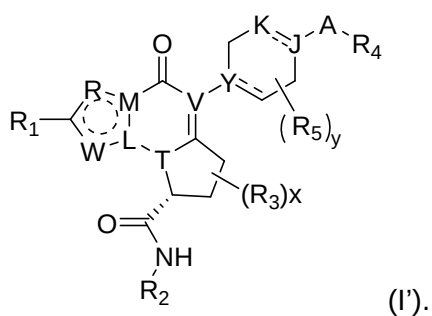
Forma de realización 41. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 40, en donde R_4 se selecciona entre:



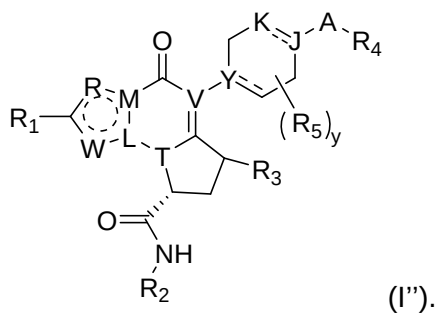
Forma de realización 42. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 41, en donde R_4 se selecciona entre:



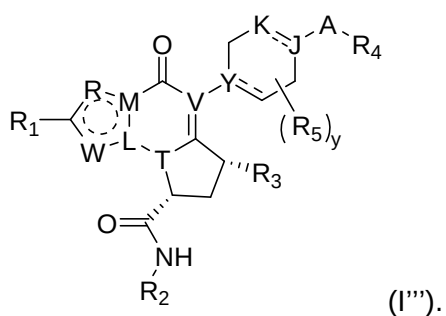
Forma de realización 43. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 42, en donde el compuesto de la fórmula (I) tiene la estereoquímica ilustrada en la fórmula (I'):



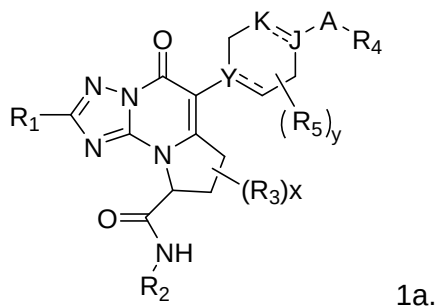
En particular, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (I''):



Más específicamente, dicho compuesto tiene la estereoquímica de la fórmula (I'''):

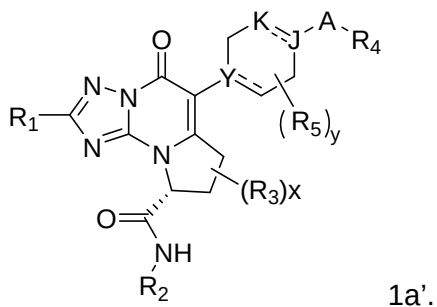


Forma de realización 44. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 43, en donde la fórmula (I) es la fórmula 1a:

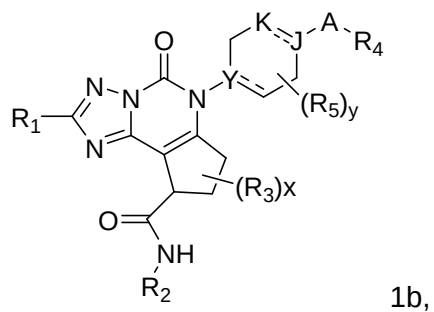


(Preferentemente, la fórmula (I) es la fórmula 1a).

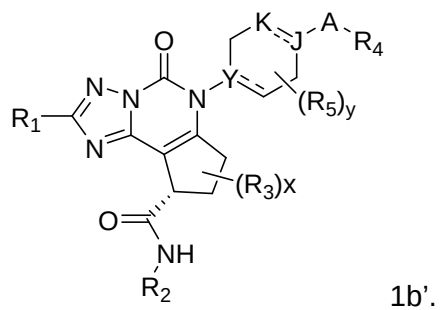
En una forma de realización específica, se proporciona un compuesto de la fórmula 1a':



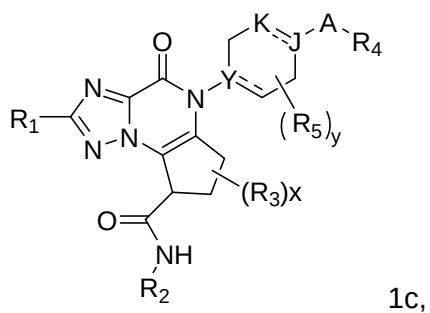
Forma de realización 45. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 43, en donde la fórmula (I) es la fórmula 1b:



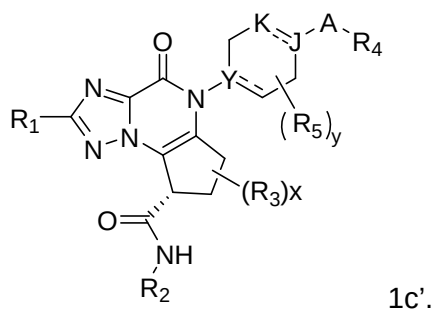
o 1b':



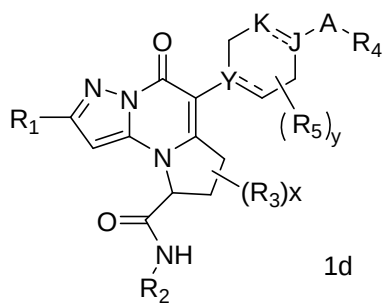
Forma de realización 46. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 43, en donde la fórmula (I) es la fórmula 1c:



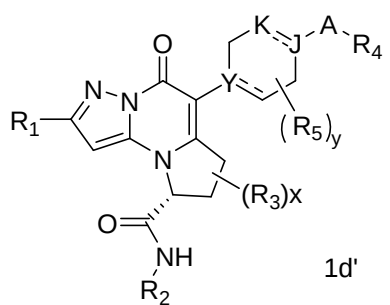
o 1c':



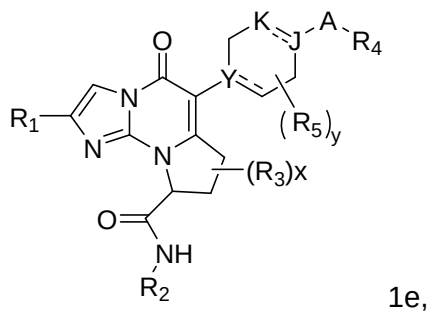
Forma de realización 47. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 43, en donde la fórmula (I) es la fórmula 1d:



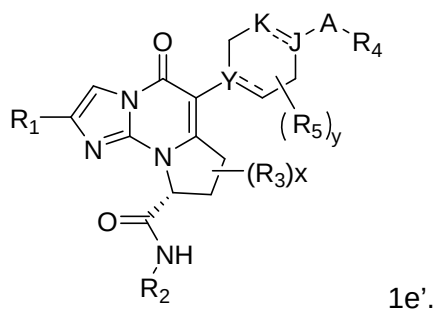
o 1d':



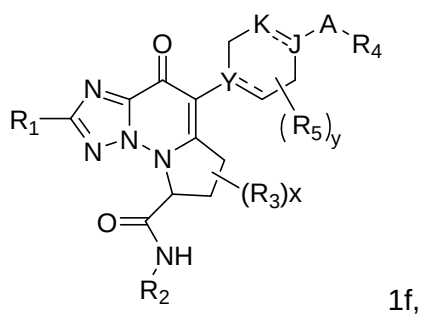
Forma de realización 48. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 43, en donde la fórmula (I) es la fórmula 1e:



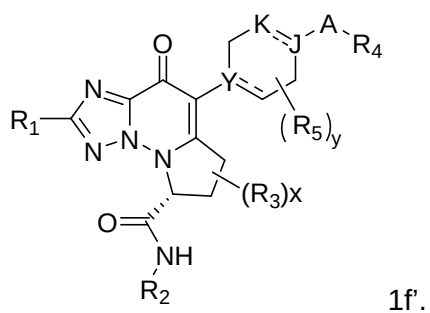
o 1e':



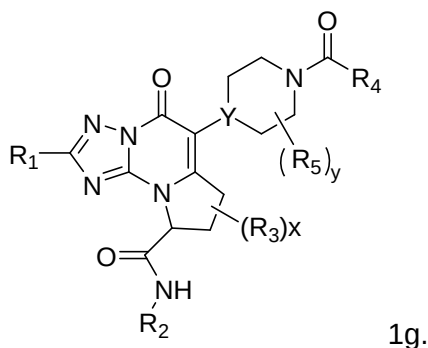
Forma de realización 49. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 43, en donde la fórmula (I) es la fórmula 1f:



o 1f':

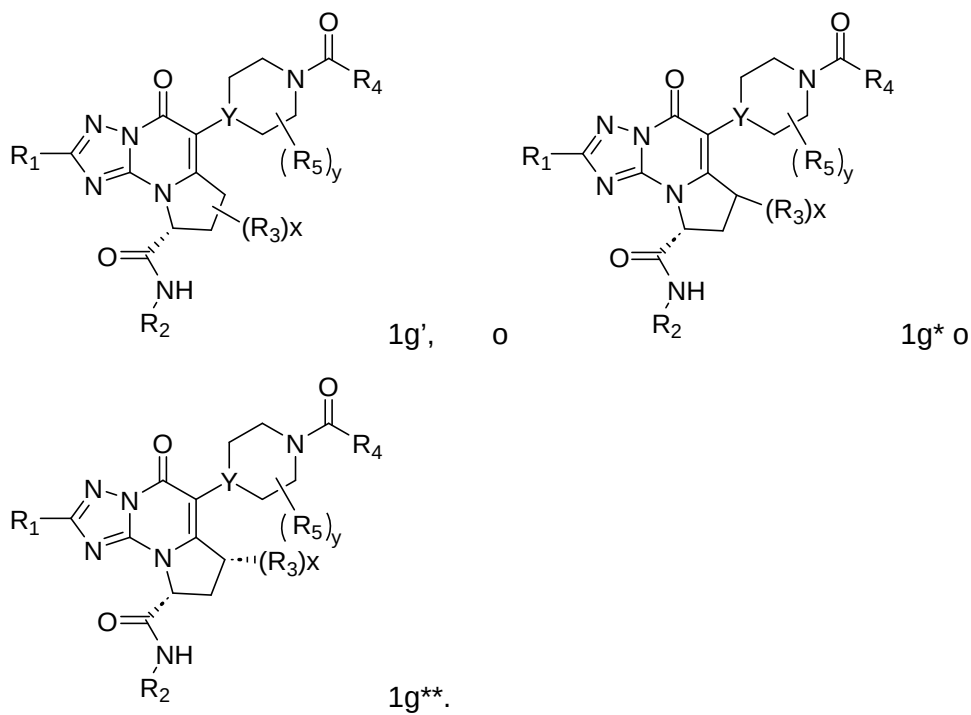


Forma de realización 50. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 44, en donde la fórmula (I) es la fórmula 1g:

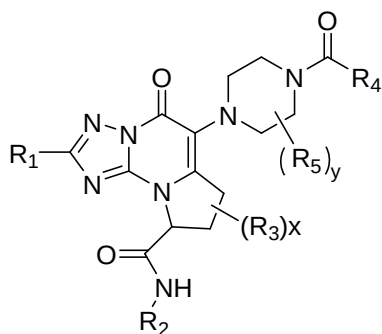


More preferentemente, la fórmula (I) es la fórmula 1g.

Además se proporciona un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la fórmula 1g':

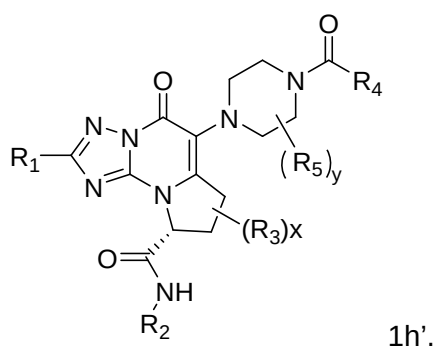


Forma de realización 51. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 44 y 50, en donde la fórmula (I) es la fórmula 1h:

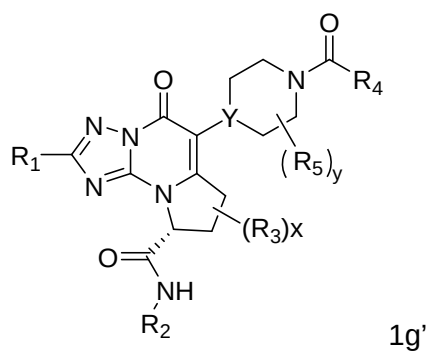
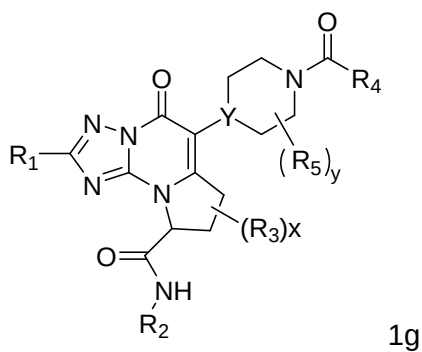


Más aún, la fórmula (I) es la fórmula 1h.

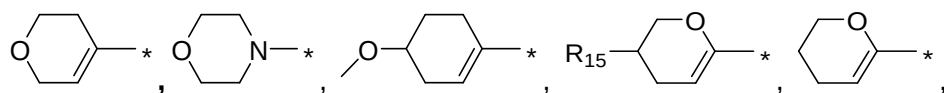
Además se proporciona un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la fórmula 1h':

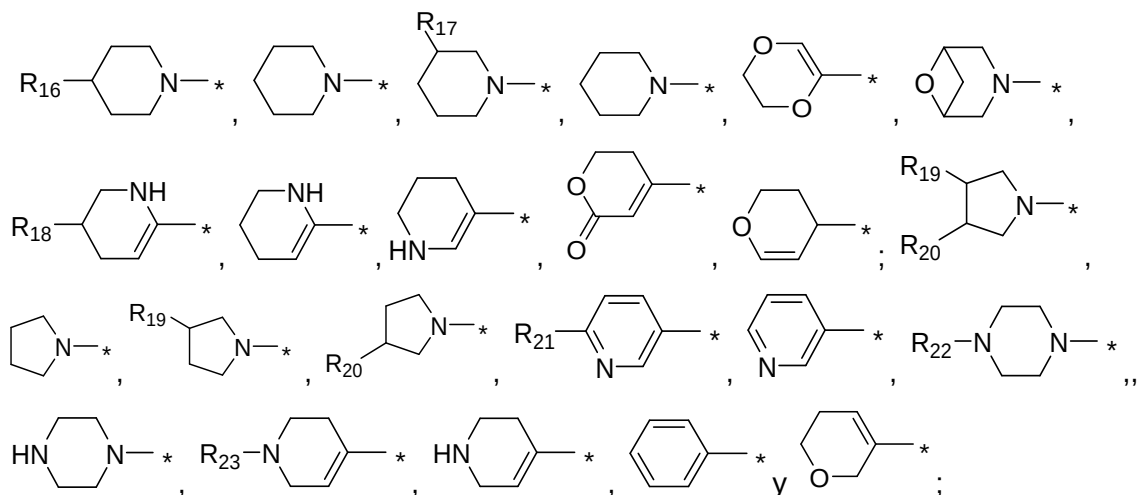


Forma de realización 52. Un compuesto de la fórmula 1g, o 1g', o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la forma de realización 50,



en donde R₁ se selecciona entre:





R_{15} es F;

R_{16} es $R_{25}(R_{24})N-$;

R_{17} es F;

R_{18} es F;

R_{19} es F;

R_{20} es F;

R_{21} es CH_3 ;

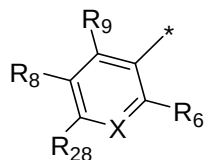
R_{22} es CF_3 , CHF_2CH_2- , $HOC(O)-CH_2-$, $H_3C-C(O)-$, $(H_3C)_3C-O-C(O)-$;

R_{23} es CF_3 , CHF_2CH_2- , $(H_3C)_3C-O-C(O)-$;

R_{24} es CH_3 ; y

R_{25} es CHF_2CH_2- ;

R_2 es el resto:



en donde

R_6 se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo;

R_8 se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo;

R_9 se selecciona entre H, $O-CH_3$, OH, CN, CH_3 y halo;

R_{28} se selecciona entre SF_5 , halo, alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo y $-C(O)H$;

X se selecciona entre $C-R_7$ y N; y

R_7 se selecciona entre H y halo;

R_3 es alquilo (C_1 – C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo y OH;

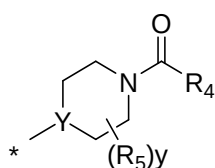
x es 0 o 1;

Y es CH o N, en particular N;

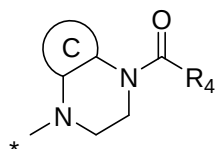
y es 0, 1 o 2;

R_5 se selecciona entre CH_3 ;

o en donde in el resto:



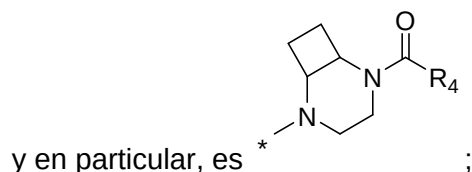
dos sustituyentes R_5 en los átomos de carbono adyacentes se unen para formar el anillo C:



—en donde el anillo C es un anillo cicloalquilo (C_3 – C_6) fusionado, en particular un anillo ciclobutilo fusionado, y dicho anillo cicloalquilo (C_3 – C_6) fusionado es insustituido o sustituido con 1 o 2 grupos R_{40} , en donde dicho R_{40} se selecciona entre:

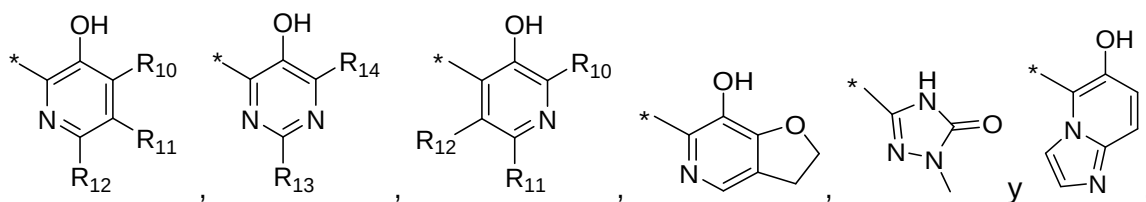
- alquilo (C_1 – C_2), en donde cada alquilo (C_1 – C_2) es independientemente insustituido o sustituido por OH o 1, 2 o 3 halo,
- halo, en particular F,
- o en donde dos sustituyentes R_{40} en el mismo átomo de carbono anular pueden unirse, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, para formar un anillo espiro cicloalquilo (C_3 – C_4) o un anillo espiro heterociclilo de 3 o 4 miembros, en donde dicho anillo espiro heterociclilo contiene átomos anulares de carbono anular y un heteroátomo anular seleccionado entre O, N y S;

- o en donde dos sustituyentes R_{40} en los átomos de carbono adyacentes se unen con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo ciclopropilo fusionado;

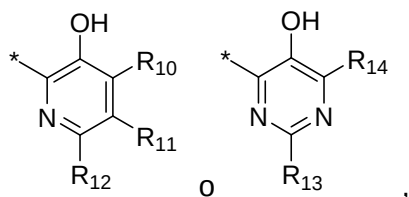
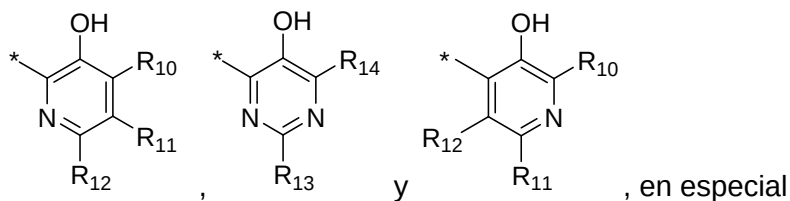


R_4 se selecciona entre:

CH_3 ,



en particular



en donde

R_{10} se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo, $-O$ -alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo;

R_{11} se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo;

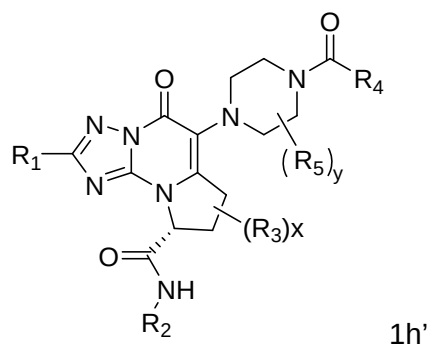
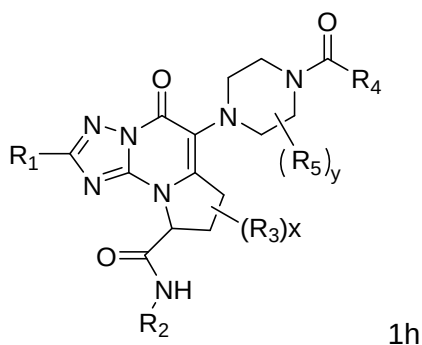
R_{12} se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo;

R_{13} se selecciona entre H, $-S-CH_3$, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo; y

R_{14} se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo, O–alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo, y ciclopropilo.

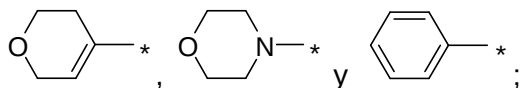
En particular, la fórmula 1g es la fórmula 1g* o la fórmula 1g**.

Forma de realización 53. Un compuesto de la fórmula 1h o 1h' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la forma de realización 51,

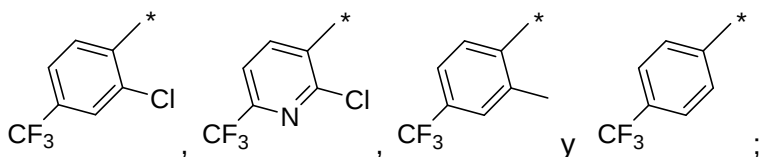


en donde:

R_1 se selecciona entre:



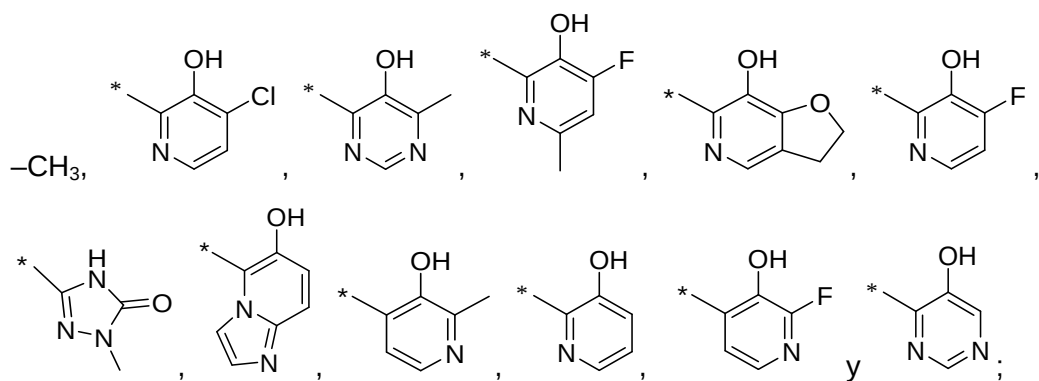
R_2 se selecciona entre:



R_3 es CH_3 ;

x es 0 o 1;

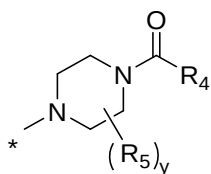
R_4 se selecciona entre:



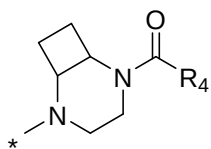
y es 0 o 1;

R_5 se selecciona entre CH_3 ;

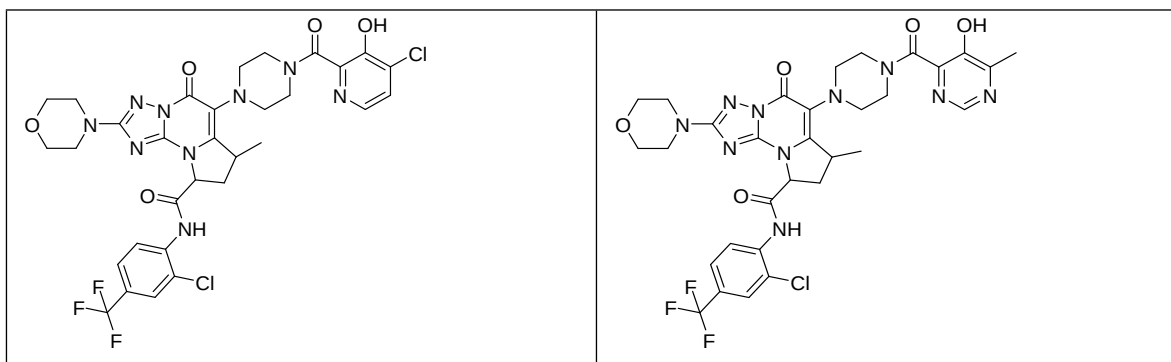
o en donde el resto:

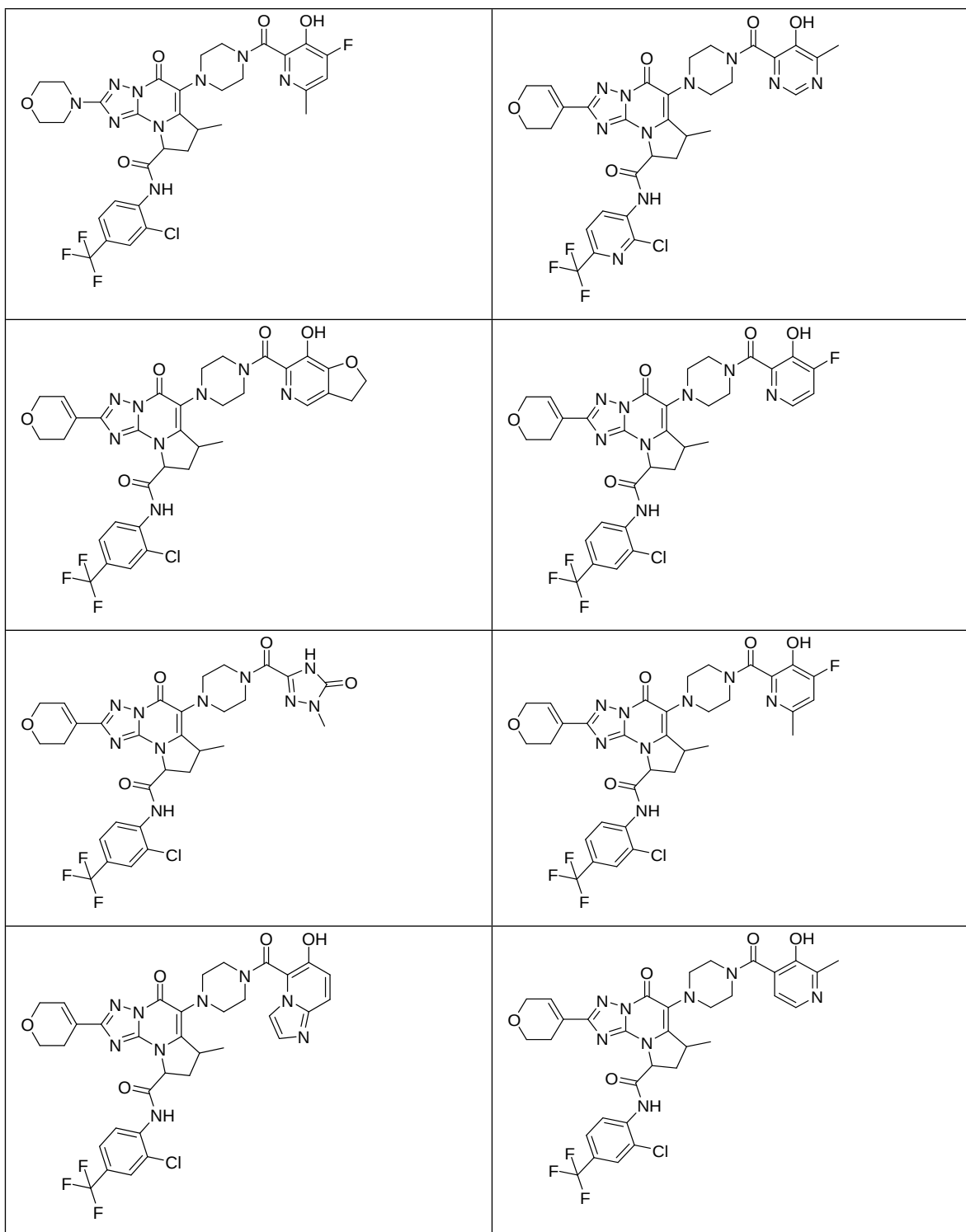


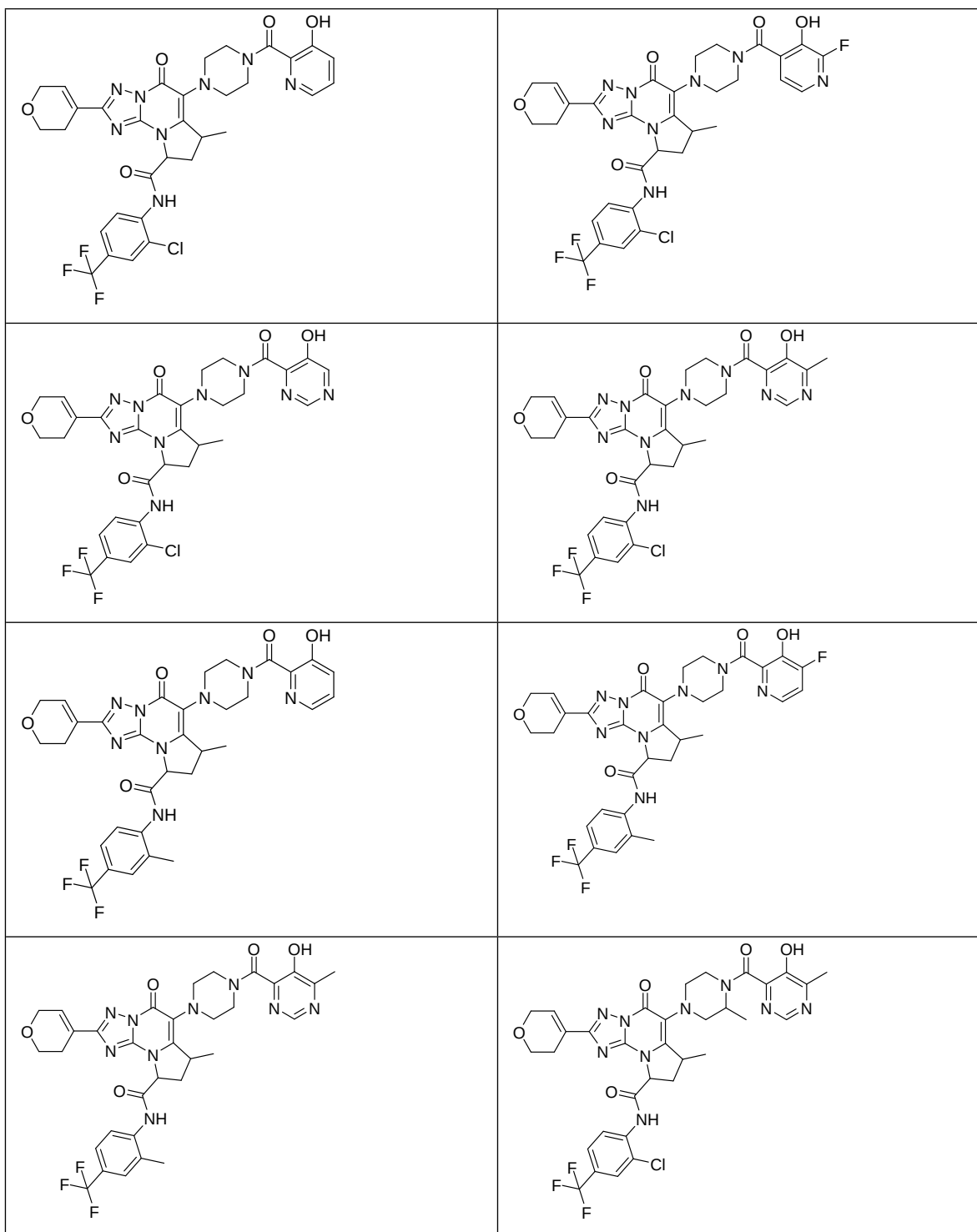
es

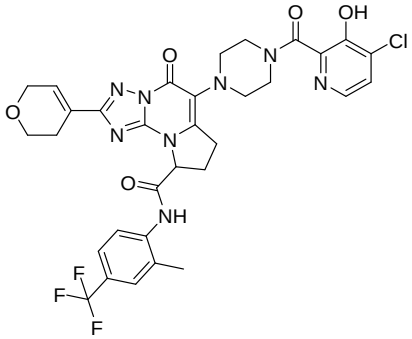
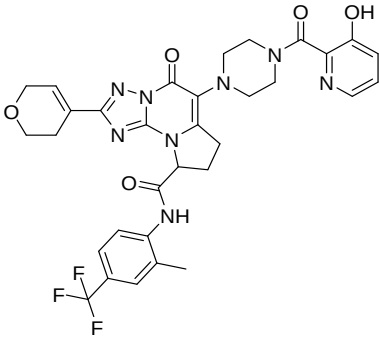
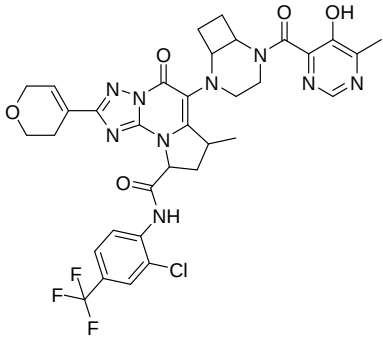
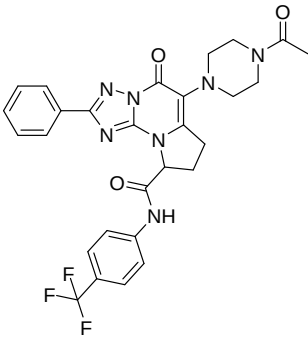
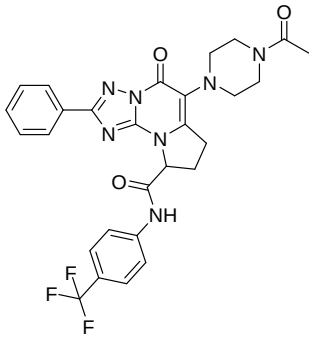
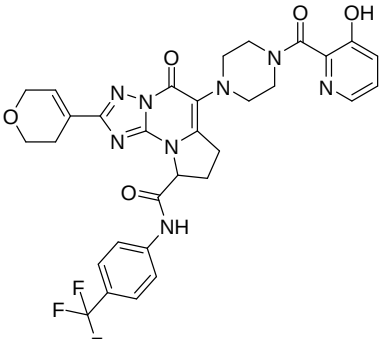
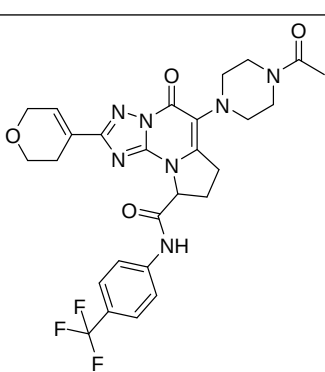


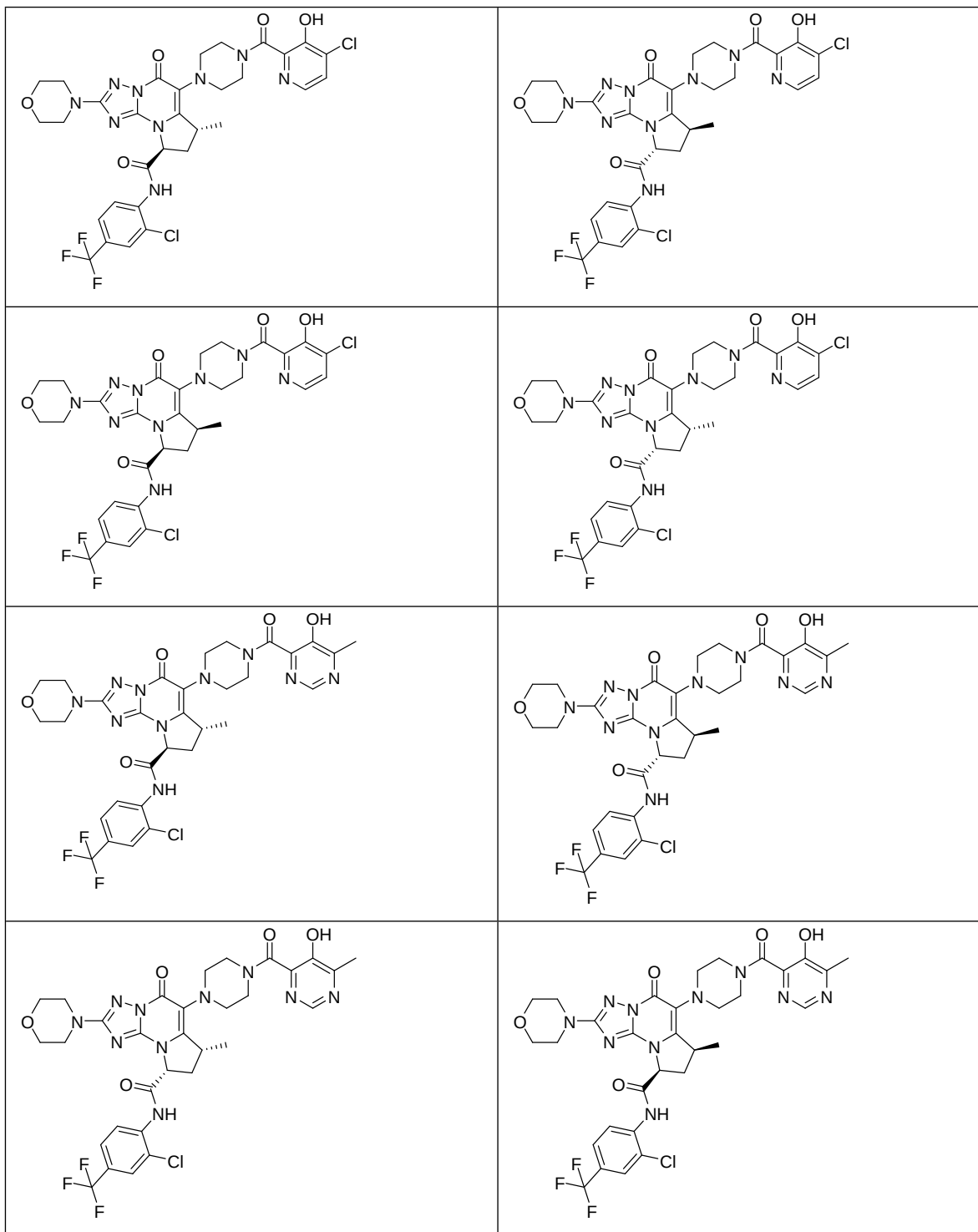
Forma de realización 54. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la Forma de realización 1, en donde el compuesto se selecciona entre:

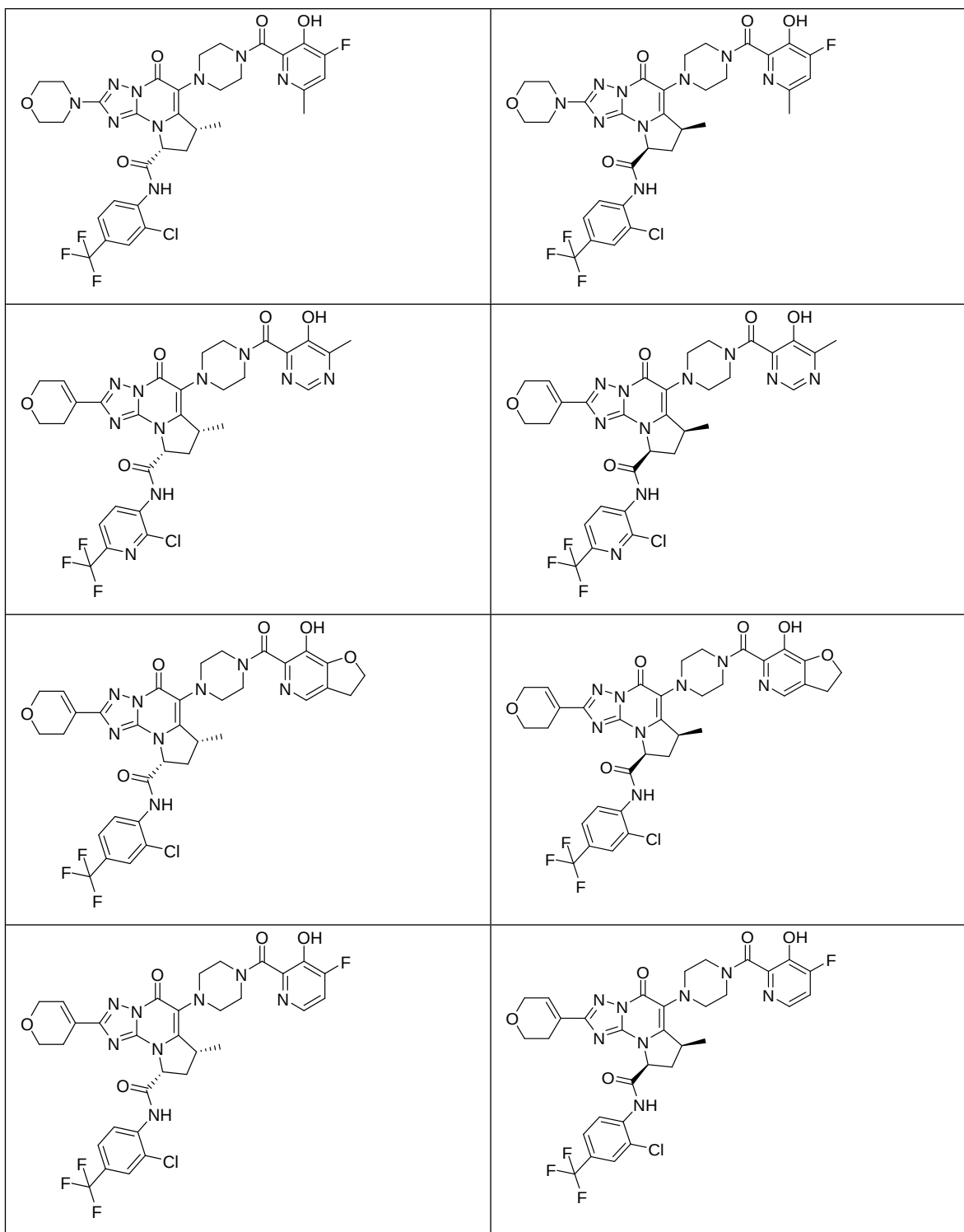


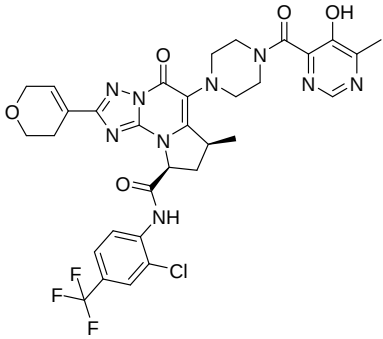
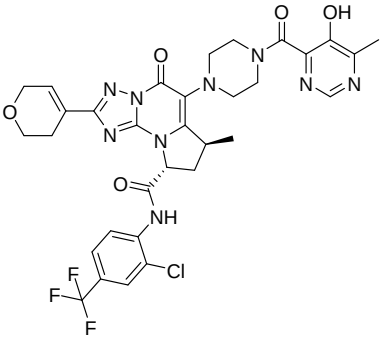
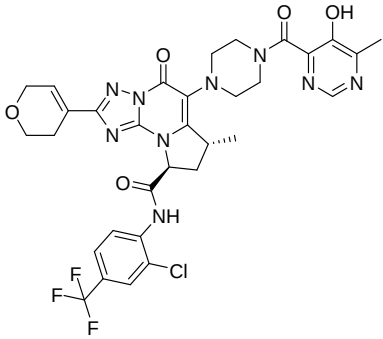
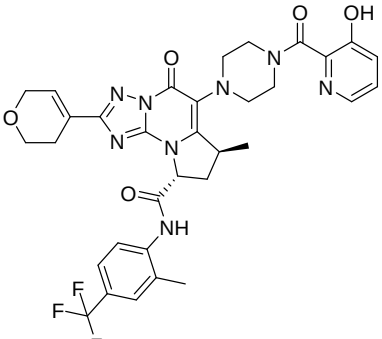
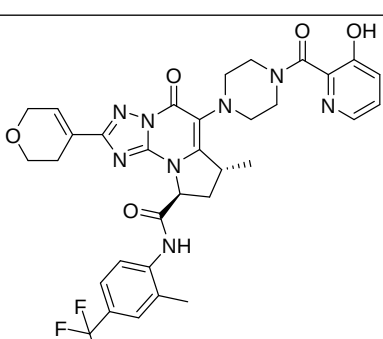
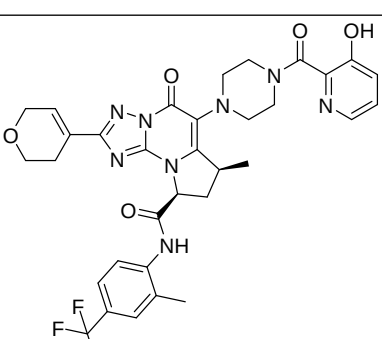
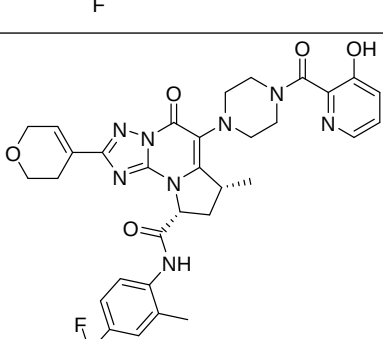
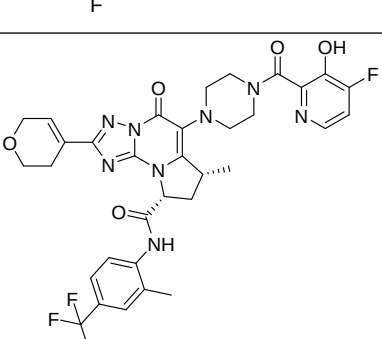


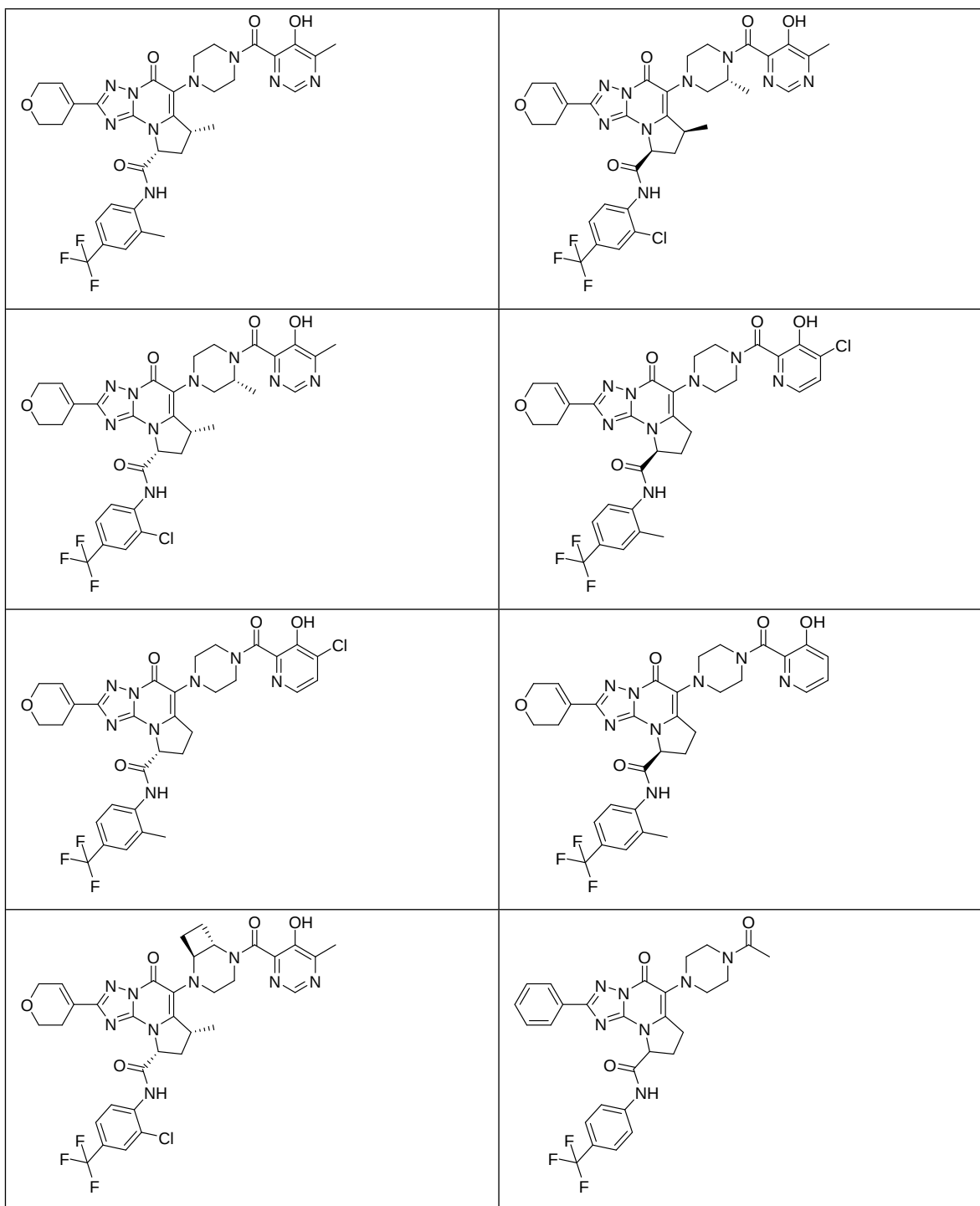


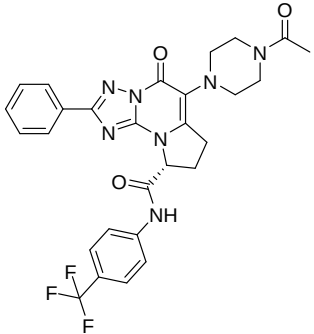
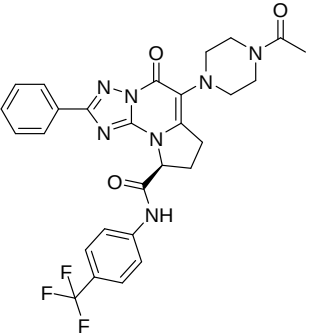
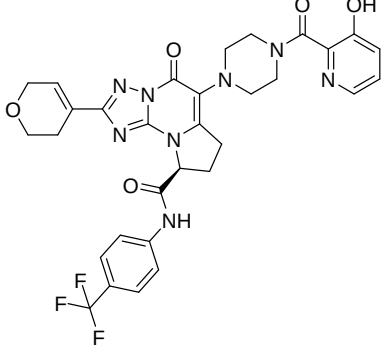
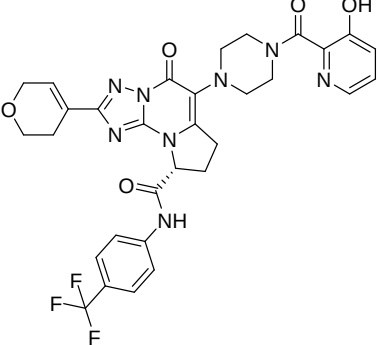
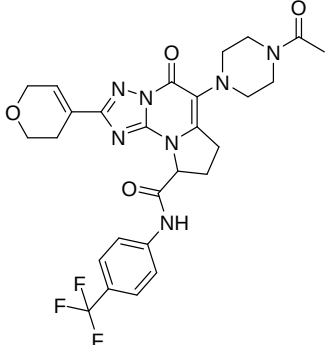
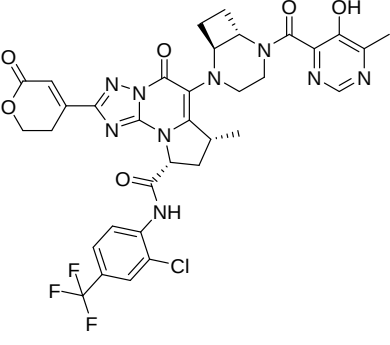
	
	
	
	



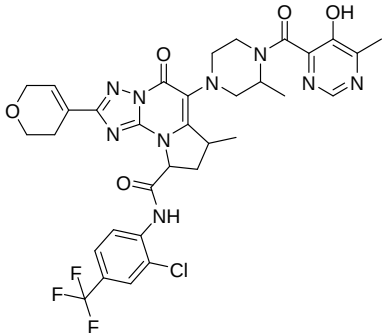
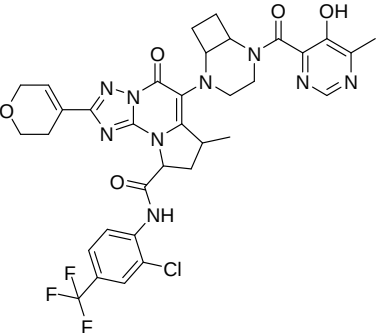


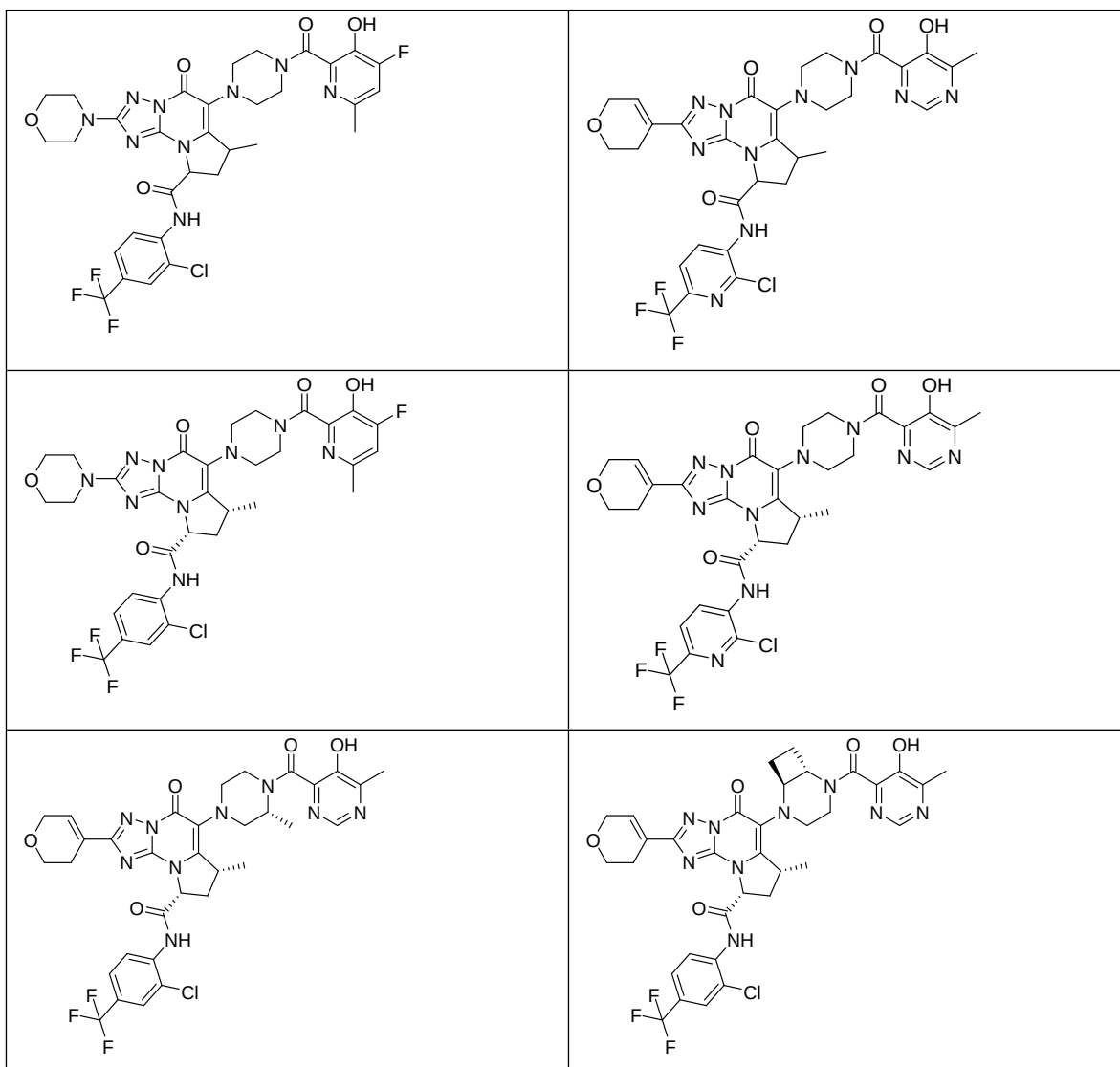
	
	
	
	



Forma de realización 55. Un compuesto de la fórmula (I), de acuerdo con la Forma de realización 1, en donde el compuesto es

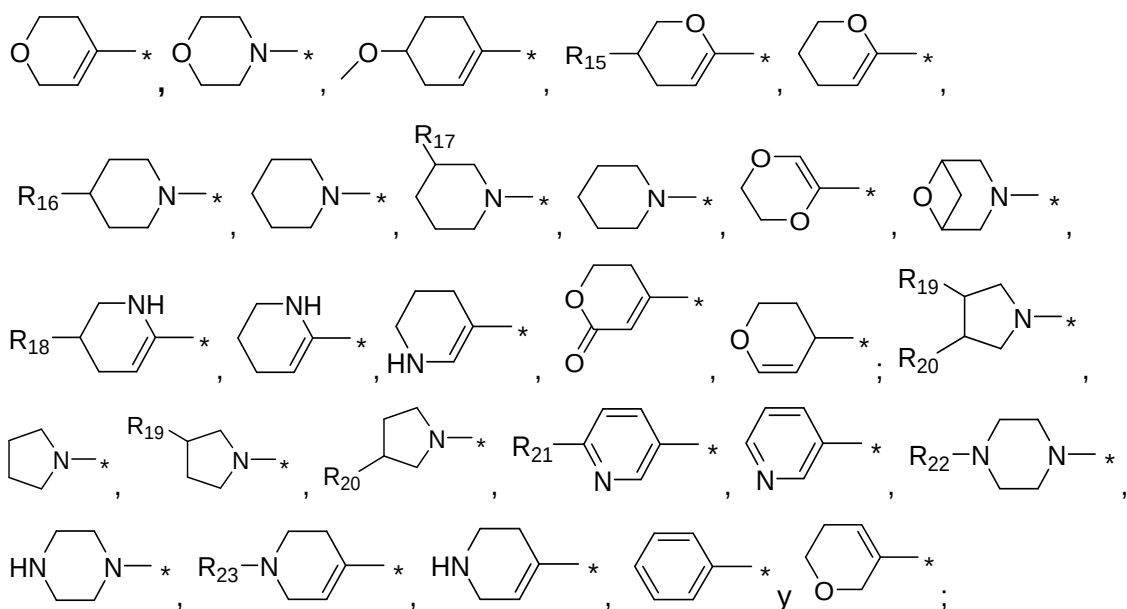
	
---	--



Forma de realización 56. Un compuesto de la fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 44, 50, 51, 52, 53, 54 o 55, en donde el compuesto es (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-((R)-4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Cc1nc(C(=O)N2CC[C@H](C2)c3nc4c(c3)c5ccccc5n4)nc(C(=O)N6CC[C@H](C6)c7ccccc7)c1O

en donde R_1 se selecciona entre:



R_{15} es F;

R_{16} es $R_{25}(R_{24})N-$;

R_{17} es F;

R_{18} es F;

R_{19} es F;

R_{20} es F;

R_{21} es CH_3 ;

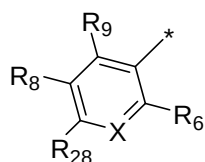
R_{22} es CF_3 , CHF_2CH_2- , $HOC(O)-CH_2-$, $H_3C-C(O)-$, $(H_3C)_3C-O-C(O)-$;

R_{23} es CF_3 , CHF_2CH_2- , $(H_3C)_3C-O-C(O)-$;

R_{24} es CH_3 ; y

R_{25} es CHF_2CH_2- ;

R_2 es el resto:



en donde

R_6 se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo;

R_8 se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo;

R_9 se selecciona entre H, $O-CH_3$, OH, CN, CH_3 y halo;

R_{28} se selecciona entre SF_5 , halo, alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo y $-C(O)H$;

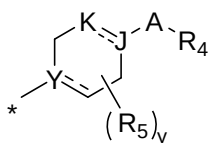
X se selecciona entre $C-R_7$ y N; y

R_7 se selecciona entre H y halo;

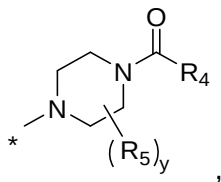
R_3 es alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo y OH;

x es 0 o 1;

el resto:



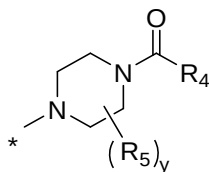
está descrito en la forma de realización 1, o es en particular



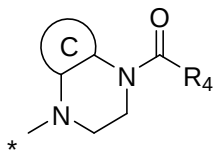
y es 0 o 1;

R_5 se selecciona entre CH_3 ;

o en donde in el resto:



dos sustituyentes R_5 en los átomos de carbono adyacentes se unen para formar el anillo C:

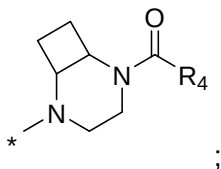


—en donde el anillo C es un anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado, en particular un anillo ciclobutilo fusionado, y dicho anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado es

insustituido o sustituido con 1 o 2 grupos R_{40} , en donde dicho R_{40} se selecciona entre:

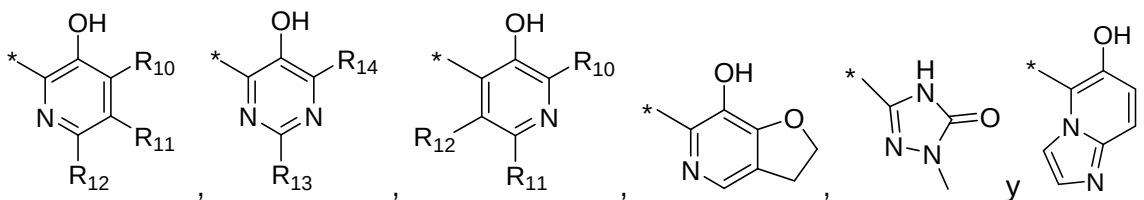
- alquilo (C_1-C_2), en donde cada alquilo (C_1-C_2) es independientemente insustituido o sustituido por OH o 1, 2 o 3 halo,
- halo, en particular F,
- o en donde dos sustituyentes R_{40} en el mismo átomo de carbono anular pueden unirse, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, para formar un anillo espiro cicloalquilo (C_3-C_4) o un anillo espiro heterociclilo de 3 o 4 miembros, en donde dicho anillo espiro heterociclilo contiene átomos anulares de carbono anular y un heteroátomo anular seleccionado entre O, N y S;
- o en donde dos sustituyentes R_{40} en los átomos de carbono adyacentes se unen con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo ciclopropilo fusionado;

y en particular, es

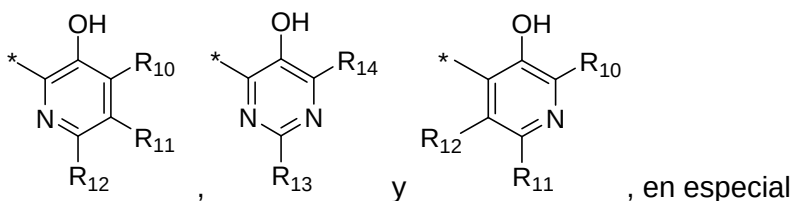


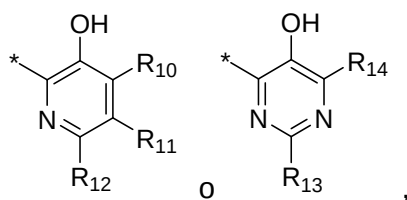
R_4 se selecciona entre:

CH_3 ,



en particular





en donde

R_{10} se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo, $-O$ -alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo;

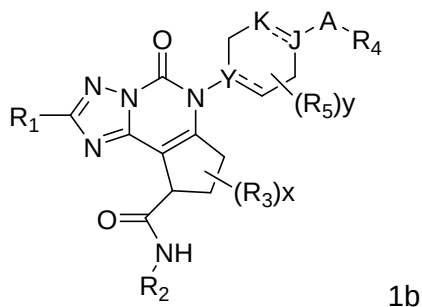
R_{11} se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo;

R_{12} se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo;

R_{13} se selecciona entre H, $-S-CH_3$, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo; y

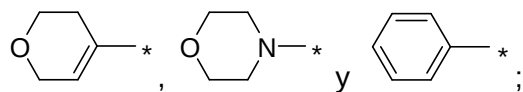
R_{14} se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo, O -alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo, y ciclopropilo.

Forma de realización 59. Un compuesto de la fórmula (1b) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 43 o 45 o 58,

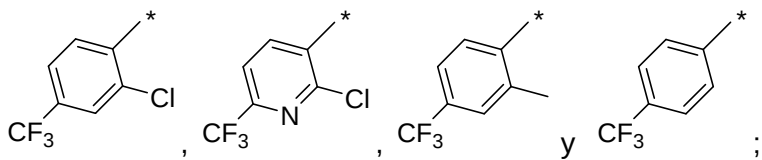


en donde:

R_1 se selecciona entre:



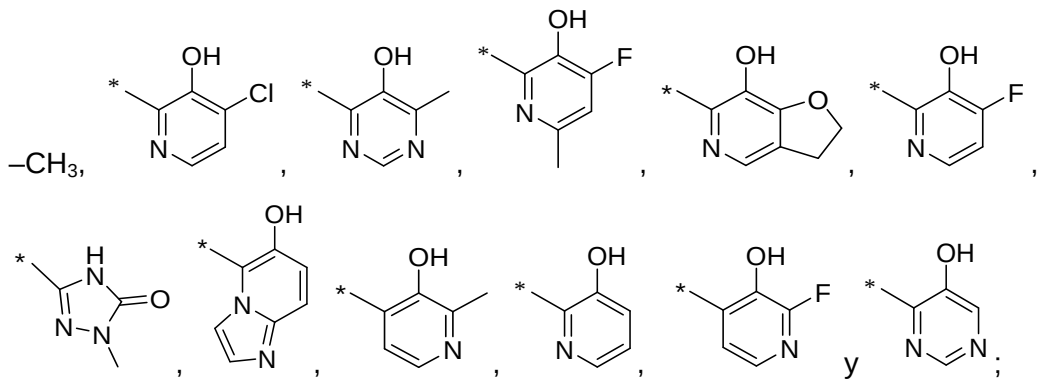
R_2 se selecciona entre:



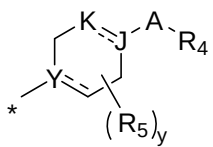
R_3 es CH_3 ;

x es 0 o 1;

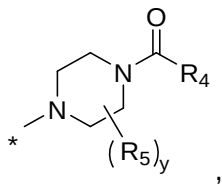
R₄ se selecciona entre:



el resto:



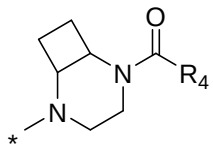
es:



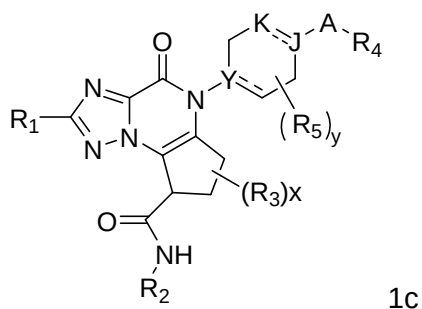
y es 0 o 1;

R₅ se selecciona entre CH₃;

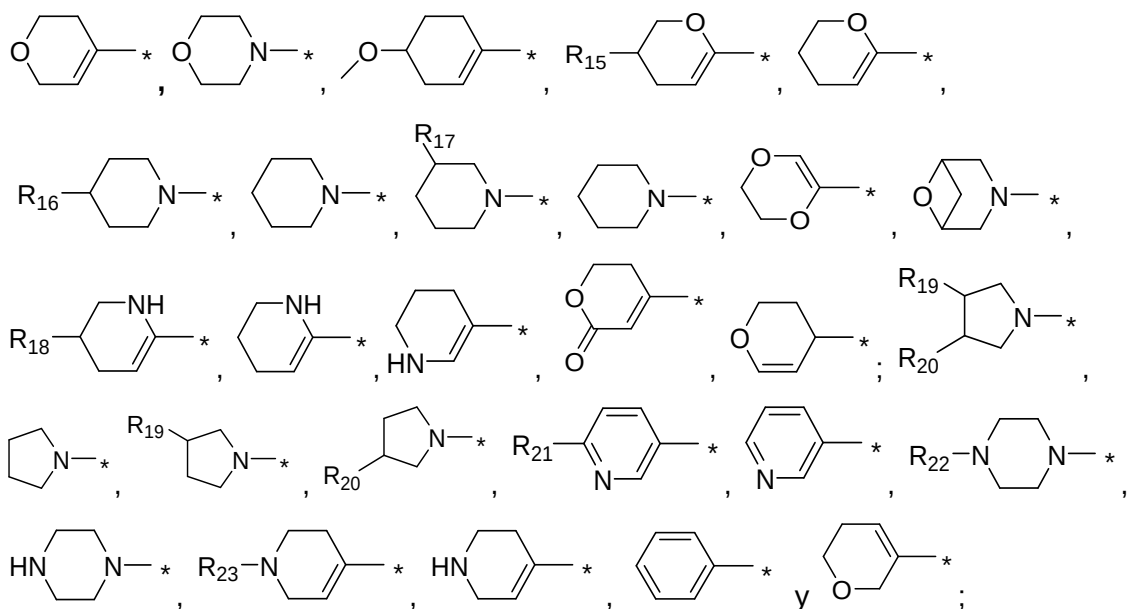
o en donde el resto es



Forma de realización 60. Un compuesto de la fórmula (1c) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 43 o 46,



en donde R_1 se selecciona entre:

 R_{15} es F ;
$$R_{16} \text{ es } R_{25}(R_{24})N-;$$
 R_{17} es F ; R_{18} es F ; R_{19} es F ; R_{20} es F ;
$$R_{21} \text{ es } CH_3;$$

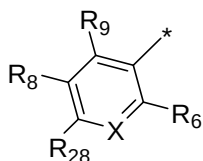
R₂₂ es CF₃, CHF₂CH₂, HOC(O)-CH₂-, H₃C-C(O)-, (H₃C)₃C-O-C(O)-;

R₂₃ es CF₃, CHF₂CH₂-, (H₃C)₃C-O-C(O)-;

R_{24} es CH_3 ; y

R_{25} es CHF_2CH_2- ;

R_2 es el resto:



en donde

R_6 se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo;

R_8 se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo;

R_9 se selecciona entre H, $\text{O}-\text{CH}_3$, OH, CN, CH_3 y halo;

R_{28} se selecciona entre SF_5 , halo, alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo y $-\text{C}(\text{O})\text{H}$;

X se selecciona entre $\text{C}-\text{R}_7$ y N; y

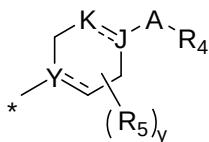
R_7 se selecciona entre H y halo;

R_3 es alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes

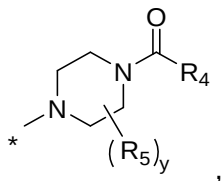
independientemente seleccionados entre halo y OH;

x es 0 o 1;

el resto:



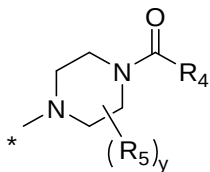
está descrito en la forma de realización 1, o es en particular



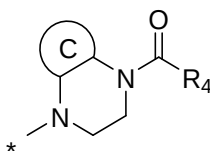
y es 0 o 1;

R_5 se selecciona entre CH_3 ;

o en donde in el resto:



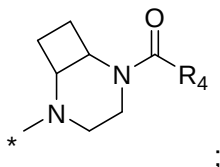
dos sustituyentes R_5 en los átomos de carbono adyacentes se unen para formar el anillo C:



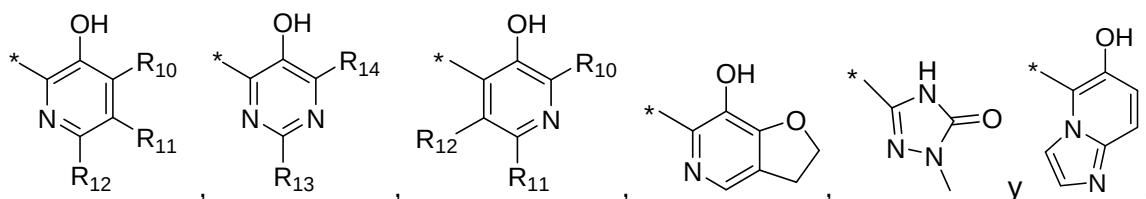
—en donde el anillo C es un anillo cicloalquilo (C_3 – C_6) fusionado, en particular un anillo ciclobutilo fusionado, y dicho anillo cicloalquilo (C_3 – C_6) fusionado es insustituido o sustituido con 1 o 2 grupos R_{40} , en donde dicho R_{40} se selecciona entre:

- alquilo (C_1 – C_2), en donde cada alquilo (C_1 – C_2) es independientemente insustituido o sustituido por OH o 1, 2 o 3 halo,
- halo, en particular F,
- o en donde dos sustituyentes R_{40} en el mismo átomo de carbono anular pueden unirse, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, para formar un anillo espiro cicloalquilo (C_3 – C_4) o un anillo espiro heterociclilo de 3 o 4 miembros, en donde dicho anillo espiro heterociclilo contiene átomos anulares de carbono anular y un heteroátomo anular seleccionado entre O, N y S;
- o en donde dos sustituyentes R_{40} en los átomos de carbono adyacentes se unen con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo ciclopropilo fusionado;

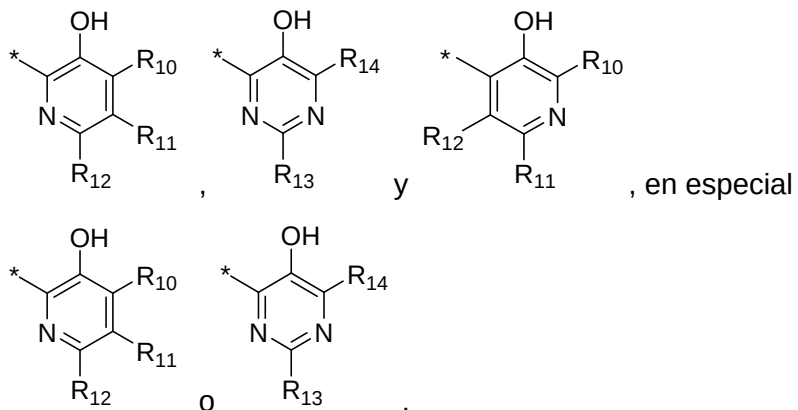
y en particular, es



R_4 se selecciona entre:

CH₃,

en particular



en donde

R₁₀ se selecciona entre H, halo, alquilo (C₁–C₂) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo, –O–alquilo (C₁–C₂) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo;

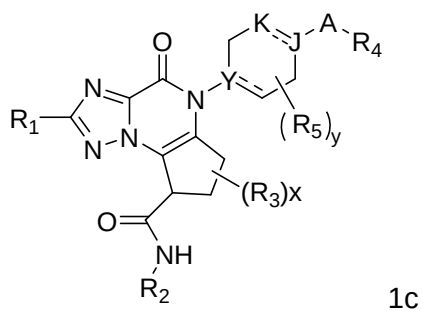
R₁₁ se selecciona entre H, halo, alquilo (C₁–C₂) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo;

R₁₂ se selecciona entre H, halo, alquilo (C₁–C₂) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo;

R₁₃ se selecciona entre H, –S–CH₃, halo, alquilo (C₁–C₂) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo; y

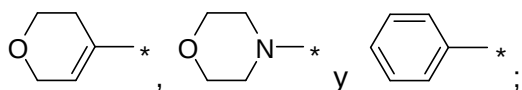
R₁₄ se selecciona entre H, halo, alquilo (C₁–C₂) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo, O–alquilo (C₁–C₂) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo, y ciclopropilo.

Forma de realización 61. Un compuesto de la fórmula (1c) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 43 o 46 o 60,

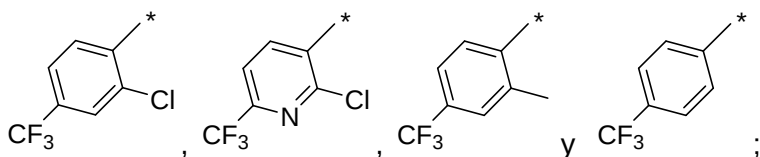


en donde:

R₁ se selecciona entre:



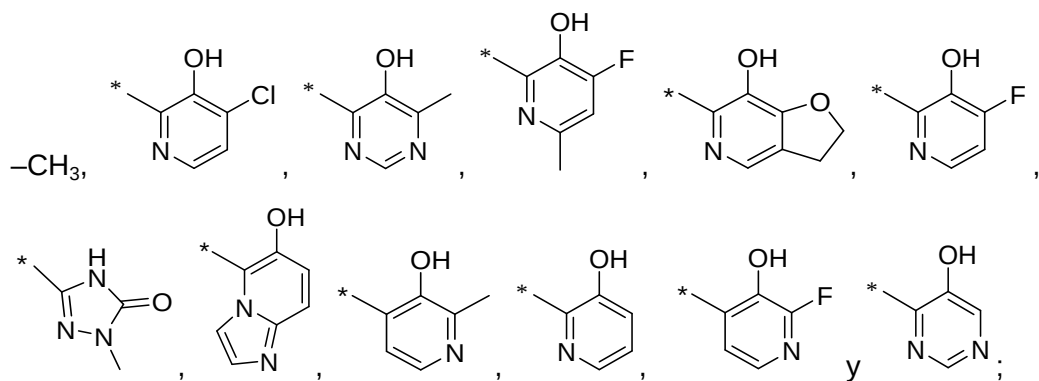
R₂ se selecciona entre:



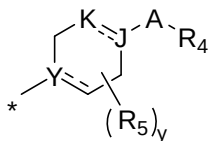
R₃ es CH₃;

x es 0 o 1;

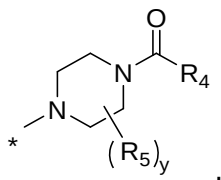
R₄ se selecciona entre:



el resto:



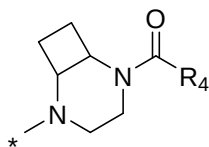
es:



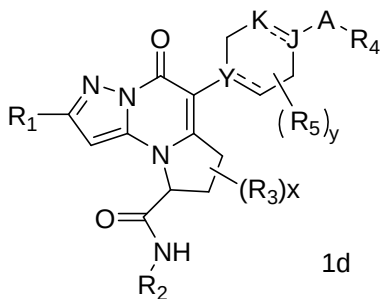
y es 0 o 1;

R₅ se selecciona entre CH₃;

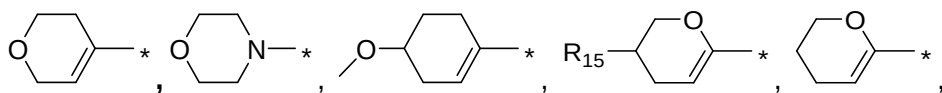
o en donde el resto es

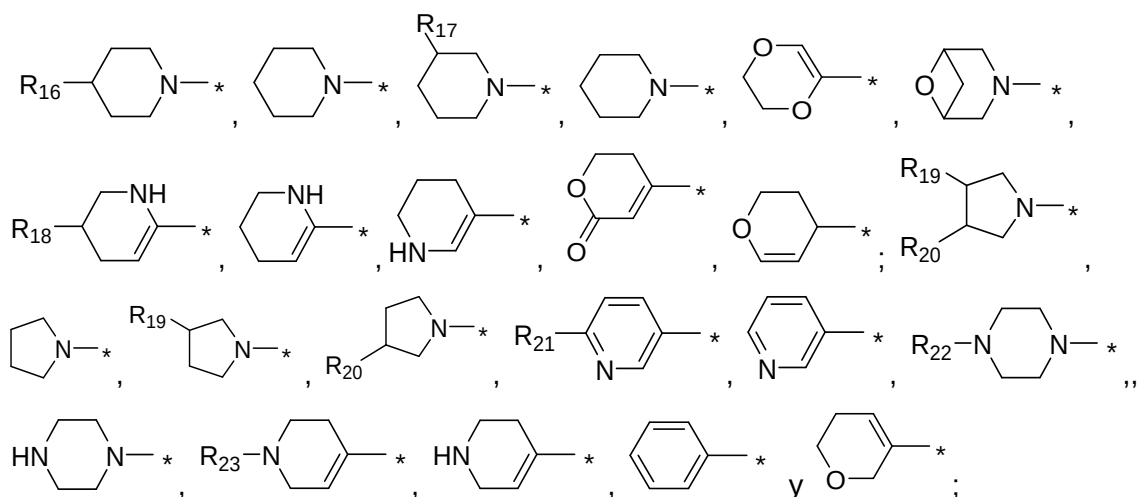


Forma de realización 62. Un compuesto de la fórmula (1d) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 43 o 47,



en donde R₁ se selecciona entre:





R_{15} es F;

R_{16} es $R_{25}(R_{24})N-$;

R_{17} es F;

R_{18} es F;

R_{19} es F;

R_{20} es F;

R_{21} es CH_3 ;

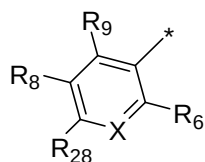
R_{22} es CF_3 , CHF_2CH_2- , $HOC(O)-CH_2-$, $H_3C-C(O)-$, $(H_3C)_3C-O-C(O)-$;

R_{23} es CF_3 , CHF_2CH_2- , $(H_3C)_3C-O-C(O)-$;

R_{24} es CH_3 ; y

R_{25} es CHF_2CH_2- ;

R_2 es el resto:



en donde

R_6 se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo;

R_8 se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo;

R_9 se selecciona entre H, $O-CH_3$, OH, CN, CH_3 y halo;

R_{28} se selecciona entre SF_5 , halo, alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo y $-C(O)H$;

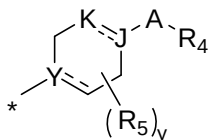
X se selecciona entre $C-R_7$ y N; y

R_7 se selecciona entre H y halo;

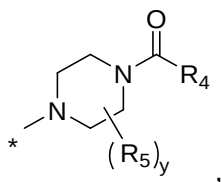
R_3 es alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo y OH;

x es 0 o 1;

el resto:



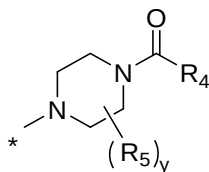
está descrito en la forma de realización 1, o es en particular



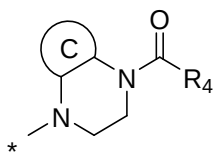
y es 0 o 1;

R_5 se selecciona entre CH_3 ;

o en donde in el resto:



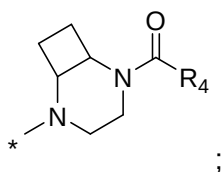
dos sustituyentes R_5 en los átomos de carbono adyacentes se unen para formar el anillo C:



—en donde el anillo C es un anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado, en particular un anillo ciclobutilo fusionado, y dicho anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado es insustituido o sustituido con 1 o 2 grupos R_{40} , en donde dicho R_{40} se selecciona entre:

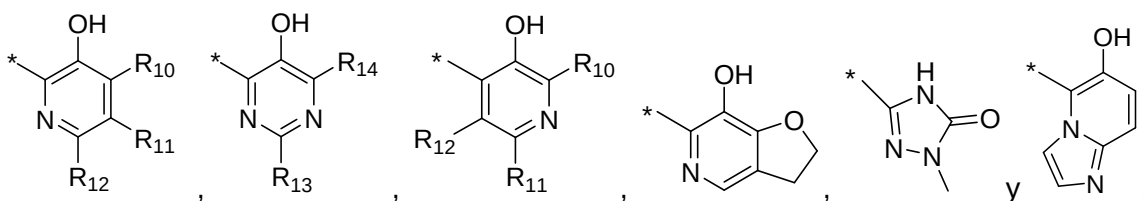
- alquilo (C_1-C_2), en donde cada alquilo (C_1-C_2) es independientemente insustituído o sustituido por OH o 1, 2 o 3 halo,
- halo, en particular F,
- o en donde dos sustituyentes R_{40} en el mismo átomo de carbono anular pueden unirse, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, para formar un anillo espiro cicloalquilo (C_3-C_4) o un anillo espiro heterociclilo de 3 o 4 miembros, en donde dicho anillo espiro heterociclilo contiene átomos anulares de carbono anular y un heteroátomo anular seleccionado entre O, N y S;
- o en donde dos sustituyentes R_{40} en los átomos de carbono adyacentes se unen con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo ciclopropilo fusionado;

y en particular, es

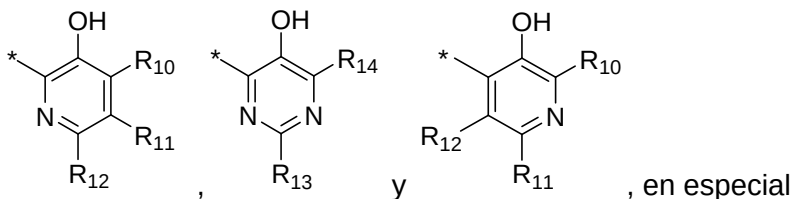


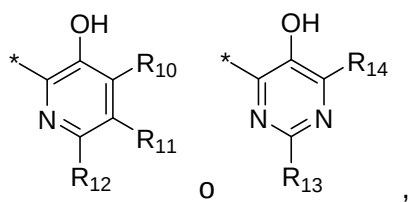
R_4 se selecciona entre:

CH_3 ,



en particular





en donde

R_{10} se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo, $-O$ -alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo;

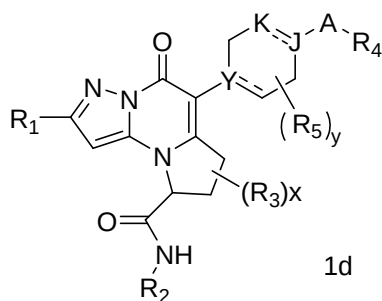
R_{11} se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo;

R_{12} se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo;

R_{13} se selecciona entre H, $-S-CH_3$, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo; y

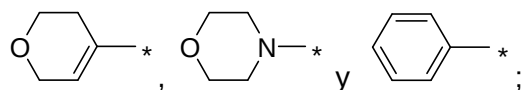
R_{14} se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo, O -alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo, y ciclopropilo.

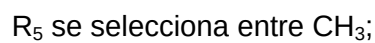
Forma de realización 63. Un compuesto de la fórmula (1d) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 43 o 47 o 62,



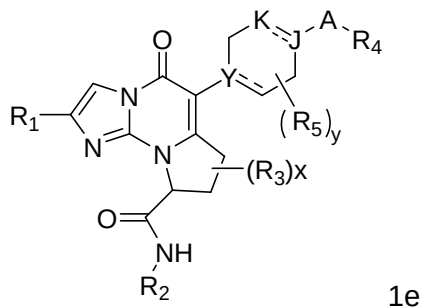
en donde:

R_1 se selecciona entre:

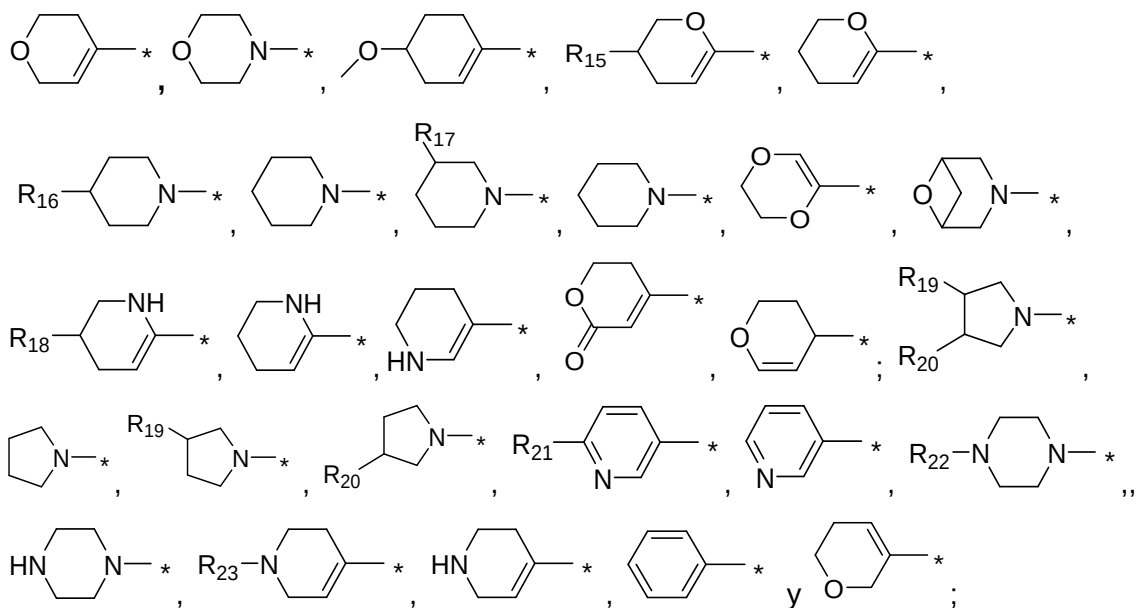




Forma de realización 64. Un compuesto de la fórmula (1e) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 43 o 48,



en donde R_1 se selecciona entre:

 R_{15} es F ;
$$R_{16} \text{ es } R_{25}(R_{24})N-;$$
 R_{17} es F ; R_{18} es F ; R_{19} es F ; R_{20} es F ;
$$R_{21} \text{ es } CH_3;$$

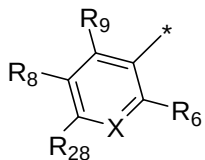
R₂₂ es CF₃, CHF₂CH₂, HOC(O)-CH₂-, H₃C-C(O)-, (H₃C)₃C-O-C(O)-;

R₂₃ es CF₃, CHF₂CH₂-, (H₃C)₃C-O-C(O)-;

R_{24} es CH_3 ; y

R_{25} es CHF_2CH_2- ;

R_2 es el resto:



en donde

R_6 se selecciona entre H, halo, alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_4$) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo;

R_8 se selecciona entre H, halo, alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_4$) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo;

R_9 se selecciona entre H, O--CH_3 , OH, CN, CH_3 y halo;

R_{28} se selecciona entre SF_5 , halo, alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_4$) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo y --C(O)H ;

X se selecciona entre C--R_7 y N; y

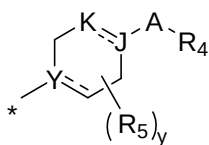
R_7 se selecciona entre H y halo;

R_3 es alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_4$) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes

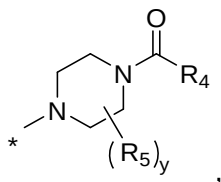
independientemente seleccionados entre halo y OH;

x es 0 o 1;

el resto:



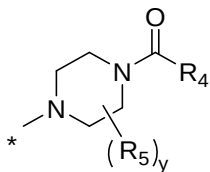
está descrito en la forma de realización 1, o es en particular



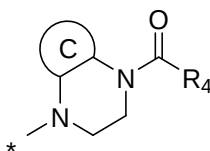
y es 0 o 1;

R_5 se selecciona entre CH_3 ;

o en donde in el resto:



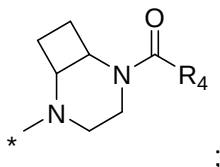
dos sustituyentes R_5 en los átomos de carbono adyacentes se unen para formar el anillo C:



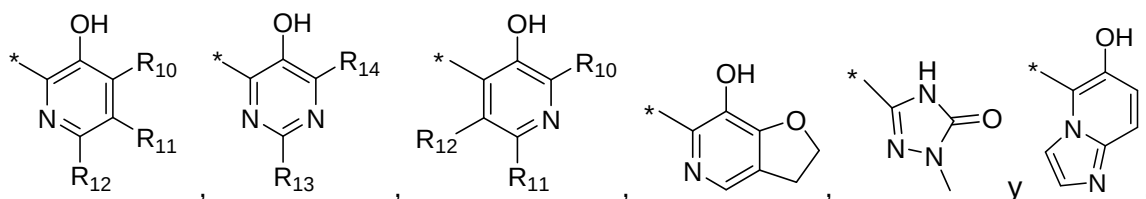
—en donde el anillo C es un anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado, en particular un anillo ciclobutilo fusionado, y dicho anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado es insustituido o sustituido con 1 o 2 grupos R_{40} , en donde dicho R_{40} se selecciona entre:

- alquilo (C_1-C_2), en donde cada alquilo (C_1-C_2) es independientemente insustituido o sustituido por OH o 1, 2 o 3 halo,
- halo, en particular F,
- o en donde dos sustituyentes R_{40} en el mismo átomo de carbono anular pueden unirse, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, para formar un anillo espiro cicloalquilo (C_3-C_4) o un anillo espiro heterociclilo de 3 o 4 miembros, en donde dicho anillo espiro heterociclilo contiene átomos anulares de carbono anular y un heteroátomo anular seleccionado entre O, N y S;
- o en donde dos sustituyentes R_{40} en los átomos de carbono adyacentes se unen con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo ciclopropilo fusionado;

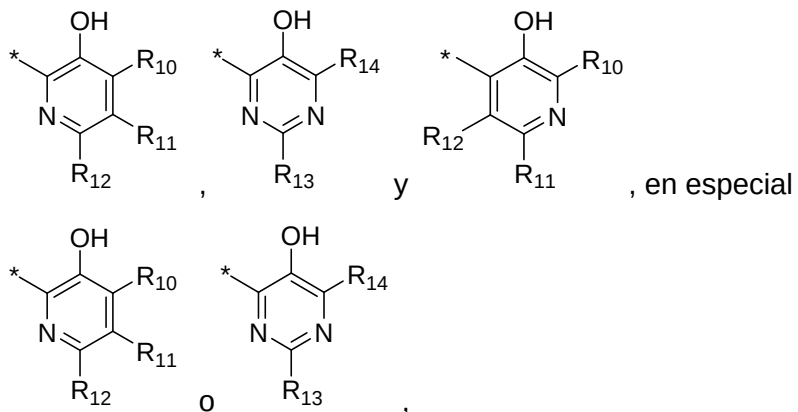
y en particular, es



R_4 se selecciona entre:

$\text{CH}_3,$ 

en particular



en donde

R₁₀ se selecciona entre H, halo, alquilo (C₁–C₂) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo, –O–alquilo (C₁–C₂) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo;

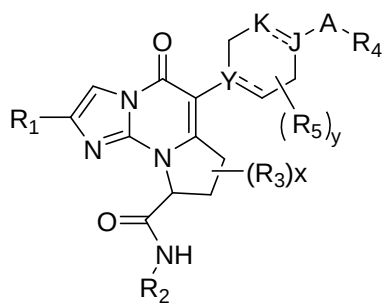
R₁₁ se selecciona entre H, halo, alquilo (C₁–C₂) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo;

R₁₂ se selecciona entre H, halo, alquilo (C₁–C₂) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo;

R₁₃ se selecciona entre H, -S-CH₃, halo, alquilo (C₁-C₂) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo; y

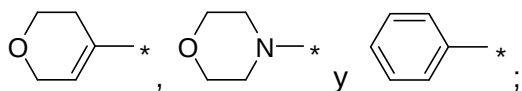
R₁₄ se selecciona entre H, halo, alquilo (C₁–C₂) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo, O–alquilo (C₁–C₂) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo, y ciclopropilo.

Forma de realización 65. Un compuesto de la fórmula (1e) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 43 o 48 o 64,

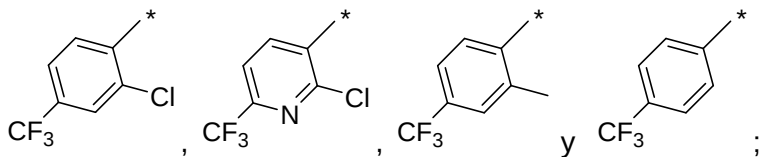


en donde:

R₁ se selecciona entre:



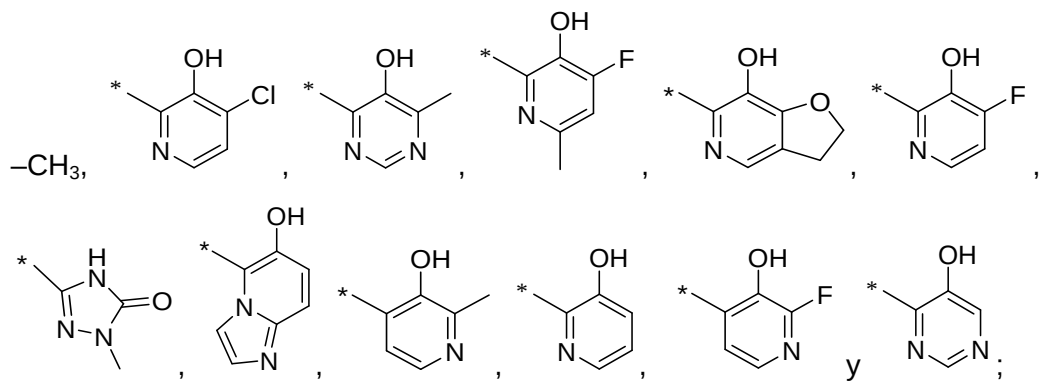
R₂ se selecciona entre:



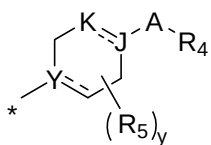
R₃ es CH₃;

x es 0 o 1;

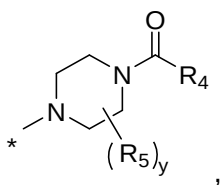
R₄ se selecciona entre:



el resto:



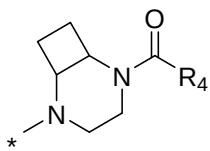
es:



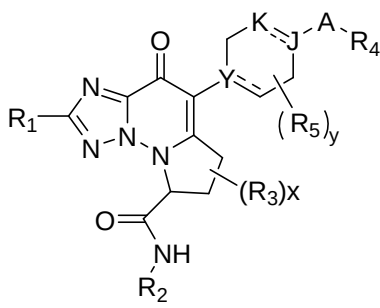
y es 0 o 1;

R_5 se selecciona entre CH_3 ;

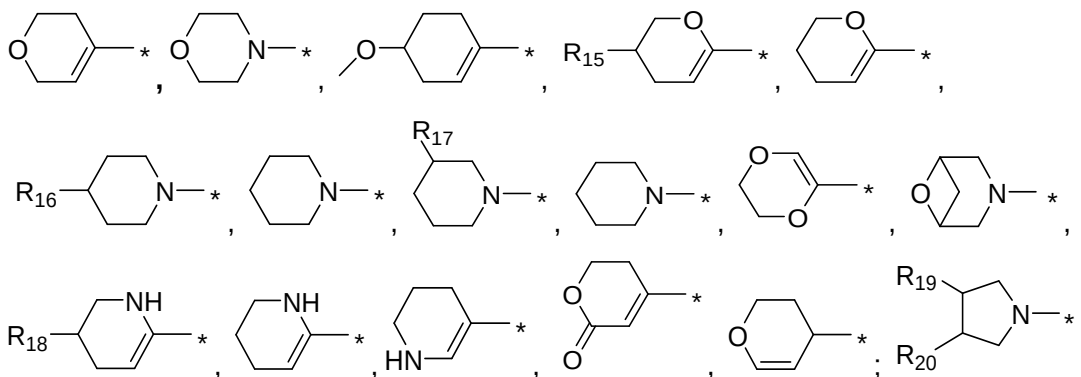
o en donde el resto es

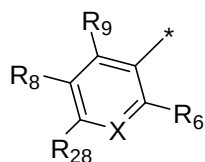


Forma de realización 66. Un compuesto de la fórmula (1f) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 43 o 49,



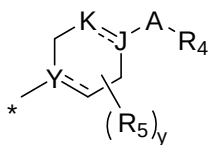
en donde R_1 se selecciona entre:



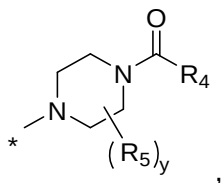


x es 0 o 1;

el resto:



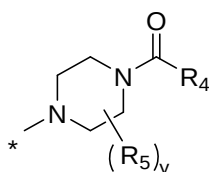
está descrito en la forma de realización 1, o es en particular



y es 0 o 1;

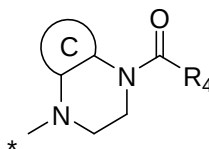
R₅ se selecciona entre CH₃;

o en donde in el resto:



dos sustituyentes R₅ en los átomos de carbono adyacentes se unen para formar el anillo

C:



—en donde el anillo C es un anillo cicloalquilo (C₃–C₆) fusionado, en particular un anillo ciclobutilo fusionado, y dicho anillo cicloalquilo (C₃–C₆) fusionado es insustituido o sustituido con 1 o 2 grupos R₄₀, en donde dicho R₄₀ se selecciona entre:

- alquilo (C₁–C₂), en donde cada alquilo (C₁–C₂) es independientemente insustituido o sustituido por OH o 1, 2 o 3 halo,
- halo, en particular F,
- o en donde dos sustituyentes R₄₀ en el mismo átomo de carbono anular pueden unirse, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, para formar un anillo espiro

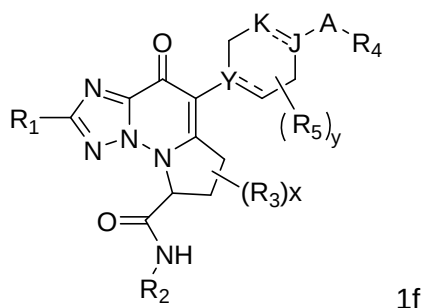
R_{11} se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo;

R_{12} se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo;

R_{13} se selecciona entre H, $-S-CH_3$, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo; y

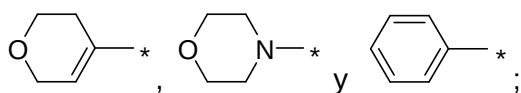
R_{14} se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo, O–alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo, y ciclopropilo.

Forma de realización 67. Un compuesto de la fórmula (1f) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 43 o 49 o 66,

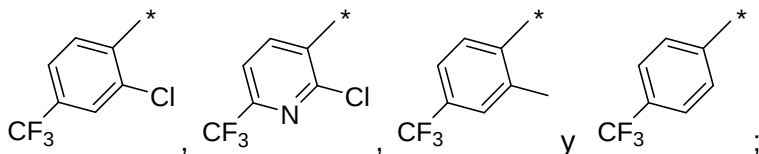


en donde:

R_1 se selecciona entre:



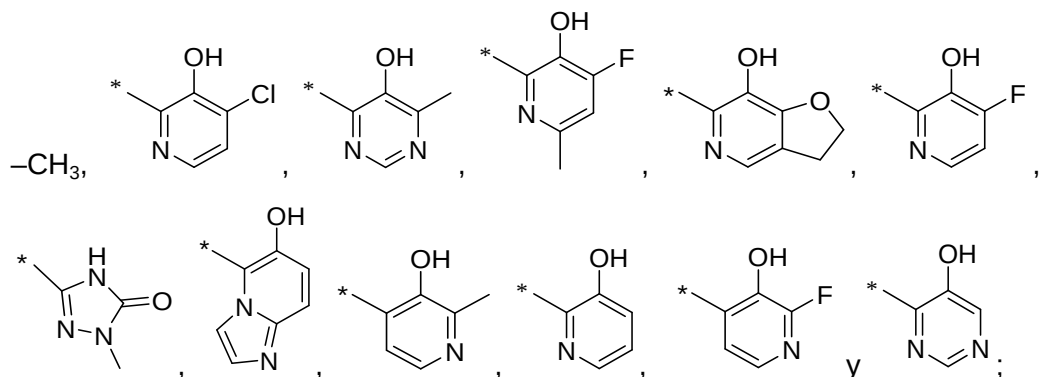
R_2 se selecciona entre:



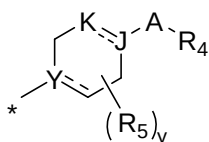
R_3 es CH_3 ;

x es 0 o 1;

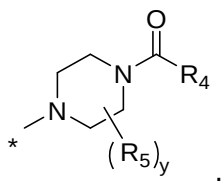
R₄ se selecciona entre:



el resto:



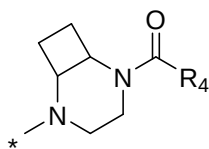
es:



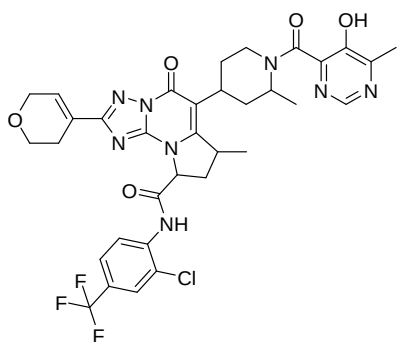
y es 0 o 1;

R₅ se selecciona entre CH₃;

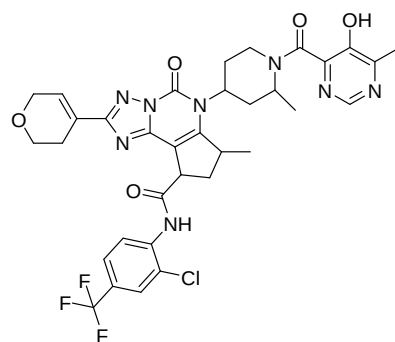
o en donde el resto es



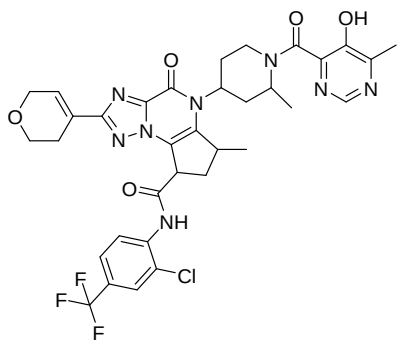
Forma de realización 68. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 67, en donde el compuesto se selecciona entre:



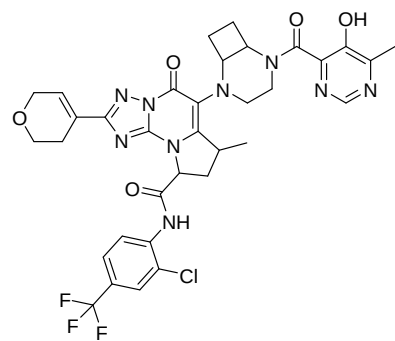
,



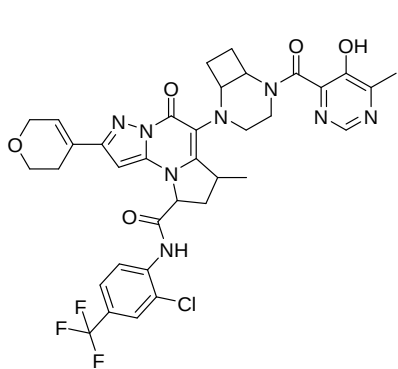
,



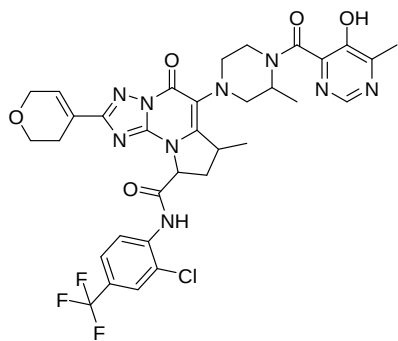
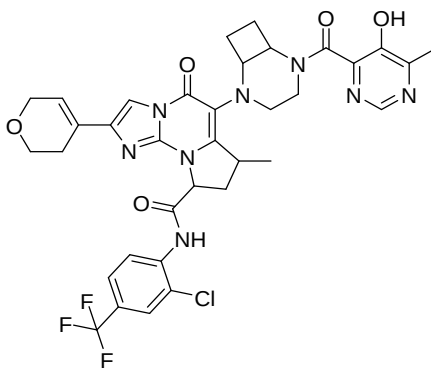
,



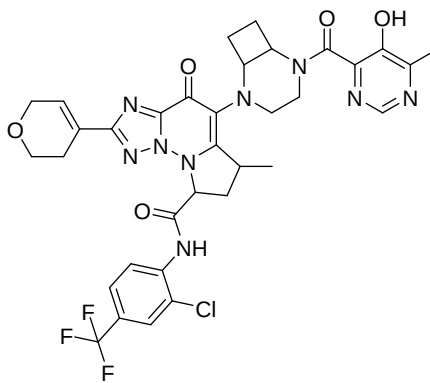
,



,



y



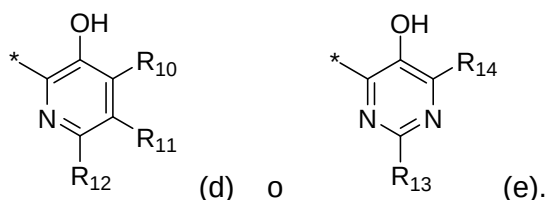
.

Forma de realización 69. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1–68, en donde el compuesto contiene un resto R_4 en forma no zwitteriónica.

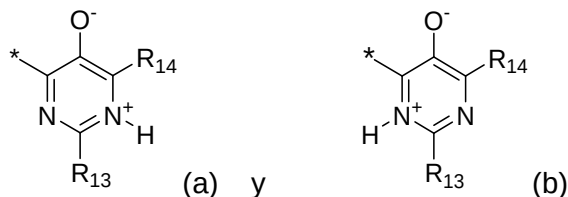
Forma de realización 70. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1–68, en donde el compuesto contiene un resto R_4 en forma zwitteriónica.

Forma de realización 71. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1–68, en donde el compuesto contiene un resto R_4 que es una mezcla de formas zwitteriónicas y no zwitteriónicas.

Forma de realización 72. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–68, en donde el resto R_4 se indica a continuación, y dicho resto R_4 está presente en forma no zwitteriónica (d) o (e):



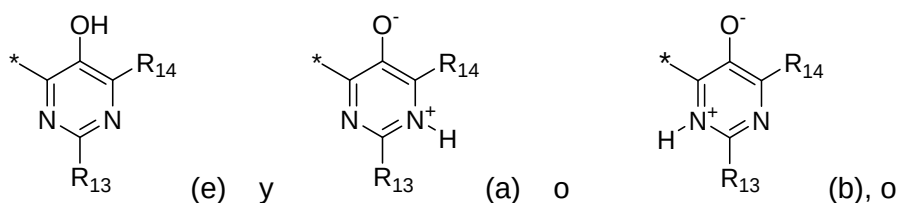
Forma de realización 73. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–68, en donde el resto R_4 se indica a continuación, y dicho resto R_4 está presente en una forma zwitteriónica seleccionada entre:



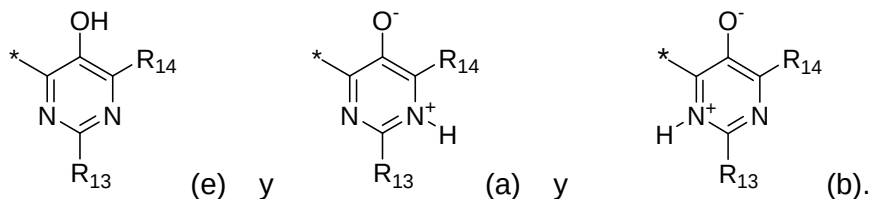
Forma de realización 74. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–68, en donde el resto R_4 está presente como una mezcla de formas zwitteriónicas (a) y (b) de acuerdo con la forma de realización 72.

Forma de realización 75. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–74, en donde el resto R_4 está presente como una mezcla de:

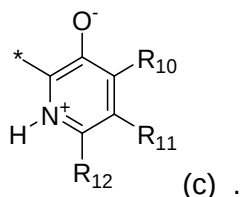
- la forma no zwitteriónica (e) y las formas zwitteriónicas (a) o (b),



- la forma no zwitteriónica (e) y las formas zwitteriónicas (a) y (b)

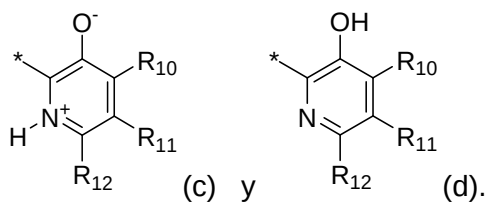


Forma de realización 76. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–74, en donde el resto R_4 está en forma zwitteriónica (c):



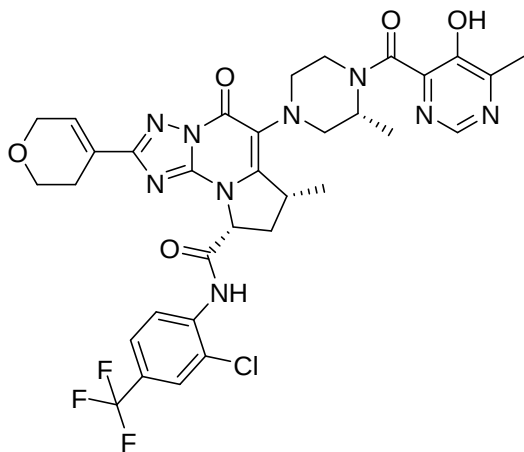
Forma de realización 77. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–74, en

donde el resto R_4 está presente como una mezcla de forma zwitteriónica (c) y forma no zwitteriónica (d):

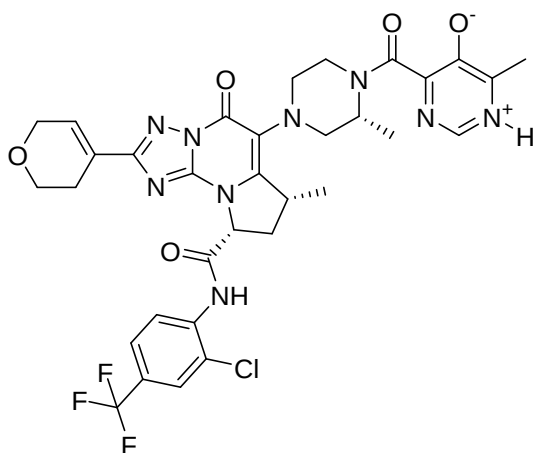


Forma de realización 78. Un compuesto de la fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 44, 50, 51, 52, 53, 54, 55 o 56, en donde el compuesto es (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-((R)-4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida:

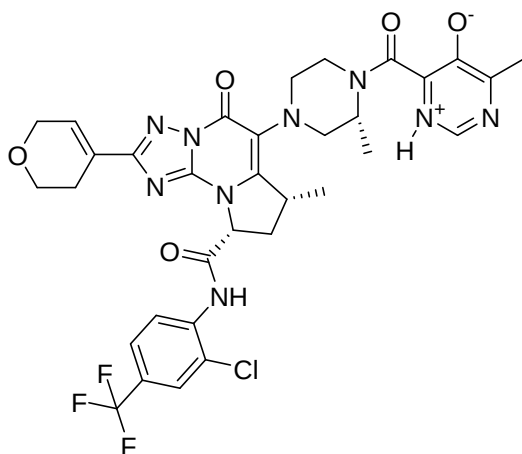
en forma no zwitteriónica:



o forma zwitteriónica:



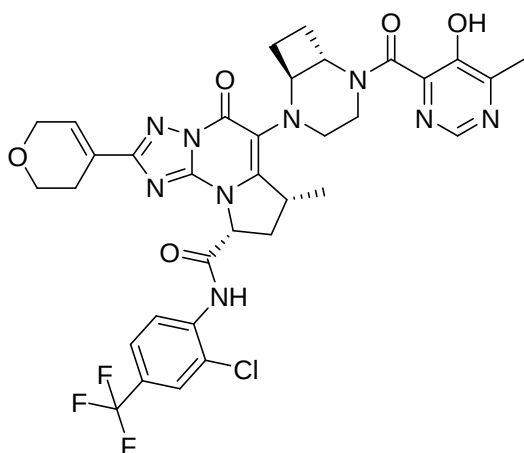
o forma zwitteriónica:



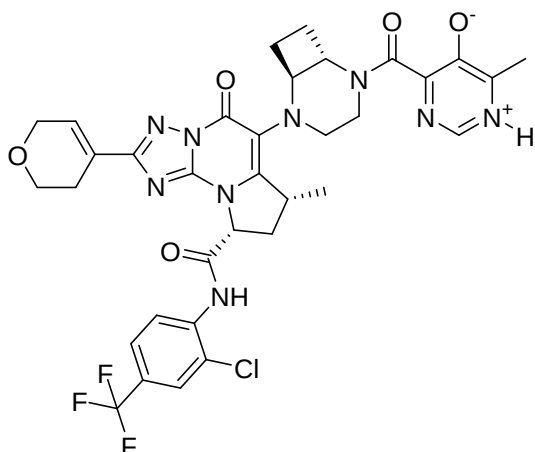
o una mezcla de dos o tres cualesquiera de dichas formas.

Forma de realización 79. Un compuesto de la fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 44, 50, 51, 52, 53, 54, 55 o 57, en donde el compuesto es (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-((1S,6S)-5-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2,5-diazabicyclo [4.2.0] octan-2-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida:

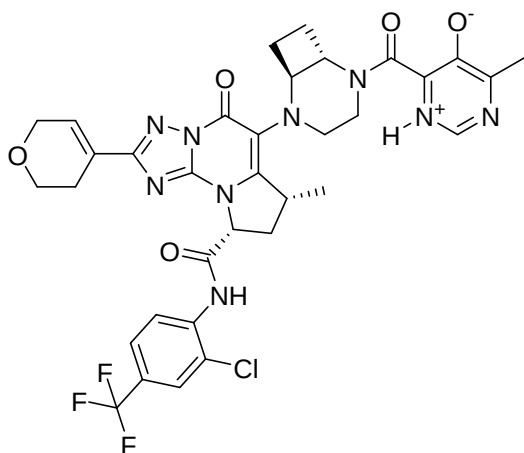
en forma no zwitteriónica



o en forma zwitteriónica:



o en forma zwitteriónica:



o una mezcla de dos o tres cualesquiera de dichas formas.

Forma de realización 80. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–79, en forma cristalina.

Forma de realización 81. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 44, 50, 51, 52, 53, 54, 55 o 56 o 78, en donde el compuesto es (7R,9R)–N–(2–cloro–4–(trifluorometil)fenil)–2–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)–6–((R)–4–(5–hidroxi–6–metilpirimidina–4–carbonil)–3–metilpiperazin–1–il)–7–metil–5–oxo–5,7,8,9–tetrahidropirroló [1,2–c][1,2,4] triazolo [1,5–a] pirimidina–9–carboxamida, en forma cristalina.

Forma de realización 82. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 44, 50, 51, 52, 53, 54, 55 o 57 o 79, en donde el compuesto es (7R,9R)–N–(2–cloro–4–(trifluorometil)fenil)–2–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)–6–((1S,6S)–5–(5–hidroxi–6–metilpirimidina–4–carbonil)–2,5–diazabicyclo [4.2.0] octan–2–il)–7–metil–5–oxo–5,7,8,9–tetrahidropirroló [1,2–c][1,2,4] triazolo [1,5–a] pirimidina–9–carboxamida, en forma cristalina.

Forma de realización 83. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 80 a 82, en donde el compuesto está en forma sustancialmente pura.

Forma de realización 84. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la forma de realización 1, en donde la forma cristalina

- de acuerdo con la forma de realización 81 se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende 4 o más valores 2θ seleccionados del grupo que consiste en $8,6\pm 0,2$, $11,2\pm 0,2$, $13,0\pm 0,2$, $14,9\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$, $24,3\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$, $28,2\pm 0,2$, $29,1\pm 0,2$ y $29,7\pm 0,2$ a una temperatura de aproximadamente 22°C , y
- de acuerdo con la forma de realización 82 se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende 4 o más valores 2θ seleccionados del grupo que consiste en $5,77\pm 0,2$, $6,67\pm 0,2$, $10,54\pm 0,2$, $12,36\pm 0,2$, $12,90\pm 0,2$, $13,02\pm 0,2$, $14,83\pm 0,2$, $15,27\pm 0,2$, $15,65\pm 0,2$, $15,99\pm 0,2$, $17,34\pm 0,2$, $18,52\pm 0,2$, $19,18\pm 0,2$, $20,04\pm 0,2$, $21,17\pm 0,2$, $21,47\pm 0,2$, $21,86\pm 0,2$, $22,96\pm 0,2$, $23,18\pm 0,2$ y $23,9\pm 0,2$ a una temperatura de aproximadamente 22°C .

Forma de realización 85. Un compuesto de la fórmula (I), de acuerdo con la forma de realización 1, en donde la forma cristalina

- de acuerdo con la forma de realización 81 se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende 5 o más valores 2θ seleccionados del grupo que consiste en $8,6\pm 0,2$, $11,2\pm 0,2$, $13,0\pm 0,2$, $14,9\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$, $24,3\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$, $28,2\pm 0,2$, $29,1\pm 0,2$ y $29,7\pm 0,2$ a una temperatura de aproximadamente 22°C , y
- de acuerdo con la forma de realización 82 se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende 5 o más valores 2θ seleccionados del grupo que consiste en $5,77\pm 0,2$, $6,67\pm 0,2$, $10,54\pm 0,2$, $12,36\pm 0,2$, $12,90\pm 0,2$, $13,02\pm 0,2$, $14,83\pm 0,2$, $15,27\pm 0,2$, $15,65\pm 0,2$, $15,99\pm 0,2$, $17,34\pm 0,2$, $18,52\pm 0,2$, $19,18\pm 0,2$, $20,04\pm 0,2$, $21,17\pm 0,2$, $21,47\pm 0,2$, $21,86\pm 0,2$, $22,96\pm 0,2$, $23,18\pm 0,2$ y $23,9\pm 0,2$ a una temperatura de aproximadamente 22°C .

Forma de realización 86. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la forma de realización 1, en donde la forma cristalina

- de acuerdo con la forma de realización 81 se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente igual al patrón de difracción de polvo de rayos X ilustrado en la Figura 1
- de acuerdo con la forma de realización 82 se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente igual al patrón de difracción de polvo de rayos X ilustrado en la Figura 6.

Forma de realización 87. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–79 y 83, en donde el compuesto está en forma amorfa.

Forma de realización 88. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–83, en donde el compuesto es una sal de sodio.

En una forma de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cuando R_1 es un anillo, luego:

- cada átomo anular R_1 adyacente al átomo anular R_1 por el cual dicho anillo R_1 está unido al resto de la molécula, es independientemente insustituido o sustituido por

halo solamente, en particular, independientemente insustituido o sustituido con un sustituyente F, y

- preferentemente, dicho anillo R_1 está unido al resto de la molécula mediante un átomo de nitrógeno anular R_1 , o un átomo de carbono anular R_1 que está doblemente enlazado a un átomo anular R_1 adyacente.

En particular, R_1 es:

cicloalquenilo, en donde dicho cicloalquenilo es un anillo monocíclico parcialmente insaturado que contiene 5 o 6 átomos de carbono anulares, y dicho cicloalquenilo es insustituido o sustituido por 1, 2, 3 o 4, preferentemente 1 o 2, R_{33} , en donde R_{33} es halo, y en donde dicho cicloalquenilo o cicloalquenilo halo-sustituido está sustituido por 0, 1 o 2 sustituyentes R_{15} ,

o R_1 es heterociclilo, en donde dicho heterociclilo es un grupo completamente saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros que comprende átomos de carbono anulares y 1 o 2 heteroátomos anulares independientemente seleccionados entre N, NH, O y S, y en donde dicho heterociclilo es no puenteado o puenteado, y dicho puente es de 1 o 2 átomos de carbono, en donde dicho heterociclilo es insustituido o sustituido por 1, 2, 3 o 4, preferentemente 1 o 2, R_{33} , en donde R_{33} es halo, y en donde dicho heterociclilo o heterociclilo halo-sustituido está sustituido por 0, 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{22} y R_{23} ,

o R_1 es heteroarilo, en donde dicho heteroarilo es un grupo monocíclico totalmente insaturado de 5 o 6 miembros que comprende átomos de carbono anulares y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos anulares independientemente seleccionados entre N, O y S, preferentemente 1 o 2 heteroátomos anulares, en donde el número total de átomos de S anulares no excede 1, y el número total de átomos de O anulares no excede 1, en donde dicho heteroarilo es insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R_{21} y R_{30} , en donde R_{21} y R_{30} se seleccionan independientemente entre halo y alquilo (C_1 – C_4), en donde dicho alquilo (C_1 – C_4) es insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo,

y cada R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{22} y R_{23} se selecciona independientemente entre:

- halo
- alquilo (C₁–C₄)–O– insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo;
- alquilo (C₁–C₄) insustituido o sustituido por OH, –O–alquilo (C₁–C₂) o 1, 2 o 3 halo,
- HOC(O)–(CH₂)_n–,
- H₃C–C(O)(CH₂)_n–,
- alquilo (C₁–C₄)–O–C(O)(CH₂)_n,
- =O
- azetidinilo o pirrolidinilo, en donde dicho azetidinilo y pirrolidinilo están unidos al resto de la molécula mediante el átomo de N, y están respectivamente insustituidos o sustituidos por 1 o 2 F,
- R₂₅(R₂₄)N–, en donde R₂₄ es H o alquilo (C₁–C₄) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo, R₂₅ es H o alquilo (C₁–C₄) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo,
- OH

en donde n es 0, 1 o 2,

Más específicamente, R₁ es:

cicloalquenilo, en donde dicho cicloalquenilo es un anillo monocíclico parcialmente insaturado que contiene 5 o 6 átomos de carbono anulares, y dicho cicloalquenilo es insustituido o sustituido por 1 o 2 R₃₃, en donde R₃₃ es halo, preferentemente F, y en donde dicho cicloalquenilo o cicloalquenilo halo–sustituido está sustituido por 0 o 1 sustituyentes R₁₅, preferentemente 1 sustituyente, en donde R₁₅ se selecciona entre:

- h) alquilo (C₁–C₂)–O– insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo;
- i) alquilo (C₁–C₂) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo,
- j) HOC(O)–(CH₂)_n–,
- k) H₃C–C(O)(CH₂)_n–,
- l) H₃C–O–C(O)(CH₂)_n,
- m) =O, y
- n) R₂₅(R₂₄)N–, H, en donde R₂₄ es H o alquilo (C₁–C₂) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo, R₂₅ es H o alquilo (C₁–C₂) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo,

n es 0 o 1,

en donde

- el sustituyente R₁₅ a) a g) de dicho cicloalquenilo o cicloalquenilo halo–sustituido no está presente en los átomos anulares adyacentes al átomo

anular por el cual el cicloalqueno o cicloalqueno halo-sustituido está unido al resto de la molécula, y preferentemente, dicho cicloalqueno o cicloalqueno halo-sustituido es un anillo de 6 miembros, con 1 sustituyente R_{15} en el anillo para disponerlo con relación al resto de la molécula; y

- dicho cicloalqueno o cicloalqueno halo-sustituido está unido al resto del compuesto mediante un átomo de carbono anular R_1 que está doblemente enlazado a un átomo de carbono anular R_1 adyacente;

o R_1 es heterociclilo, en donde dicho heterociclilo es un grupo completamente saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros que comprende átomos de carbono anulares y 1 o 2 heteroátomos anulares independientemente seleccionados entre N, NH, O y S, y en donde dicho heterociclilo es no puenteado o puenteado, y dicho puente es de 1 o 2 átomos de carbono, en donde dicho heterociclilo es insustituido o sustituido por 1 o 2 R_{33} , en donde R_{33} halo, es preferentemente F, y en donde dicho heterociclilo o heterociclilo halo-sustituido está sustituido por 0 o 1 sustituyentes independientemente seleccionados entre R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{22} y R_{23} , en donde dicho R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{22} y R_{23} se seleccionan independientemente entre:

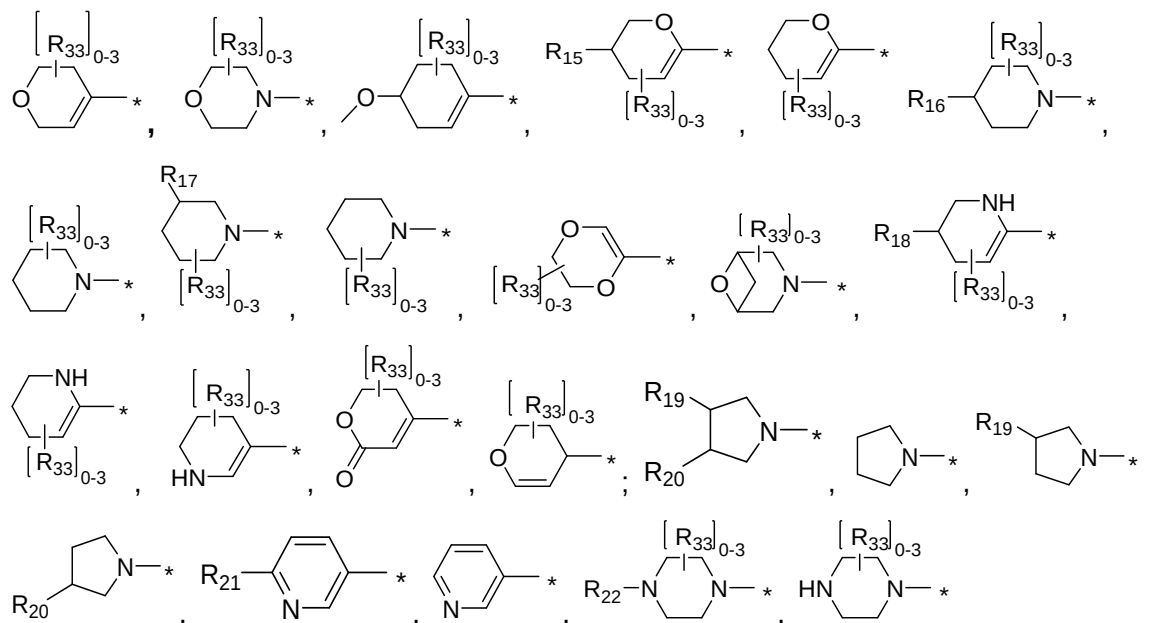
- alquilo (C_1-C_4)-O- insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo;
- alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por OH, -O-alquilo (C_1-C_2) o 1, 2 o 3 halo,
- $HOC(O)-(CH_2)_n-$,
- $H_3C-C(O)(CH_2)_n-$,
- $H_3C-O-C(O)(CH_2)_n-$,
- $=O$
- $R_{25}(R_{24})N-$, en donde R_{24} es H, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo, R_{25} es H, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo,
- OH

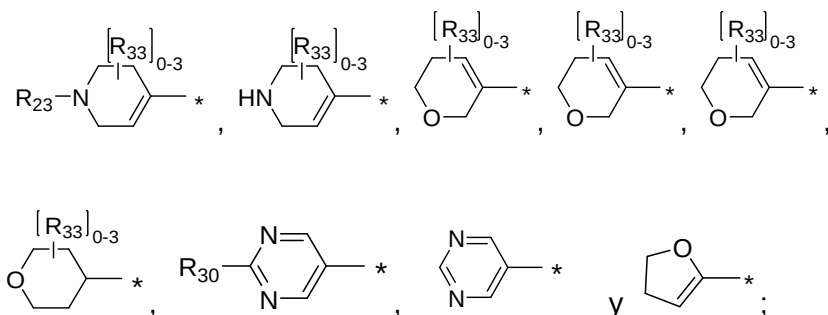
en donde n es 0 o 1,

y en donde:

- el sustituyente a) a h) de dicho heterociclilo o heterociclilo halo-sustituido no está presente en los átomos anulares adyacentes al átomo anular por el cual el heterociclilo o heterociclilo halo-sustituido está unido al resto de la molécula, y preferentemente, cuando dicho heterociclilo o heterociclilo halo-sustituido es un anillo de 6 miembros, tiene 0 o 1 sustituyente

Más específicamente, R_1 se selecciona entre:





R₃₃ es F;

R₁₅ es halo, azetidinilo o pirrolidinilo, en donde dicho azetidinilo y pirrolidinilo están unidos al resto de la molécula mediante el átomo de N, y están insustituídos o sustituidos por 1 o 2 F;

R₁₆ es R₂₅(R₂₄)N-, en donde R₂₄ es H o alquilo (C₁-C₂), R₂₅ es H o alquilo (C₁-C₂) insustituído o sustituido por 1, 2 o 3 halo, en particular F ;

R₁₇ es halo

R₁₈ es halo;

R₁₉ es halo;

R₂₀ es halo;

R₂₁ es alquilo (C₁-C₂);

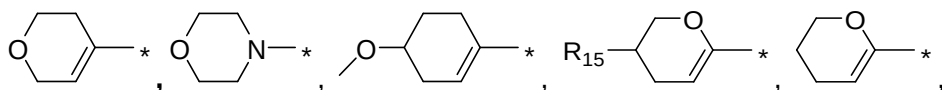
R₂₂ y R₂₃ se seleccionan independientemente entre:

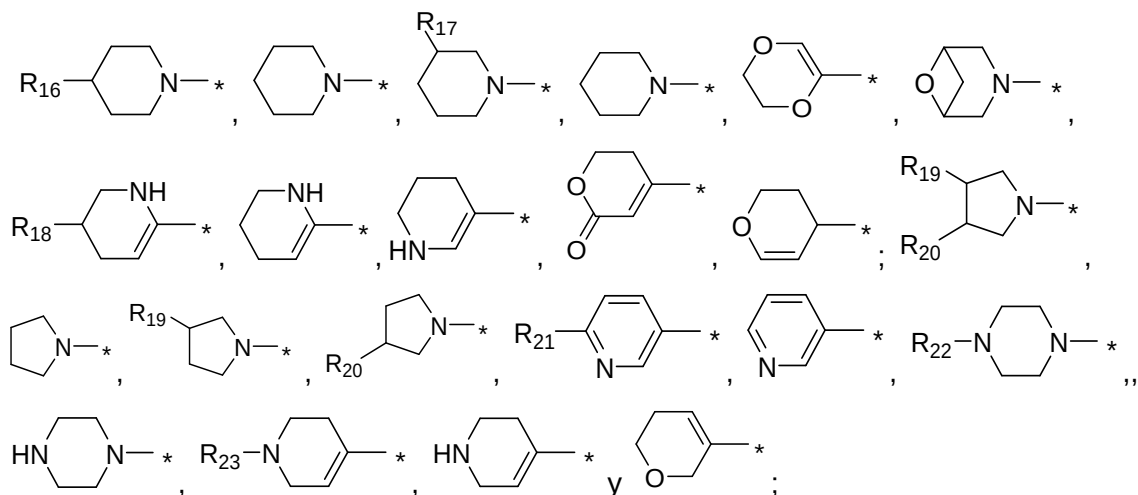
- alquilo (C₁-C₄) insustituído o sustituido por 1, 2 o 3 halo,
- HOC(O)-(CH₂)_n-,
- H₃C-C(O)(CH₂)_n-,
- (H₃C)₃C-O-C(O)(CH₂)_n-;
- en donde n es 0, 1 o 2;

y

R₃₀ es CH₃.

En una forma de realización específica, R₁ se selecciona entre:





R_{15} es F;

R_{16} es $R_{25}(R_{24})N-$;

R_{17} es F;

R_{18} es F;

R_{19} es F;

R_{20} es F;

R_{21} es CH_3 ;

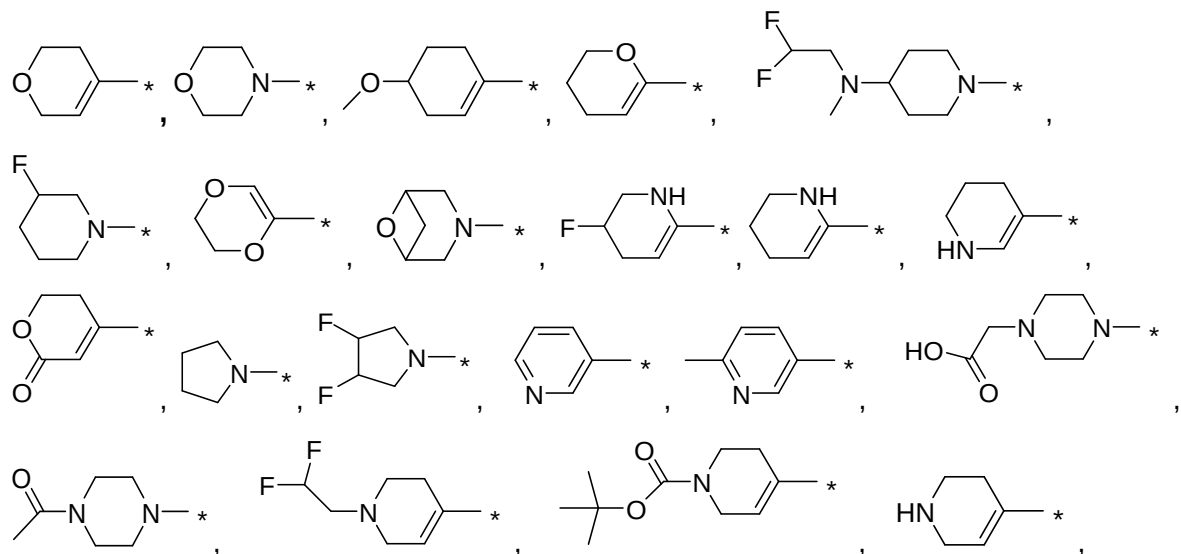
R_{22} es CF_3 , CHF_2CH_2- , $HOC(O)-CH_2-$, $H_3C-C(O)-$, $(H_3C)_3C-O-C(O)-$;

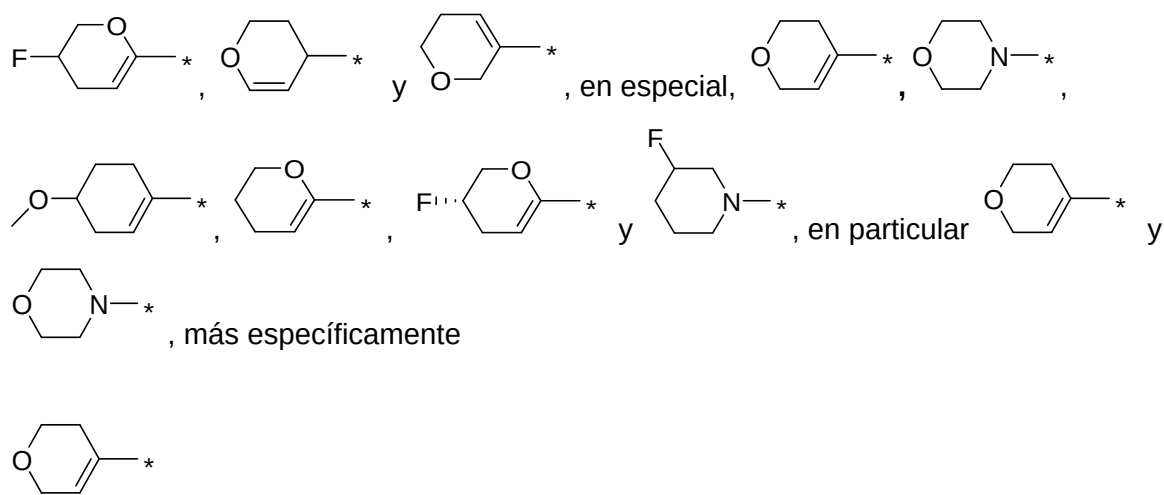
R_{23} es CF_3 , CHF_2CH_2- , $(H_3C)_3C-O-C(O)-$;

R_{24} es CH_3 ; y

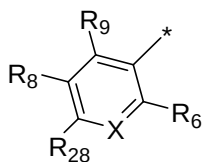
R_{25} es CHF_2CH_2- .

En otra forma de realización, R_1 se selecciona entre:





En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_2 es el resto:



R_6 se selecciona entre:

- H,
- halo,
- alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo,
- cicloalquilo (C_3-C_5) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo,
- $-O$ alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo,
- OH, y
- CN;

R_8 se selecciona entre H, halo, y alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo,

R_9 se selecciona entre H, $O-CH_3$, OH, CN, CH_3 y halo;

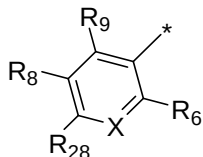
R_{28} se selecciona entre:

- SF_5 ,
- H,
- $-C(O)H$,
- halo,
- alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo,

- alquínilo (C_1-C_4),
- alquénilo (C_1-C_4),
- cicloalquilo (C_3-C_5) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo, y
- OCF_3 ;

y X se selecciona entre $C-R_7$ y N, en donde R_7 es H o halo.

En particular, R_2 es el resto:



en donde

R_6 se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo;

R_8 se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo;

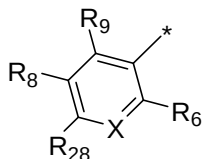
R_9 se selecciona entre H, $O-CH_3$, OH, CN, CH_3 y halo;

R_{28} se selecciona entre SF_5 , halo, $C(O)H$ y alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo;

X se selecciona entre $C-R_7$ y N; y

R_7 se selecciona entre H y halo.

Más específicamente, R_2 es el resto:



R_6 se selecciona entre H, Cl, CH_3 , F y Br;

R_8 se selecciona entre H, Cl, F y CF_3 ;

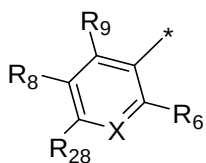
R_9 se selecciona entre H, CH_3 y Cl;

R_{28} se selecciona entre CF_3 , CF_2H , $-CH_2CH_3$, Cl, SF_5 , Br y $-C(O)H$;

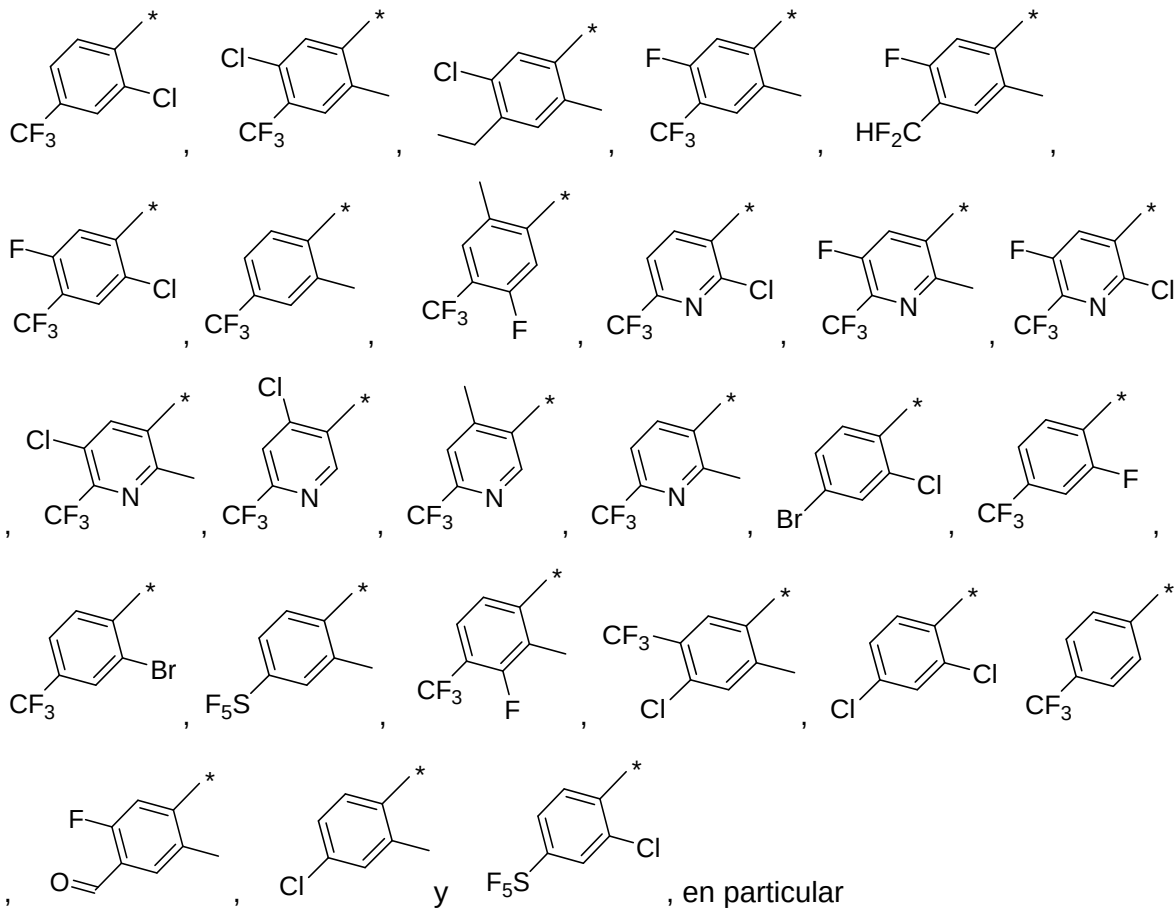
X se selecciona entre $C-R_7$ y N; y

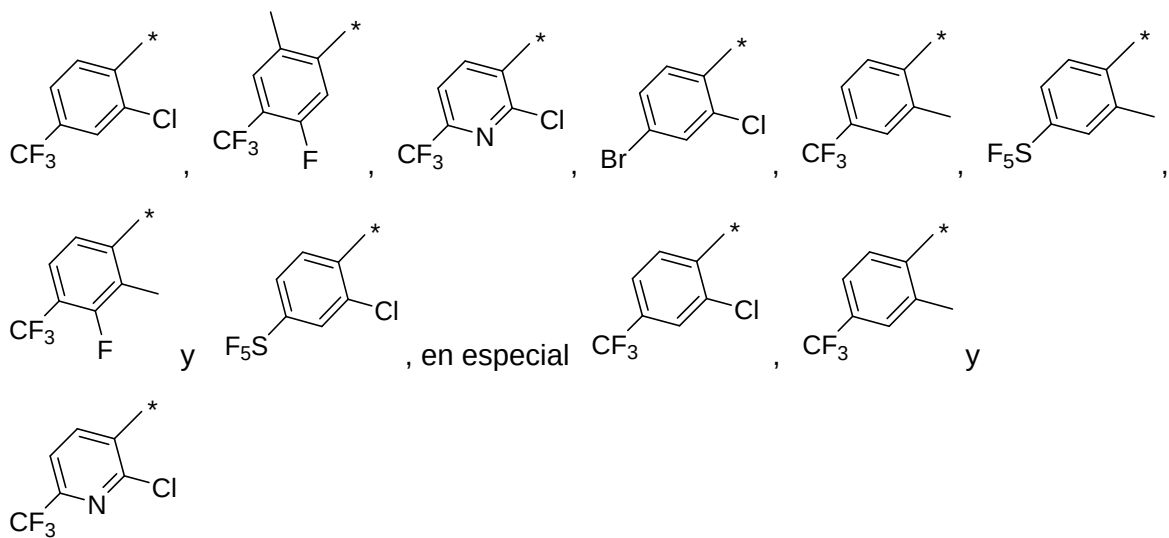
R_7 se selecciona entre H y F.

En una forma de realización, el resto:



se selecciona entre:

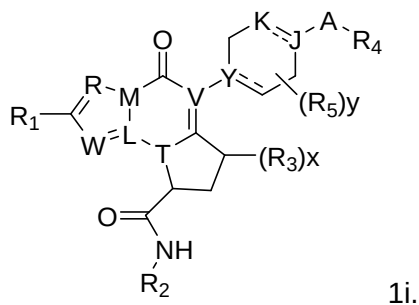




En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde x es 0 o 1, particular 1.

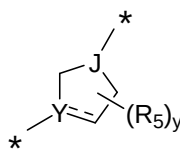
En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_3 es alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_4$) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo y OH, en particular R_3 es alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_2$) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo y OH, preferentemente R_3 es $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ o CH_3 , more preferentemente CH_3 .

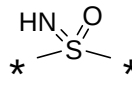
En otra forma de realización, R_3 está en la posición indicada en la fórmula 1i:

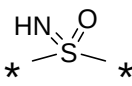


1i.

En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es N e $\text{Y}=\equiv$ es Y unido por un enlace simple. En particular,

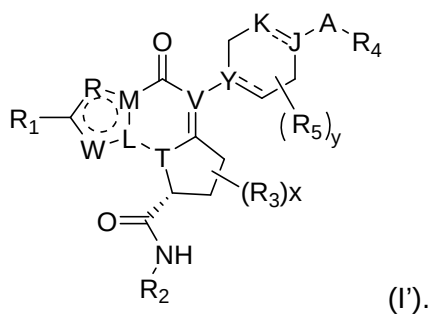
en donde $K---$ es K unido por un enlace simple, y K se selecciona entre $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$ y un enlace (para formar un anillo de 5 miembros: ), J es

N, y A es un enlazador seleccionado entre $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, y . Más específicamente, $K---$ es K unido por un enlace simple, K es $-\text{CH}_2-$, J es N, y A es un

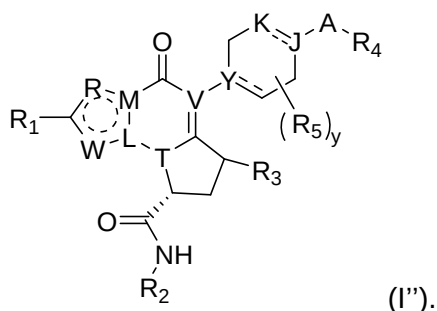
enlazador seleccionado entre $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, y .

En una forma de realización, A es un enlazador seleccionado entre $-\text{C}(\text{O})-$ y $-\text{S}(\text{O})_2-$, preferentemente $-\text{C}(\text{O})-$.

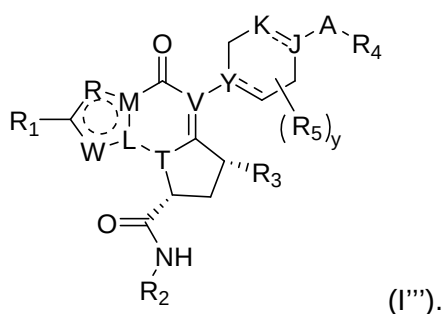
En una forma de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, conforme lo descrito en la presente, en donde el compuesto de la fórmula (I) tiene la estereoquímica ilustrada en la fórmula (I'):



Cuando el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (I''):

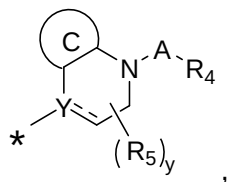


dicho compuesto, en particular, tiene la estereoquímica de la fórmula (I'''):



En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_5 se selecciona independientemente entre:

- alquilo (C_1-C_4), preferentemente metilo,
- y en donde dos sustituyentes R_5 en el mismo átomo de carbono anular pueden unirse, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, para formar un anillo espiro cicloalquilo (C_3-C_4) o un anillo espiro heterociclilo de 3 o 4 miembros, en donde dicho anillo espiro heterociclilo contiene átomos anulares de carbono anular y un heteroátomo anular seleccionado entre O, N y S,
- cuando $K=J$ es un enlace simple carbono-hidrógeno, un sustituyente R_5 en K y en el átomo de carbono adyacente pueden unirse para formar el anillo C:



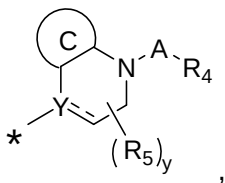
en donde el anillo C es un anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado, en particular un anillo ciclobutilo fusionado, un anillo heterociclilo (C_3-C_6) fusionado o un anillo

fenilo fusionado, en donde dicho anillo heterociclilo (C_3-C_6) fusionado contiene átomos de carbono anulares y un heteroátomo anular seleccionado entre O, N y S, y en donde cuando el anillo C es un anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado, en particular un anillo ciclobutilo fusionado, dicho anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado es insustituido o sustituido con 1 o 2 grupos R_{40} , en donde dicho R_{40} se selecciona entre:

- alquilo (C_1-C_2), en donde cada alquilo (C_1-C_2) es independientemente insustituido o sustituido por OH o 1, 2 o 3 halo,
 - halo, en particular F,
 - o en donde dos sustituyentes R_{40} en el mismo átomo de carbono anular pueden unirse, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, para formar un anillo espiro cicloalquilo (C_3-C_4) o un anillo espiro heterociclilo de 3 o 4 miembros, en donde dicho anillo espiro heterociclilo contiene átomos anulares de carbono anular y un heteroátomo anular seleccionado entre O, N y S;
 - o en donde dos sustituyentes R_{40} en los átomos de carbono adyacentes se unen con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo ciclopropilo fusionado;
- y en donde cuando K es $-CH_2-$ y J es N, dos sustituyentes R_5 pueden unirse para formar un puente alquilenos (C_1-C_3) o un puente heteroalquilenos, en donde dicho puente heteroalquilenos es un heteroátomo seleccionado entre N y O, o es $-CH_2-O-CH_2-$.

En particular, R_5 se selecciona independientemente entre:

- alquilo (C_1-C_4), preferentemente metilo,
- cuando $K=J$ es un enlace simple carbono-hidrógeno, un sustituyente R_5 en K y en el átomo de carbono adyacente pueden unirse para formar el anillo C:



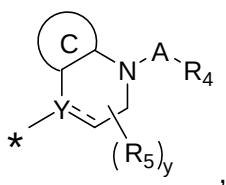
en donde el anillo C es un anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado, en particular un anillo ciclobutilo fusionado, o un anillo heterociclilo (C_3-C_6) fusionado, en donde dicho anillo heterociclilo (C_3-C_6) fusionado contiene átomos de carbono anulares y un heteroátomo anular seleccionado entre O, N y S,

y en donde cuando el anillo C es un anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado, en particular un anillo ciclobutilo fusionado, dicho anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado es insustituido o sustituido con 1 o 2 grupos R_{40} , en donde dicho R_{40} se selecciona entre:

- alquilo (C_1-C_2), en donde cada alquilo (C_1-C_2) es independientemente insustituido o sustituido por OH o 1, 2 o 3 halo,
- halo, en particular F,
- o en donde dos sustituyentes R_{40} en el mismo átomo de carbono anular pueden unirse, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, para formar un anillo espiro cicloalquilo (C_3-C_4) o un anillo espiro heterociclilo de 3 o 4 miembros, en donde dicho anillo espiro heterociclilo contiene átomos anulares de carbono anular y un heteroátomo anular seleccionado entre O, N y S;
- o en donde dos sustituyentes R_{40} en los átomos de carbono adyacentes se unen con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo ciclopropilo fusionado;
- y en donde cuando K es $-CH_2-$ y J es N, dos sustituyentes R_5 pueden unirse para formar un puente alquileo (C_1-C_3) o un puente heteroalquileo, en donde dicho puente heteroalquileo es un heteroátomo seleccionado entre N y O, o es $-CH_2-O-CH_2-$.

Más específicamente, R_5 se selecciona independientemente entre:

- -alquilo (C_1-C_2), preferentemente metilo, y
- cuando $K=J$ es un enlace simple carbono-hidrógeno, un sustituyente R_5 en K y en el átomo de carbono adyacente pueden unirse para formar el anillo C:

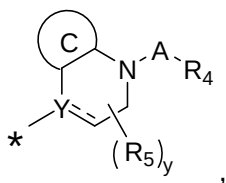


en donde el anillo C es un anillo cicloalquilo (C₃–C₄) fusionado, en particular un anillo ciclobutilo fusionado, y dicho anillo cicloalquilo (C₃–C₄) fusionado, en particular un anillo ciclobutilo fusionado, es insustituido o sustituido con 1 o 2 grupos R₄₀ conforme lo descrito en la forma de realización 28.

En una forma de realización, y es 0, 1, 2 o 3, preferentemente 0, 1, o 2.

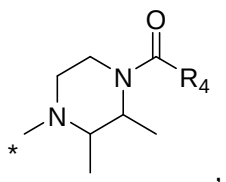
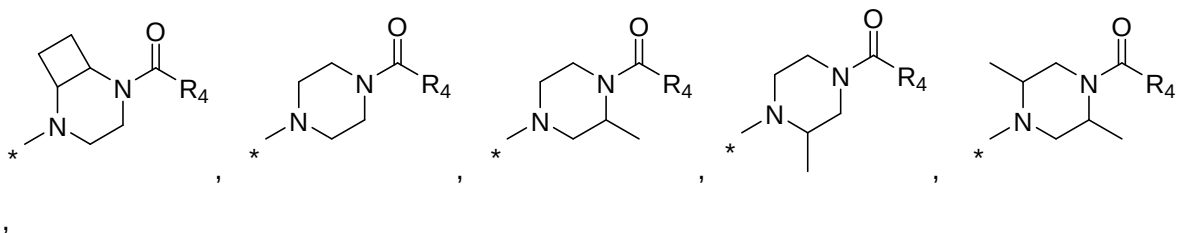
En una forma de realización preferida, R₅ se selecciona independientemente entre:

- CH₃, e y es 1 o 2, y
- cuando K=J es un enlace simple carbono–hidrógeno, un sustituyente R₅ en K y en el átomo de carbono adyacente pueden unirse para formar el anillo C:

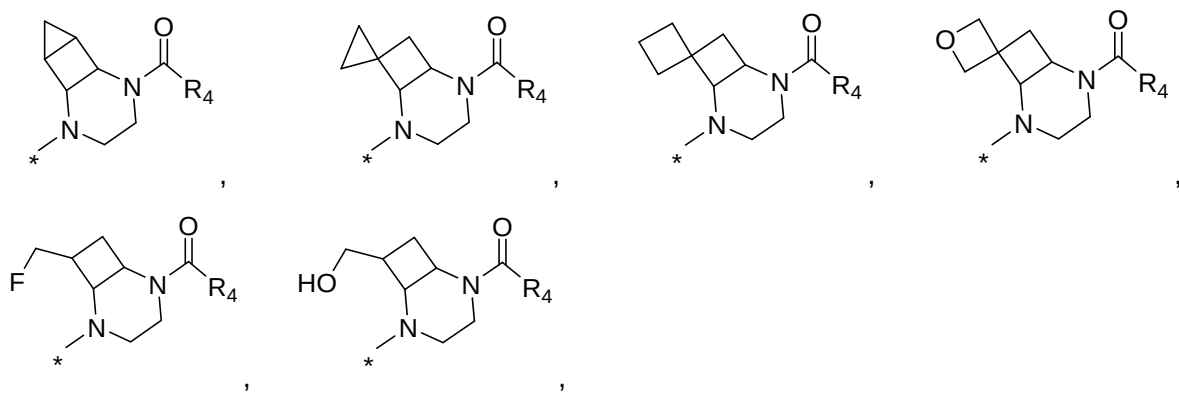


en donde el anillo C es un anillo ciclobutilo fusionado.

En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula (I) incluye el resto:

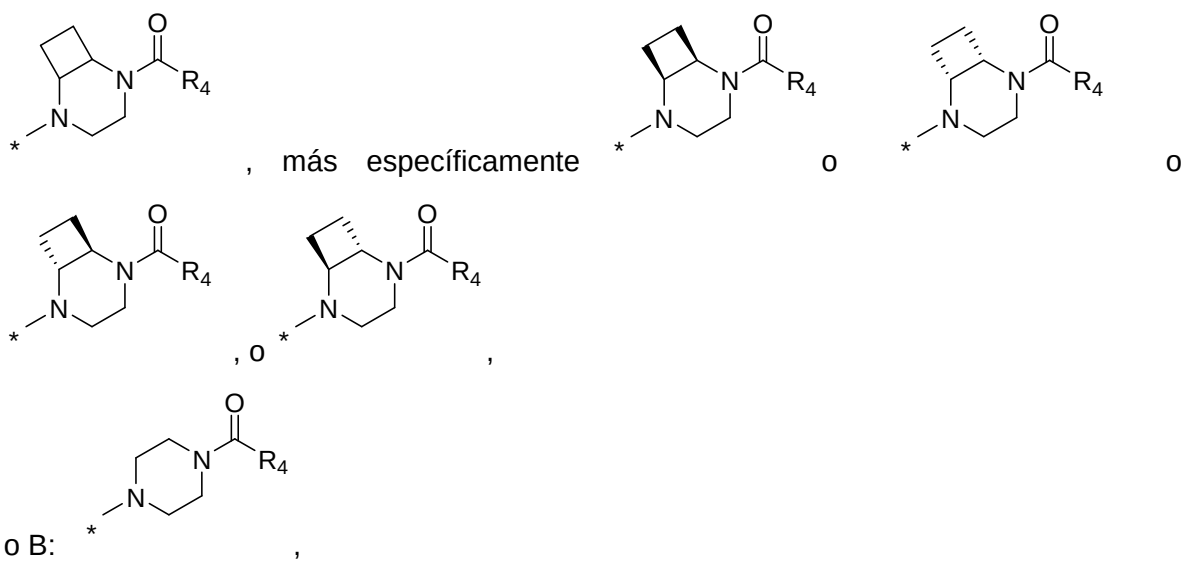


0

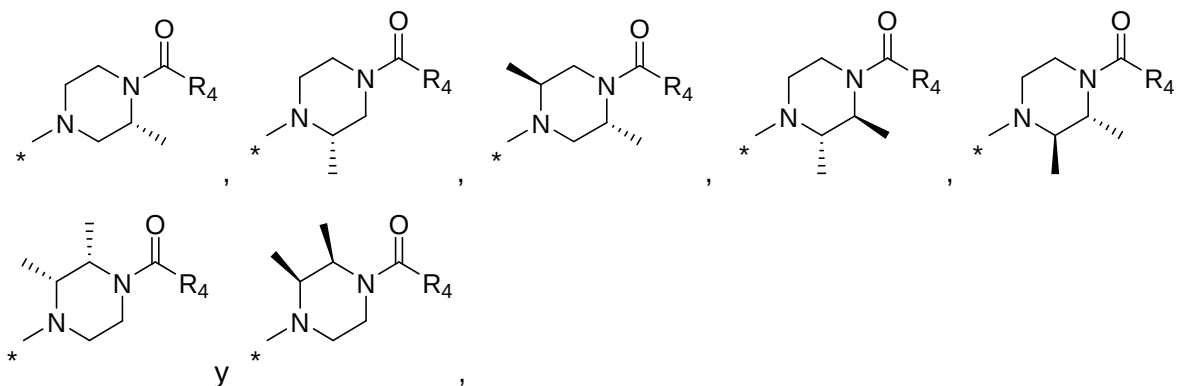


en particular

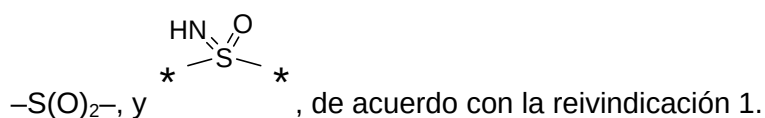
A:



o C:



o en donde el enlazador $-\text{C}(\text{O})-$ es reemplazado por los enlazadores alternativos $-\text{S}(\text{O})-$,



En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_4 se selecciona entre:

alquilo (C_1-C_4);

–heteroarilo 1, en donde dicho heteroarilo 1 es un anillo monocíclico totalmente insaturado, de 5 o 6 miembros que comprende átomos de carbono anulares y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos anulares independientemente seleccionados entre N, O y S, y el número total de átomos de S anulares no excede 1, y el número total de átomos de O anulares no excede 1;

–heteroarilo 2, en donde dicho heteroarilo 2 es un anillo bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros que comprende átomos de carbono anulares y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos anulares independientemente seleccionados entre N, O y S, y en donde ambos anillos están totalmente insaturados, o un anillo está totalmente insaturado y el otro está saturado o parcialmente insaturado, y en donde los heteroátomos pueden estar en uno o ambos anillos, y el número total de átomos de S anulares no excede 1, y el número total de átomos de O anulares no excede 1, y en particular, el anillo que está unido al resto de la molécula mediante el enlazador $-\text{A}-$ está totalmente insaturado;

–fenilo;

en donde heteroarilo 1, heteroarilo 2 y fenilo están respectivamente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} , en donde cada R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} se selecciona independientemente entre:

- H,
- halo,
- alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo,
- alquilo (C_1-C_2) sustituido por $-O$ -alquilo (C_1-C_2) u OH,
- $-S$ -alquilo (C_1-C_3),
- $-O$ alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo,
- OH,
- cicloalquilo (C_3-C_5), en donde dicho cicloalquilo (C_3-C_5) es insustituido o sustituido por 1 o 2 halo,
- $-O$ -cicloalquilo (C_3-C_5),
- $-NR_{34}R_{35}$ en donde R_{34} y R_{35} se seleccionan independientemente entre:
 - o H,
 - o alquilo (C_1-C_4), en donde dicho alquilo (C_1-C_4) es insustituido o sustituido por OH o $-O$ alquilo (C_1-C_2),
 - o y en donde R_{34} y R_{35} pueden unirse, junto con el átomo al cual están unidos, para formar un anillo de azetidina, pirrolidinilo o piperidina, en donde dicha azetidina, pirrolidinilo o piperidina están insustituidos o sustituidos con CH_3 ;
- CN,
- $-alquenilo$ (C_2-C_4),
- $-alquinilo$ (C_2-C_4),
- $=O$
- $-C(O)H$, y
- $-C(O)alquilo$ (C_1-C_4);

con la condición que un sustituyente OH esté presente en el heteroarilo 1, heteroarilo 2 y fenilo, en tanto los restantes R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} son tal cual han sido definidos, y en particular con la condición que:

– un sustituyente OH esté presente en el heteroarilo 1, heteroarilo 2 y fenilo, y dicho OH está en la posición orto del anillo R₄, con relación a la posición que une R₄ al enlazador – A–,

o

– un sustituyente =O está presente en heteroarilo 1 y heteroarilo 2,

y los restantes R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ son tal cual han sido definidos.

En una forma de realización específica, R₄ se selecciona entre:

alquilo (C₁–C₄), en particular –CH₃;

–heteroarilo 1; y

–heteroarilo 2;

–fenilo;

en donde heteroarilo 1, heteroarilo 2 y fenilo están respectivamente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄, en donde cada R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ se selecciona independientemente entre: OH, =O, H, F, Cl y CH₃, con la condición que:

– un sustituyente OH esté presente en el heteroarilo 1, heteroarilo 2 y fenilo, y dicho OH está en la posición orto del anillo R₄, con relación a la posición que une R₄ al enlazador – A–, y el resto de los sustituyentes se seleccionan entre H, F, Cl, y CH₃,

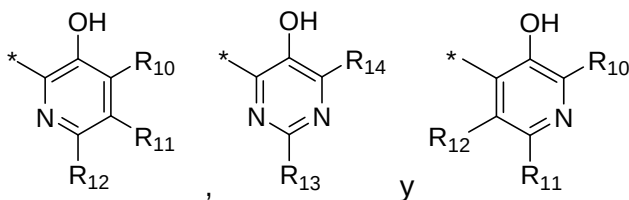
o

– un sustituyente =O está presente en dicho heteroarilo 1 y heteroarilo 2, y el resto de los sustituyentes se seleccionan entre H, F, Cl, y CH₃.

Más específicamente, R₄ se selecciona entre CH₃, heteroarilo 1 y heteroarilo 2, y los sustituyentes han sido definidos precedentemente. En particular, dicho heteroarilo 1 comprende átomos de carbono anulares y uno o dos átomos de nitrógeno solamente. Preferentemente, heteroarilo 1 es piridilo o pirimidinilo.

En una forma de realización, R₄ se selecciona entre:

alquilo (C₁–C₄), en particular CH₃;

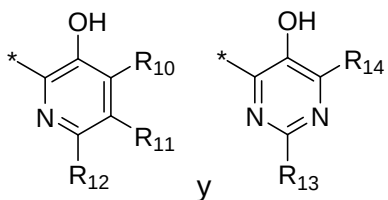


en donde

R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} se seleccionan independientemente entre:

- H,
- halo,
- alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo,
- alquilo (C_1-C_2) sustituido por $-O$ -alquilo (C_1-C_2) u OH,
- $-S$ -alquilo (C_1-C_3),
- $-O$ alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo,
- cicloalquilo (C_3-C_5), en donde dicho cicloalquilo (C_3-C_5) es insustituido o sustituido por 1 o 2 halo,
- $-O$ -cicloalquilo (C_3-C_5),
- $-NR_{34}R_{35}$ en donde R_{34} y R_{35} se seleccionan independientemente entre:
 - o H,
 - o alquilo (C_1-C_4), en donde dicho alquilo (C_1-C_4) es insustituido o sustituido por OH o $-O$ alquilo (C_1-C_2),
 - o y en donde R_{34} y R_{35} pueden unirse, junto con el átomo al cual están unidos, para formar un anillo de azetidina, pirrolidinilo o piperidina, en donde dicha azetidina, pirrolidinilo o piperidina están insustituídos o sustituidos con CH_3 ;
- CN,
- $-alqueno$ ilo (C_2-C_4),
- $-alquino$ ilo (C_2-C_4),
- $-C(O)H$, y
- $-C(O)$ alquilo (C_1-C_4).

Preferentemente, R_4 se selecciona entre:



en donde

R_{10} se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo, $-O$ -alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo;

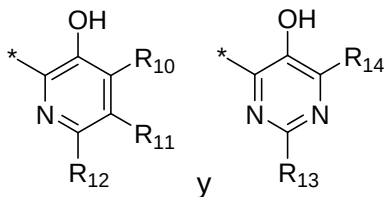
R_{11} se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo;

R_{12} se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo;

R_{13} se selecciona entre H, $-S-CH_3$, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo; y

R_{14} se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo, O -alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo, y ciclopropilo,

En particular, R_4 se selecciona entre:



en donde

R_{10} se selecciona entre H, F, Cl, CH_3 y OCF_3 ;

R_{11} se selecciona entre H, F, Cl y CH_3 ;

R_{12} se selecciona entre H, F, Cl y CH_3 ;

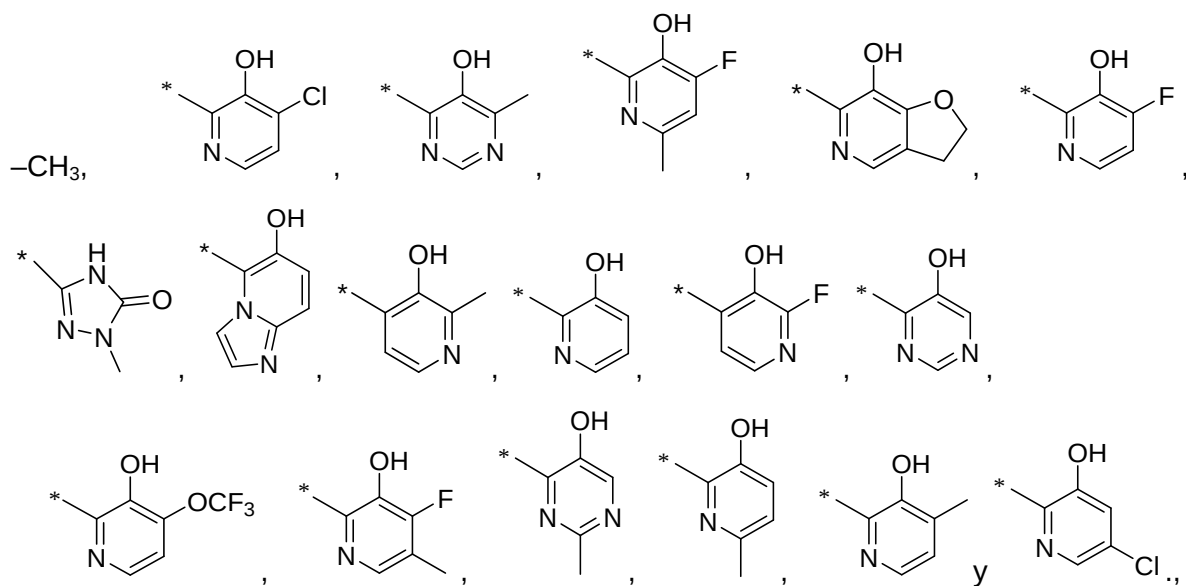
R_{13} se selecciona entre H, F, Cl, $-S-CH_3$ y CH_3 ; y

R_{14} se selecciona entre H, F, Cl, CH_3 , $-CH_2CH_3$, ciclopropilo, $-OCHF_2$, OCF_3 .

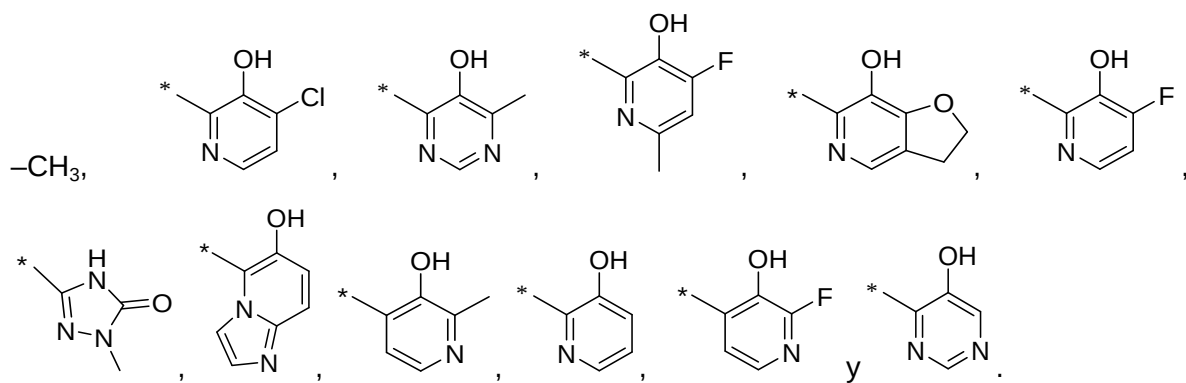
En particular, vpor lo menos un sustituyente de R_{10} , R_{11} y R_{12} , es H.

En particular, por lo menos un sustituyente de R_{13} y R_{14} , es H.

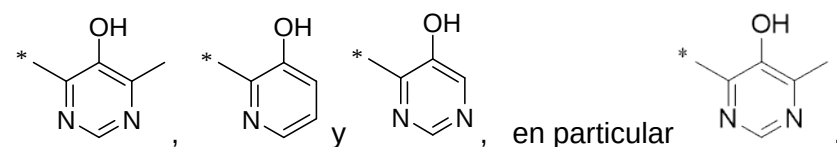
En otra forma de realización, R_4 se selecciona entre:



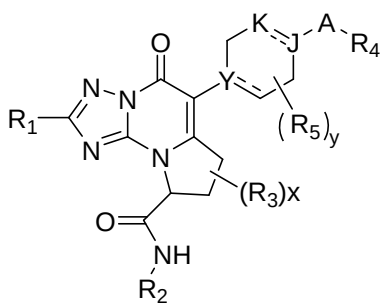
en particular



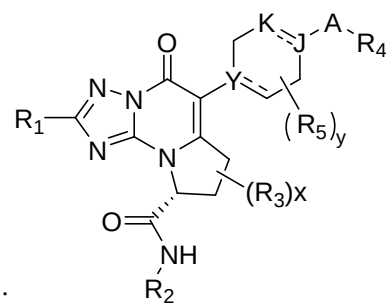
Preferentemente, R_4 se selecciona entre:



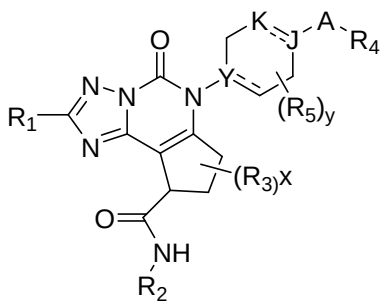
En otras formas de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde formula (I) es la fórmula 1a:



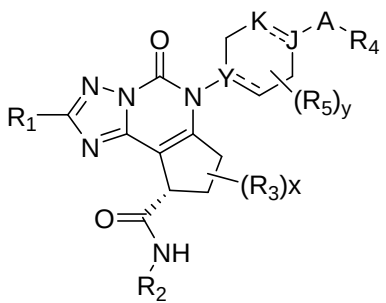
1a. En particular, 1a es 1a':



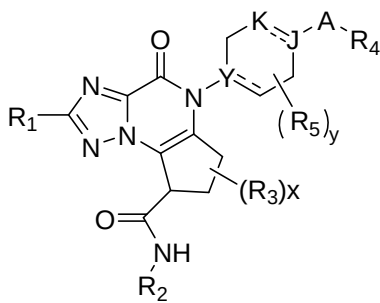
o la fórmula 1b:



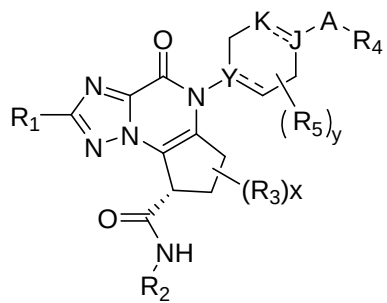
1b. En particular, 1b es 1b':



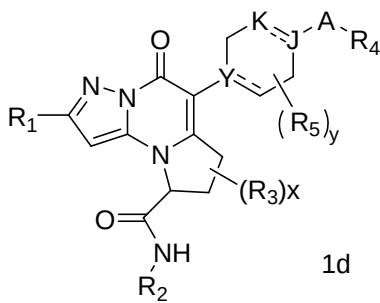
o la fórmula 1c:



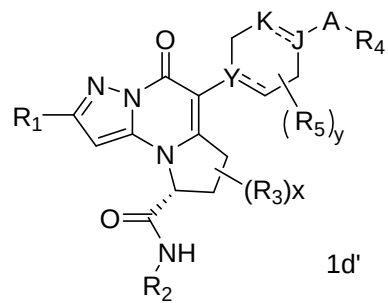
1c. En particular, 1c es 1c':



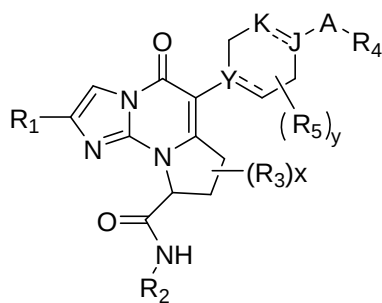
o la fórmula 1d:



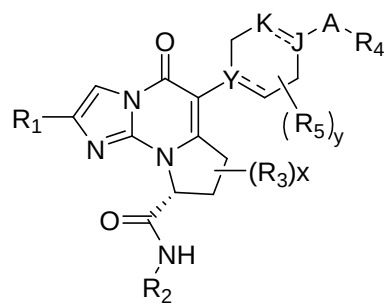
. En particular, 1d es 1d':



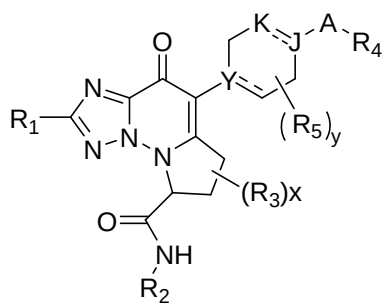
o la fórmula 1e:



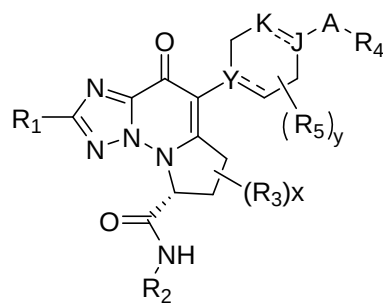
1e. En particular, 1e es 1e':



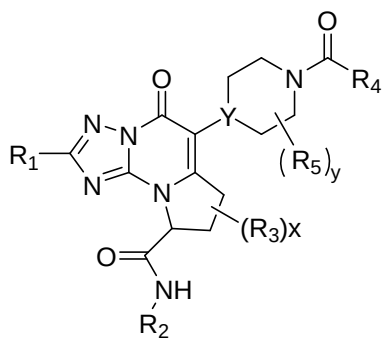
o la fórmula 1f:



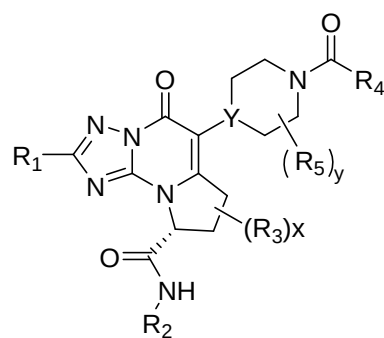
1f. En particular, 1f es 1f':



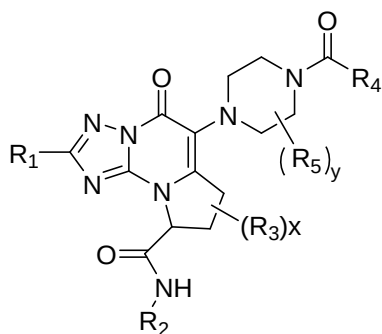
o la fórmula 1g:



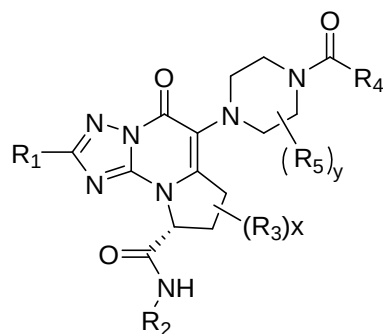
1g. En particular, 1g es 1g':



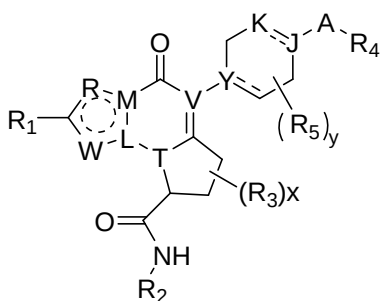
o la fórmula 1h:



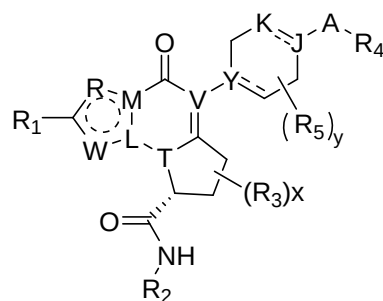
1h. En particular, 1h es 1h':



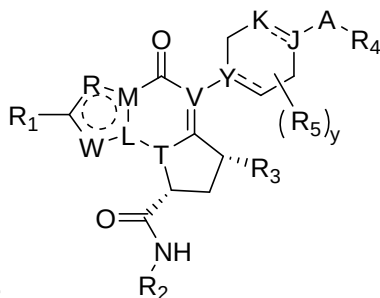
En una forma de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), en particular formula (I'),



(I), en particular



(I'),



(más específicamente I''':

),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

R, M, W, L, V y T se seleccionan independientemente entre C, CH y N,

para formar las subfórmulas 1a, 1b, 1c, 1d, 1e y 1f, en particular 1a', 1b', 1c', 1d', 1e' y 1f'

conforme lo indicado en la presente, en particular 1a', más específicamente 1h' o 1g'

conforme lo descrito en la presente,

A es un enlazador que es $-C(O)-$;

Y es N, C o CH;

$Y \equiv$ significa que Y está unido mediante un enlace simple al átomo de carbono adyacente cuando Y es CH, o Y está unido mediante un enlace doble al átomo adyacente cuando Y es C, y cuando $Y \equiv$ es un enlace simple, Y es carbono insustituido o sustituido por OH o F;

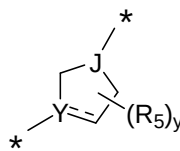
cuando Y es N, $Y \equiv$ es un enlace simple;

$K \equiv$ significa que K está unido mediante un enlace simple o doble al átomo adyacente; en donde:

cuando $K \equiv$ es un enlace doble, $Y \equiv$ es un enlace simple, K es CH, J es C, y A es un enlazador que es $-C(O)-$;

o

cuando $K \equiv$ es un enlace simple, K se selecciona entre $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-NH-$

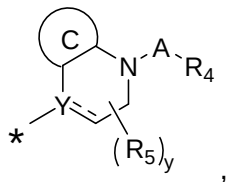


y un enlace (para formar un anillo de 5 miembros: $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$), J es N, y A es un enlazador que es $-C(O)-$, (en particular K es $-CH_2-$, y J es N);

y es 0, 1, 2, 3 o 4;

R_5 se selecciona independientemente entre:

- alquilo (C_1-C_4),
- cicloalquilo (C_3-C_5),
- y en donde dos sustituyentes R_5 en el mismo átomo de carbono anular pueden unirse, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, para formar un anillo espiro cicloalquilo (C_3-C_4) o un anillo espiro heterociclilo de 3 o 4 miembros, en donde dicho anillo espiro heterociclilo contiene átomos anulares de carbono anular y un heteroátomo anular seleccionado entre O, N y S,
- cuando $K \equiv J$ es un enlace simple carbono-hidrógeno, un sustituyente R_5 en K y en el átomo de carbono adyacente pueden unirse para formar el anillo C:



en donde el anillo C es un anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado (preferentemente ciclobutilo), un anillo heterociclilo (C_3-C_6) fusionado o un anillo fenilo fusionado, en

donde dicho anillo heterociclilo (C_3-C_6) fusionado contiene átomos de carbono anulares y un heteroátomo anular seleccionado entre O, N y S,

y en donde cuando el anillo C es un anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado, dicho anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado es insustituido o sustituido con 1 o 2 grupos R_{40} , en donde dicho R_{40} se selecciona entre:

- alquilo (C_1-C_2), en donde cada alquilo (C_1-C_2) es independientemente insustituido o sustituido por OH o 1, 2 o 3 halo,
 - halo, en particular F,
 - o en donde dos sustituyentes R_{40} en el mismo átomo de carbono anular pueden unirse, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, para formar un anillo espiro cicloalquilo (C_3-C_4) o un anillo espiro heterociclilo de 3 o 4 miembros, en donde dicho anillo espiro heterociclilo contiene átomos anulares de carbono anular y un heteroátomo anular seleccionado entre O, N y S;
 - o en donde dos sustituyentes R_{40} en los átomos de carbono adyacentes se unen con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo ciclopropilo fusionado;
- y en donde cuando K es $-CH_2-$ y J es N, dos sustituyentes R_5 pueden unirse para formar un puente alquilenio (C_1-C_3) o un puente heteroalquilenio, en donde dicho puente heteroalquilenio es un heteroátomo seleccionado entre N y O, o es $-CH_2-O-CH_2-$;

R_1 es:

cicloalquenilo, en donde dicho cicloalquenilo es un anillo monocíclico parcialmente insaturado que contiene 5 o 6 átomos de carbono anulares, y dicho cicloalquenilo es insustituido o sustituido por 1, 2, 3 o 4, preferentemente 1 o 2, R_{33} , en donde R_{33} es halo, y en donde dicho cicloalquenilo o cicloalquenilo halo-sustituido está sustituido por 0, 1 o 2 sustituyentes R_{15} ,

o R_1 es heterociclilo, en donde dicho heterociclilo es un grupo completamente saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros que comprende átomos de carbono anulares

y 1 o 2 heteroátomos anulares independientemente seleccionados entre N, NH, O y S, y en donde dicho heterociclilo es no puenteado o puenteado, y dicho puente es de 1 o 2 átomos de carbono, en donde dicho heterociclilo es insustituido o sustituido por 1, 2, 3 o 4, preferentemente 1 o 2, R_{33} , en donde R_{33} es halo, y en donde dicho heterociclilo o heterociclilo halo-sustituido está sustituido por 0, 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{22} y R_{23} ,

o dicho heterociclilo o heterociclilo halo-sustituido está fusionado a un anillo ciclopropilo, en donde dicho anillo ciclopropilo es insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 F, o dicho heterociclilo o heterociclilo halo-sustituido tiene 2 sustituyentes en el mismo átomo de carbono anular que se unen para formar un anillo espiro ciclopropilo, o dicho heterociclilo o heterociclilo halo-sustituido se fusiona con un anillo heterocicloalquilo (C_3-C_5), en donde dicho anillo heterocicloalquilo (C_3-C_5) contiene átomos de carbono anulares y 1 átomo de O anular;

o R_1 es heteroarilo, en donde dicho heteroarilo es un grupo monocíclico totalmente insaturado de 5 o 6 miembros que comprende átomos de carbono anulares y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos anulares independientemente seleccionados entre N, O y S, preferentemente 1 o 2 heteroátomos anulares, preferentemente en donde el número total de átomos de S anulares no excede 1, y el número total de átomos de O anulares no excede 1,

y en donde dicho heteroarilo es insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R_{21} y R_{30} , en donde R_{21} y R_{30} se seleccionan independientemente entre halo y alquilo (C_1-C_4), en donde dicho alquilo (C_1-C_4) es insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo,

o R_1 es fenilo, en donde dicho fenilo es insustituido o sustituido por 1, 2, 3 o 4, preferentemente 1 o 2, R_{33} , en donde R_{33} es halo, y en donde dicho fenilo o fenilo halo-sustituido está sustituido por 0, 1 o 2 sustituyentes R_{15} ;

cada R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{22} y R_{23} se selecciona independientemente entre:

- halo
- alquilo (C_1-C_4)-O- insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo;
- alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por OH, -O-alquilo (C_1-C_2) o 1, 2 o 3 halo,

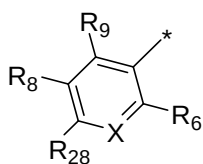
- $\text{HOC(O)-(CH}_2\text{)}_n\text{--}$,
- $\text{H}_3\text{C-C(O)(CH}_2\text{)}_n\text{--}$,
- alquilo $(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{--O-C(O)(CH}_2\text{)}_n\text{--}$,
- $=\text{O}$
- azetidino o pirrolidino, en donde dicho azetidino y pirrolidino están unidos al resto de la molécula mediante el átomo de N, y están respectivamente insustituídos o sustituidos por 1 o 2 F,
- $\text{R}_{25}(\text{R}_{24})\text{N--}$, en donde R_{24} es H o alquilo $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ insustituído o sustituido por 1, 2 o 3 halo, R_{25} es H o alquilo $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ insustituído o sustituido por 1, 2 o 3 halo,
- OH

en donde n es 0, 1 o 2,

con la condición que cuando R_1 es un anillo, luego:

- cada átomo anular R_1 adyacente al átomo anular R_1 por el cual dicho anillo R_1 está unido al resto de la molécula, es independientemente insustituído o sustituido por halo solamente, en particular, independientemente insustituído o sustituido con un sustituyente F, y
- dicho anillo R_1 está unido al resto de la molécula mediante un átomo de nitrógeno anular R_1 , o un átomo de carbono anular R_1 que está doblemente enlazado a un átomo anular R_1 adyacente;

R_2 es el resto:



R_6 se selecciona entre:

- H,
- halo,
- alquilo $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ insustituído o sustituido por 1, 2 o 3 halo,
- cicloalquilo $(\text{C}_3\text{--C}_5)$ insustituído o sustituido por 1, 2 o 3 halo,
- $\text{--O alquilo } (\text{C}_1\text{--C}_4)$ insustituído o sustituido por 1, 2 o 3 halo,
- OH, y

- CN;

R₈ se selecciona entre H, halo, y alquilo (C₁–C₄) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo,

R₉ se selecciona entre H, O–CH₃, OH, CN, CH₃ y halo;

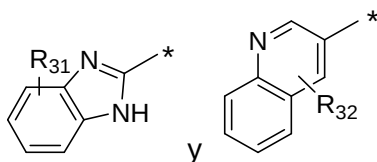
R₂₈ se selecciona entre:

- SF₅,
- H,
- –C(O)H,
- halo,
- alquilo (C₁–C₄) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo,
- alquinilo (C₁–C₄),
- alquenilo (C₁–C₄),
- cicloalquilo (C₃–C₅) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo, y
- OCF₃;

X se selecciona entre C–R₇ y N, en donde R₇ es H o halo, o R₇ puede unirse, junto con R₂₈ o R₆, y los átomos a los cuales están unidos, para formar un anillo cicloalquilo (C₄–C₆) fusionado, en donde dicho anillo cicloalquilo (C₄–C₆) fusionado es insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo,

o

R₂ se selecciona entre:



en donde

R₃₁ se selecciona entre H, halo y CH₃,

R₃₂ se selecciona entre H, halo y CH₃,

R₃ se selecciona entre:

- halo, y
- alquilo (C₁–C₄) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo y OH,
- o dos sustituyentes R₃ en el mismo átomo de carbono anular pueden unirse, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, para formar un anillo ciclopropilo;

x es 0, 1 o 2;

R₄ se selecciona entre:

alquilo (C₁–C₄);

–heteroarilo 1, en donde dicho heteroarilo 1 es un anillo monocíclico, totalmente insaturado, de 5 o 6 miembros que comprende átomos de carbono anulares y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos anulares independientemente seleccionados entre N, O y S;

–heteroarilo 2, en donde dicho heteroarilo 2 es un anillo bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros que comprende átomos de carbono anulares y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos anulares independientemente seleccionados entre N, O y S, y en donde ambos anillos están totalmente insaturados, o un anillo está totalmente insaturado, y el otro está saturado o parcialmente insaturado, y en donde los heteroátomos pueden estar en uno o ambos anillos;

–fenilo;

en donde heteroarilo 1, heteroarilo 2 y fenilo están respectivamente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄, en donde cada R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ se selecciona independientemente entre:

- H,
- halo,
- alquilo (C₁–C₄) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo,
- alquilo (C₁–C₂) sustituido por –O–alquilo (C₁–C₂) u OH,
- –S–alquilo (C₁–C₃),
- –O alquilo (C₁–C₄) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo,
- OH,
- cicloalquilo (C₃–C₅), en donde dicho cicloalquilo (C₃–C₅) es insustituido o sustituido por 1 o 2 halo,
- –O–cicloalquilo (C₃–C₅),
- –NR₃₄R₃₅ en donde R₃₄ y R₃₅ se seleccionan independientemente entre:

- o H,
 - o alquilo (C_1-C_4), en donde dicho alquilo (C_1-C_4) es insustituido o sustituido por OH o $-O$ alquilo (C_1-C_2),
 - o y en donde R_{34} y R_{35} pueden unirse, junto con el átomo al cual están unidos, para formar un anillo de azetidina, pirrolidinilo o piperidina, en donde dicha azetidina, pirrolidinilo o piperidina están insustituidos o sustituidos con CH_3 ;
- CN,
 - $-alqueno$ (C_2-C_4),
 - $-alquino$ (C_2-C_4),
 - $=O$
 - $-C(O)H$, y
 - $-C(O)alquilo$ (C_1-C_4);

con la condición que:

– un sustituyente OH esté presente en el heteroarilo 1, heteroarilo 2 y fenilo, y dicho OH está en la posición orto del anillo R_4 , con relación a la posición que une R_4 al enlazador – A–,

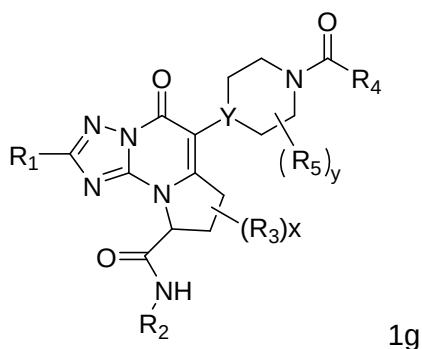
o

– un sustituyente $=O$ está presente en heteroarilo 1 y heteroarilo 2;

y los restantes R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} son tal cual han sido definidos,

y * indica un punto de unión. Las formas de realización específicas de dicho compuesto de la fórmula (I), en particular formula (I') o (I''), están descriptos en la presente.

En una forma de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (1 g) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



R_{28} se selecciona entre SF_5 , halo, alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 halo y $-C(O)H$;

X se selecciona entre $C-R_7$ y N; y

R_7 se selecciona entre H y halo;

R_3 es alquilo (C_1-C_4) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo y OH;

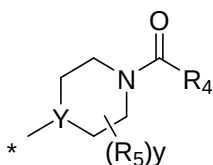
x es 0 o 1;

Y es CH o N, en particular N;

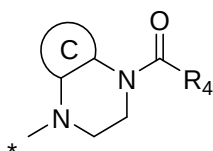
y es 0, 1 o 2;

R_5 se selecciona entre CH_3 ;

o en donde in el resto:



dos sustituyentes R_5 en los átomos de carbono adyacentes se unen para formar el anillo C:

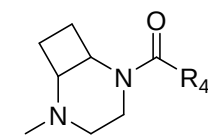


—en donde el anillo C es un anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado, en particular un anillo ciclobutilo fusionado, y dicho anillo cicloalquilo (C_3-C_6) fusionado es insustituido o sustituido con 1 o 2 grupos R_{40} , en donde dicho R_{40} se selecciona entre:

- alquilo (C_1-C_2), en donde cada alquilo (C_1-C_2) es independientemente insustituido o sustituido por OH o 1, 2 o 3 halo,
- halo, en particular F,
- o en donde dos sustituyentes R_{40} en el mismo átomo de carbono anular pueden unirse, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, para formar un anillo espiro cicloalquilo (C_3-C_4) o un anillo espiro heterociclilo de 3 o 4

miembros, en donde dicho anillo espiro heterociclilo contiene átomos anulares de carbono anular y un heteroátomo anular seleccionado entre O, N y S;

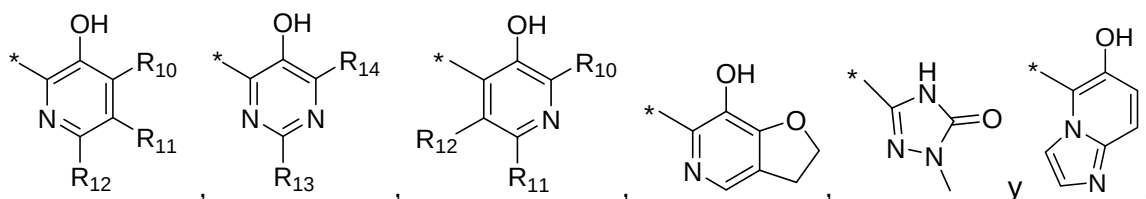
- o en donde dos sustituyentes R_{40} en los átomos de carbono adyacentes se unen con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo ciclopropilo fusionado;



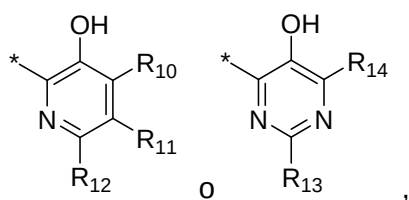
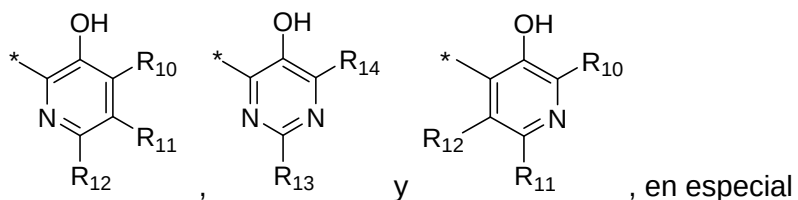
y el anillo C en particular, es ;

R_4 se selecciona entre:

CH_3 ,



en particular



en donde

R_{10} se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo, $-O$ -alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo;

R_{11} se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo;

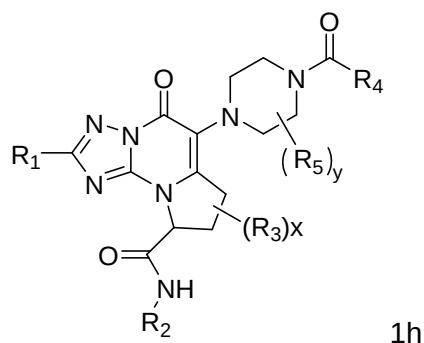
R_{12} se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo;

R_{13} se selecciona entre H, $-S-CH_3$, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo; y

R_{14} se selecciona entre H, halo, alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo, O–alquilo (C_1-C_2) insustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes halo, y ciclopropilo.

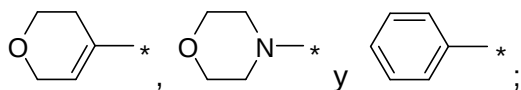
En particular, R_1 , R_2 , R_3 , x, R_5 , y, Y y R_4 han sido descritos en las formas de realización de la presente.

En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (1h) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

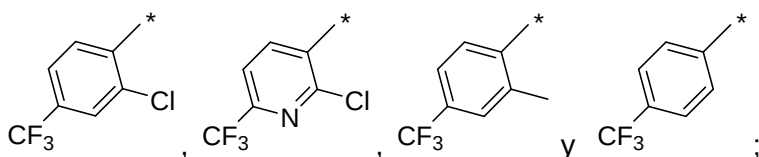


en donde:

R_1 se selecciona entre:



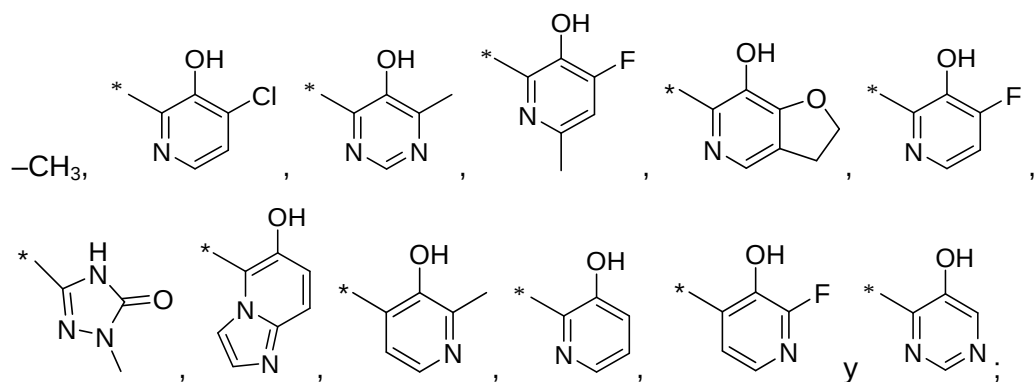
R_2 se selecciona entre:



R_3 es CH_3 ;

x es 0 o 1;

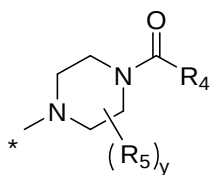
R₄ se selecciona entre:



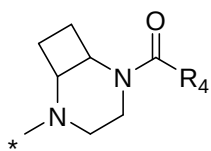
y es 0 o 1;

R₅ se selecciona entre CH₃;

o en donde el resto:



es



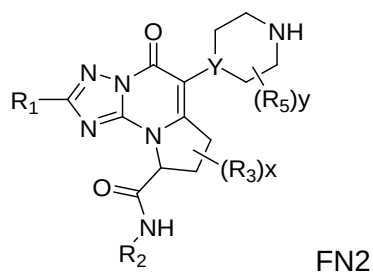
En particular, R₁, R₂, R₃, x, R₅, e y R₄ han sido descritos en las formas de realización de la presente.

Además se proporciona un compuesto intermedio o una sal del mismo, que se usa en la síntesis química de un compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente.

En otro aspecto, se proporciona un proceso, o un paso de proceso, en la síntesis de un compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente.

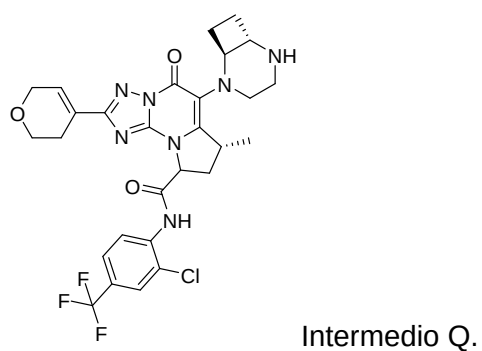
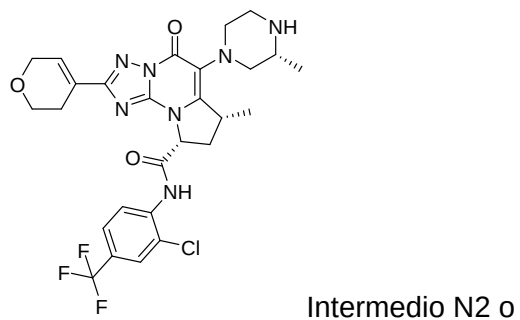
Por ejemplo, en una forma de realización de la invención se proporciona un compuesto intermedio

de la Fórmula FN2:

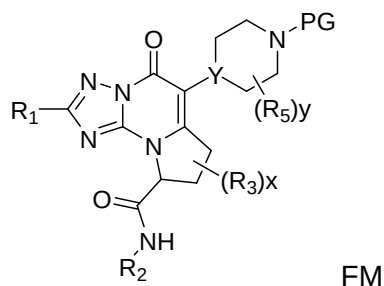


en donde Y, R₁, R₂, R₃, x, R₅, e y son tal cual han sido definidos.

Por ejemplo, un compuesto intermedio N2:

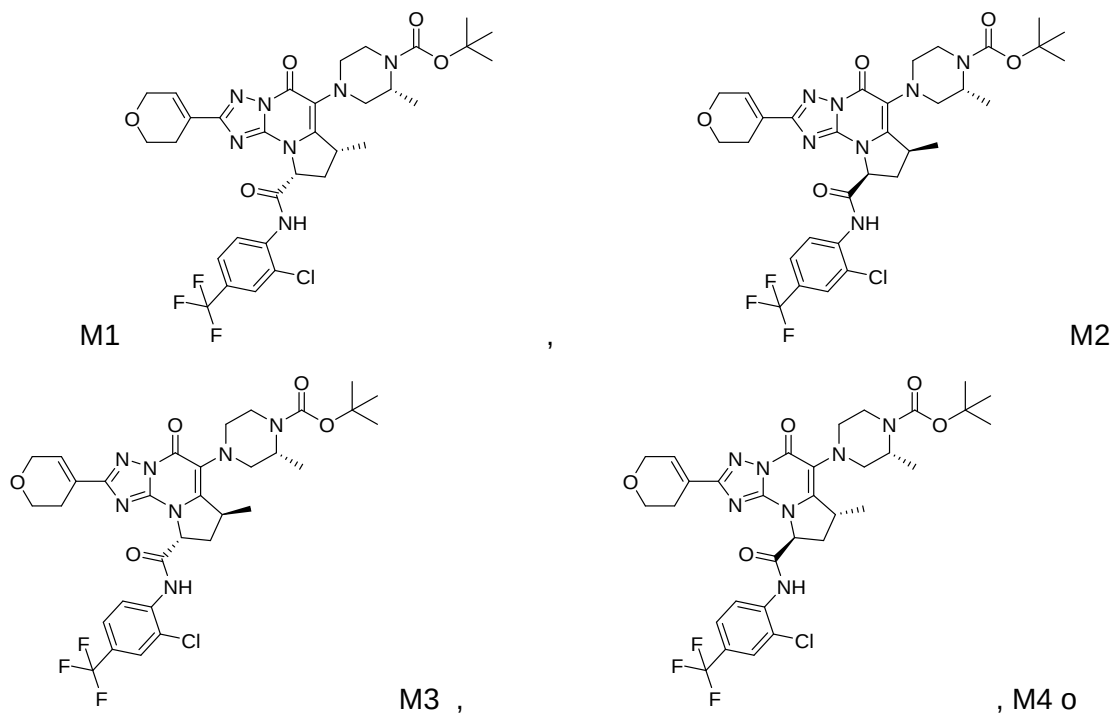


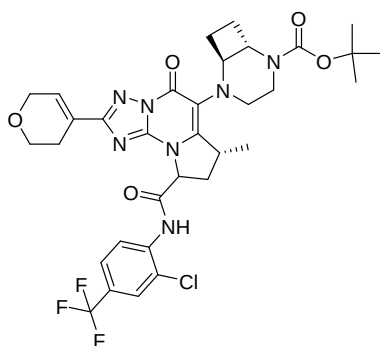
En otra forma de realización de la invención se proporciona un compuesto intermedio de la fórmula FM:



en donde Y, R₁, R₂, R₃, x, R₅, e y son tal cual han sido definidos, y PG es cualquier grupo protector adecuado, incluyendo BOC (terc-butiloxycarbonilo). Tales grupos protectores adecuados son conocidos por el experto en la técnica.

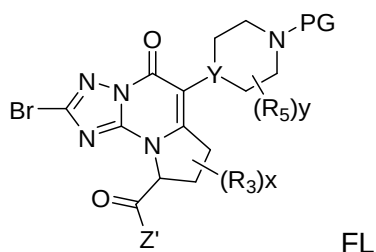
Por ejemplo, se proporciona un compuesto intermedio M1, M2, M3, M4 o QPG:





Intermedio QPG.

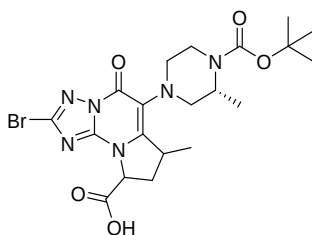
En otra forma de realización de la invención se proporciona un compuesto intermedio de la fórmula FL:



FL

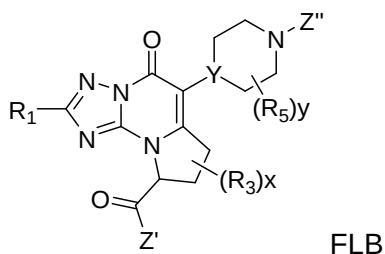
en donde Y, R₃, x, R₅, e y son tal cual han sido definidos, en donde Z' es OH o O–C(CH₃)₃. PG es cualquier grupo protector adecuado, incluyendo BOC (terc–butiloxycarbonilo). Tales grupos protectores adecuados son conocidos por el experto en la técnica.

Por ejemplo, se proporciona un compuesto intermedio L:



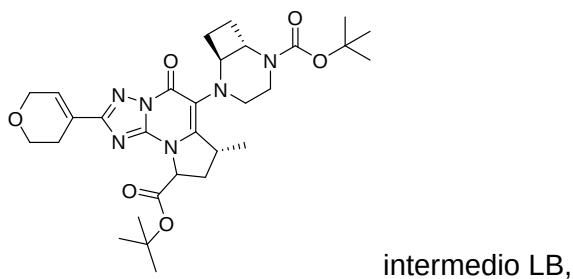
Intermedio L.

En otra forma de realización de la invención se proporciona un compuesto intermedio de la fórmula:

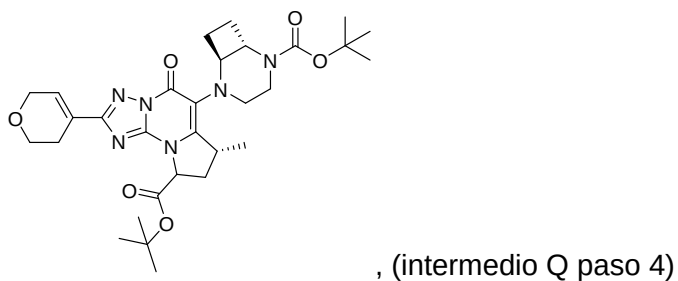


en donde Y, R₁, R₃, x, R₅ e y son tal cual han sido definidos, Z' es OH o O-C(CH₃)₃ y Z'' es H o PG, en donde PG es cualquier grupo protector adecuado, incluyendo BOC (terc-butiloxicarbonilo). Los grupos protectores adecuados son conocidos por el experto en la técnica.

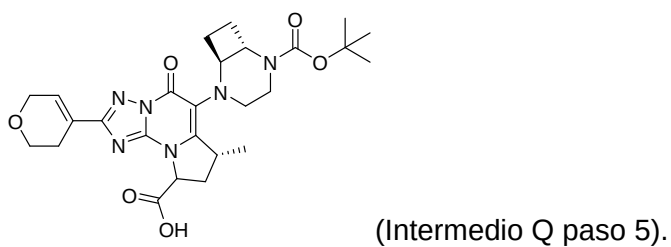
Por ejemplo, se proporciona un compuesto intermedio LB:



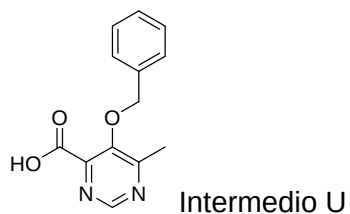
o intermedio Q4:



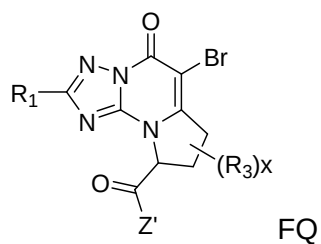
o intermedio Q5:



En otra forma de realización se proporciona un compuesto intermedio U:

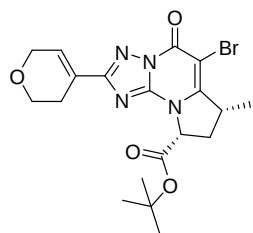


En otra forma de realización de la invención se proporciona un compuesto intermedio de la fórmula FQ:

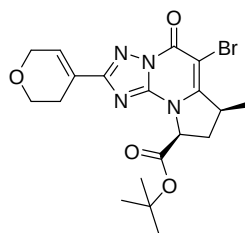


en donde R_1 , R_3 y x son tal cual han sido definidos, y Z' es OH o $O-C(CH_3)_3$.

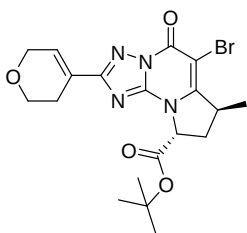
Por ejemplo, se proporciona un compuesto intermedio Q3.1, Q3.2, Q3.3 o Q3.4;



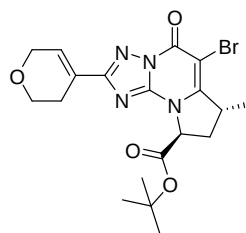
Q3.1



Q3.2



Q3.3



Q3.4.

En un aspecto adicional, la invención es la reivindicada o descrita en la presente.

Formulaciones

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización adicional, la composición comprende por lo menos dos portadores farmacéuticamente aceptables, como aquellos descritos en la presente. La composición farmacéutica se puede formular para vías particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral (por ejemplo, por inyección, infusión, administración transdérmica o tópica) y administración rectal, en particular administración oral. La administración tópica también puede referirse a la aplicación por inhalación o intranasal. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar en forma sólida (incluyendo, entre otras, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida. (incluyendo, entre otras, soluciones, suspensiones o emulsiones). Los comprimidos pueden estar recubiertos con una película o con un recubrimiento entérico según métodos conocidos en la técnica. Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con uno o más entre:

- a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos además
- c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; en su caso
- d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y
- e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Los compuestos destinados a la administración parenteral u oral se pueden solubilizar utilizando varios métodos, incluidas nanosuspensiones, dispersiones sólidas y liposomas (van Hoogevest P., Xiangli L., and Alfred F. "Drug delivery strategies for poorly water-soluble drugs: the industrial perspective" Expert Opinion on Drug Delivery 2011, 8(11), 1481–1500).

Las tecnologías de dispersión de sólidos se han utilizado para mejorar las características de disolución y la biodisponibilidad de los fármacos administrados por vía oral (Dhirendra K et al: 'Solid dispersions: A review', Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, University of Karachi, Pakistan, vol,22, no,2. 30 April 200, páginas 234–246).

Los enfoques típicos para solubilizar compuestos para administración parenteral son la optimización del pH o el uso de codisolventes (por ejemplo, PEG300, PEG400, propilenglicol o etanol). Si estos enfoques, por alguna razón, no son factibles, se puede considerar el uso de tensioactivos (por ejemplo Tween® 80 o Cremophor EL®). Las ciclodextrinas están consolidadas como agentes solubilizantes seguros. Los compuestos con alta solubilidad en aceites naturales (por ejemplo propofol) pueden solubilizarse en emulsiones grasas parenterales.

Además se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

Usos

Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, propiedades inhibitoras de WRN, por ejemplo, conforme lo indicado en las pruebas in vitro e in vivo provistas en las siguientes secciones, y por lo tanto están indicados para terapia o para su uso como químicos de investigación, por ejemplo como una sonda química, y como compuestos herramienta.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo, descrito en la presente, para usar como un químico de investigación, por ejemplo un compuesto herramienta o una sonda química, en particular para la investigación en WRN. En otra forma de realización se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo, descrito en la presente, como un químico de investigación, por ejemplo un compuesto herramienta o una sonda química, en particular para la investigación en WRN.

Además se proporciona un compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento del cáncer. Los cánceres que pueden tratarse mediante la inhibición de WRN incluyen cánceres que están caracterizados como con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o reparación deficiente de desajustes (dMMR). En particular, un compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser útil en el tratamiento de un cáncer caracterizado como con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o reparación deficiente de desajustes (dMMR).

Además se proporciona un compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como un medicamento. En particular, dicho uso es:

- para el tratamiento de una enfermedad que se trata mediante la inhibición de WRN,
- para el tratamiento del cáncer,
- para el tratamiento de un cáncer que se caracteriza como con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o reparación deficiente de desajustes (dMMR),
- para el tratamiento de un cáncer que se caracteriza como con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o reparación deficiente de desajustes (dMMR), como cáncer colorrectal, gástrico, de próstata, endometrial, adrenocortical, uterino, de cuello uterino, esofágico, de mama, de riñón y de ovario,
- para el tratamiento de un cáncer que se caracteriza como con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o reparación deficiente de desajustes (dMMR) que se selecciona entre cáncer colorrectal, gástrico, de próstata y de endometrio, o
- para el tratamiento del cáncer en donde el cáncer caracterizado como con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o reparación deficiente de desajustes (dMMR) se selecciona entre carcinoma endometrial del cuerpo uterino, adenocarcinoma de colon, adenocarcinoma de estómago, adenocarcinoma de recto, carcinoma adrenocortical, carcinosarcoma uterino, carcinoma cervical de células escamosas, adenocarcinoma endocervical, carcinoma de esófago, carcinoma de mama, carcinoma renal de células claras, cáncer de próstata y cistoadenocarcinoma seroso de ovario.

Además se proporciona un método para:

- modular la actividad de WRN en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

- inhibir WRN en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- tratar un trastorno o enfermedad que puede tratarse mediante la inhibición de WRN en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- tratar un cáncer en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- tratar un cáncer en un sujeto, que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer se caracteriza como con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o reparación deficiente de desajustes (dMMR). En particular, el cáncer caracterizado como con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o reparación deficiente de desajustes (dMMR) se selecciona entre cáncer colorrectal, gástrico, de próstata, endometrial, adrenocortical, uterino, de cuello uterino, esofágico, de mama, de riñón y de ovario. Más específicamente, el cáncer caracterizado como con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o reparación deficiente de desajustes (dMMR) se selecciona entre cáncer colorrectal, gástrico, de próstata y de endometrio. Los ejemplos incluyen carcinoma endometrial del cuerpo uterino, adenocarcinoma de colon, adenocarcinoma de estómago, adenocarcinoma de recto, carcinoma adrenocortical, carcinosarcoma uterino, carcinoma cervical de células escamosas, adenocarcinoma endocervical, carcinoma de esófago, carcinoma de mama, carcinoma renal de células claras, cáncer de próstata y cistoadenocarcinoma seroso de ovario.

Además se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

- en terapia,
- en la elaboración de un medicamento,
- en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del cáncer. En particular, dicho cáncer se caracteriza como con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o reparación deficiente de desajustes (dMMR),
- en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad que puede tratarse mediante la inhibición de WRN,

en donde en particular, el cáncer se caracteriza como con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o reparación deficiente de desajustes (dMMR), por ejemplo cáncer colorrectal,

gástrico, de próstata, endometrial, adrenocortical, uterino, de cuello uterino, esofágico, de mama, de riñón y de ovario, en particular, cáncer colorrectal, gástrico, de próstata o de endometrio, o carcinoma endometrial del cuerpo uterino, adenocarcinoma de colon, adenocarcinoma de estómago, adenocarcinoma de recto, carcinoma adrenocortical, carcinosarcoma uterino, carcinoma cervical de células escamosas, adenocarcinoma endocervical, carcinoma de esófago, carcinoma de mama, carcinoma renal de células claras y cistoadenocarcinoma seroso de ovario.

En algunas formas de realización, el sujeto tiene o se ha establecido que padece un cáncer con inestabilidad de microsatélites (MSI-H), por ejemplo, en referencia a un control, por ejemplo, un sujeto normal. En una forma de realización, el sujeto tiene tumores sólidos avanzados MSI-H, un cáncer colorrectal (CRC), de endometrio, de útero, de estómago u otro cáncer MSI-H. En algunas formas de realización, el sujeto padece un cáncer colorrectal (CRC), de endometrio o de estómago, un cáncer que tiene o se identifica que tiene una inestabilidad de microsatélites (MSI-H), por ejemplo, en referencia a un control, por ejemplo, un sujeto normal. Tales técnicas de identificación son conocidas en la técnica.

Formas

Dependiendo de la elección de los materiales de partida y los procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en forma de uno de los posibles estereoisómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo como isómeros ópticos puros, o como mezclas de estereoisómeros, como racematos y mezclas de diastereoisómeros, dependiendo en el número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención pretende incluir todos los estereoisómeros posibles, incluidas las mezclas racémicas, las mezclas diastereoméricas y las formas ópticamente puras. Los estereoisómeros (R) y (S) ópticamente activos pueden prepararse utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser de configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

De acuerdo con la presente, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular las "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente

aceptables" hace referencia a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de la presente invención y que típicamente no son biológicamente o por otro motivo indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden obtener con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.

Los ácidos inorgánicos de los que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Los ácidos orgánicos de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.

Se pueden formar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con bases orgánicas e inorgánicas.

Las bases inorgánicas de las que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En determinadas formas de realización, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

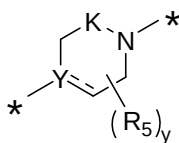
En una forma de realización específica, se proporciona una sal de sodio de un compuesto descrito en la presente.

Las bases orgánicas de las que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la presente invención en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato.

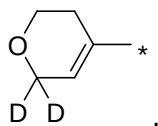
Cualquier fórmula expresada en la presente también pretende representar las formas no marcadas así como formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras representadas por las fórmulas expresadas en la presente, con la diferencia que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados. Los isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, isótopos de hidrógeno. Por ejemplo, la invención incluye formas deuteradas de los compuestos ejemplificados divulgados en la presente.

Por ejemplo, uno o más átomos de H en el anillo:



pueden ser reemplazados por deuterio,

o uno o más átomos en el resto R_1 puede ser reemplazado por deuterio:



Además, la incorporación de ciertos isótopos, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media in vivo o una reducción de los requisitos de dosificación o una mejora en el índice terapéutico o tolerabilidad. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituto de un compuesto de la presente invención. La concentración de deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" de acuerdo con la presente hace referencia a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de la presente invención se indica como deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de por lo menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), por lo menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), por lo menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), por lo menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), por lo menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), por lo menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), por lo menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), por lo menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), por lo menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o por lo menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio). Debe entenderse que el término "factor de enriquecimiento isotópico" se puede aplicar a cualquier isótopo de la misma manera que se describe para el deuterio.

Otros ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro, tales como ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , respectivamente. En consecuencia, debe entenderse que la invención incluye compuestos que incorporan uno o más de cualquiera de los isótopos mencionados anteriormente, incluidos, por ejemplo, isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que isótopos no radiactivos, tales como ^2H y ^{13}C están presentes. Estos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección o formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) incluyendo ensayos de distribución en tejidos de sustratos o fármacos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un ^{18}F o compuesto marcado puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos

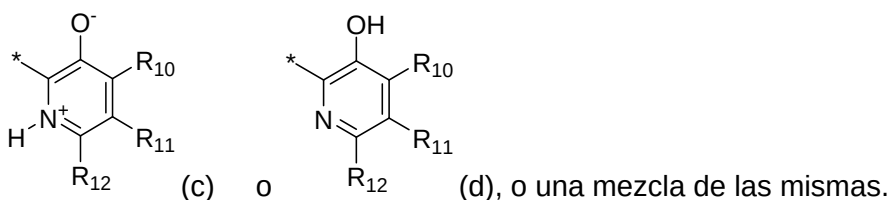
análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntas usando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Definiciones

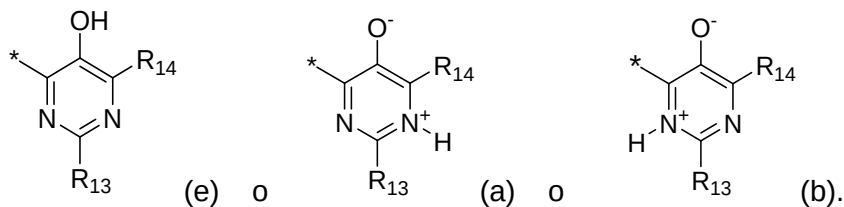
Un 'compuesto de la presente invención' o 'el compuesto de la fórmula (I)' o un 'compuesto de la fórmula 1a', incluye un zwitterión del mismo, un no zwitterión del mismo (forma no cargada), o una sal farmacéuticamente aceptable de dicha forma zwitteriónica o no zwitteriónica del mismo.

'Zwitterión' o 'forma zwitteriónica' hace referencia a un compuesto que contiene grupos funcionales con carga positiva y negativa.

Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente puede incluir las siguientes formas, en donde R_4 es la forma zwitteriónica (c) o la forma no zwitteriónica (d),



El compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente puede incluir además las siguientes formas, en donde R_4 es la forma zwitteriónica (a) o (b) o la forma no zwitteriónica (e),



o una mezcla de dos de las mismas, o una mezcla las tres.

halo significa fluoro, cloro o bromo, en particular fluoro o cloro.

Los grupos alquilo y alcoxi, que contienen el número requerido de átomos de carbono, pueden ser no ramificados o ramificados. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo,

etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi.

'=O' hace referencia a un sustituyente oxo.

Cuando R_1 es cicloalquenilo sustituido o insustituido, dicho cicloalquenilo incluye, pero no se limita a, grupos tales como ciclohexenilo, en particular ciclohex-1-en-1-ilo.

Cuando R_1 es heterociclilo sustituido o insustituido, dicho heterociclilo incluye, pero no se limita a, grupos como morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 6-oxa-3-azabicyclo [3,1,1] heptan-3-ilo, 5,6-dihidro-1,4-dioxin-2-ilo, dihidropiranilo, en particular 3,4-dihidro-2H-piran-6-ilo, 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo y 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo, como 1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo y 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo y dihidropiridinilo, como 3,6-dihidropiridinilo.

Cuando R_1 es heteroarilo, dicho heteroarilo es un grupo monocíclico totalmente insaturado (incluye aromáticos) de 5 o 6 miembros que comprende átomos de carbono anulares y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos anulares independientemente seleccionados entre N, O y S, preferentemente 1 o 2 heteroátomos anulares, preferentemente en donde el número total de átomos de S anulares no excede 1 y el número total de átomos de O anulares no excede 1. Cuando R_1 es heteroarilo sustituido o insustituido, dicho heteroarilo incluye, entre otros, grupos sustituidos o insustituidos como piridinilo, en particular piridin-3-ilo.

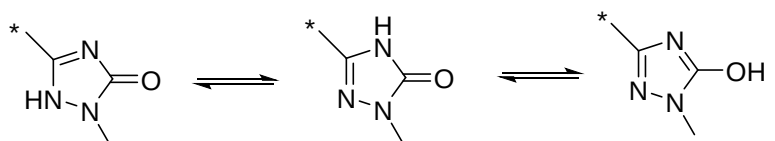
—'heteroarilo 1' es un anillo monocíclico, totalmente insaturado (incluye aromáticos) de 5 o 6 miembros que comprende átomos de carbono anulares y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos anulares independientemente seleccionados entre N, O y S. Preferentemente, el número total de átomos de S anulares no excede 1 y el número total de átomos de O anulares no excede 1. En particular, dicho heteroarilo 1 comprende átomos de carbono anulares y uno o dos átomos de nitrógeno solamente. Heteroarilo 1 incluye, entre otros, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazolilo y pirazinilo, en particular piridilo, pirimidinilo y triazolilo.

—'heteroarilo 2', en donde dicho heteroarilo 2 es un anillo bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros que comprende átomos de carbono anulares y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos

anulares independientemente seleccionados entre N, O y S, y en donde ambos anillos están totalmente insaturados (incluidos aromáticos), o un anillo está totalmente insaturado (incluidos aromáticos), y el otro está saturado o parcialmente insaturado, y en donde los heteroátomos pueden estar en uno o ambos anillos. Preferentemente, el número total de átomos de S anulares no excede 1 y el número total de átomos de O anulares no excede 1. En particular, el anillo que está unido al resto de la molécula mediante el enlazador –A– está totalmente insaturado. Heteroarilo 2 incluye, entre otros, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, pirrolopiridinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, indolinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirrolopiridazinilo, pirrolopiridinilo, imidazopirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, piridopirimidinilo, piridopirazinilo, pirimidopirimidinilo, pirazinopirazinilo, hidropiranopiridinilo, en particular hidrofuropiridinilo en especial dihidrofuropiridinilo, e imidazopiridinilo.

La invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula (I).

Por ejemplo, cuando heteroarilo 1 y heteroarilo 2 son sustituidos por =O, pueden formar tautómeros, por ejemplo como sigue:



El término "cáncer" se refiere a una enfermedad caracterizada por el crecimiento rápido e descontrolado de células aberrantes. Las células cancerosas pueden diseminarse localmente o a través del torrente sanguíneo y el sistema linfático a otras partes del cuerpo. Ejemplos de varios cánceres se describen a lo largo de la presente e incluyen, entre otros, cáncer colorrectal, gástrico, endometrial, de próstata, adrenocortical, uterino, de cuello uterino, esofágico, de mama, de riñón, de ovario y similares.

Los términos "tumor" y "cáncer" se usan indistintamente en la presente, por ejemplo, ambos términos abarcan tumores sólidos y líquidos, por ejemplo, difusos o circulantes. De acuerdo con la presente, el término "cáncer" o "tumor" incluye cánceres y tumores premalignos, así como malignos.

'Inhibidor de WRN' o 'Inhibidor de helicasa WRN' de acuerdo con la presente hace referencia a un compuesto que inhibe la helicasa de ADN RecQ del Síndrome de Werner (WRN). El término "WRN" de acuerdo con la presente se refiere a la proteína de la helicasa de ADN RecQ del Síndrome de Werner. El término "WRN" incluye mutantes, fragmentos, variantes, isoformas y homólogos de WRN de tipo salvaje de longitud completa. En una forma de realización, la proteína es codificada por el gen WRN (ID Entrez 7486; Ensembl ID ENSG00000165392). Los ejemplos de secuencias de WRN están disponibles en la base de datos de Uniprot con el número de acceso Q14191.

Una 'enfermedad o afección mediada por WRN' incluye una enfermedad o afección, como el cáncer, que se trata mediante la inhibición de WRN. En particular, esto puede incluir cánceres caracterizados como inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o reparación deficiente de desajustes (dMMR).

'Cáncer con microsatélites inestables', 'cáncer con alta inestabilidad de microsatélites', 'cáncer con microsatélites altos' y 'cáncer con MSI-alta' 'MSI^{hi}' y 'MSI-H' cuando se usan en la presente, se usan indistintamente y describen cánceres que tienen una gran cantidad de alteraciones en la longitud de las secuencias genómicas repetitivas simples dentro de microsatélites.

La determinación del estado tumoral MSI-H o dMMR para pacientes puede llevarse a cabo utilizando, por ejemplo, pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el estado de MSI-H o pruebas de inmunohistoquímica (IHC) para dMMR. Los métodos para la identificación del estado tumoral MSI-H o dMMR están descritos, por ejemplo, en Ryan et al. Crit Rev Oncol Hematol. 2017; 116:38–57; Dietmaier and Hofstadter. Lab Invest 2001, 81:1453–1456; y Kawakami et al. Curr Treat Options Oncol. 2015; 16(7): 30).

La inestabilidad de microsatélites se puede encontrar en el cáncer colorrectal, el cáncer gástrico y el cáncer de endometrio en particular, pero también en los cánceres adrenocorticales, uterinos, cervicales, esofágicos, de mama, renales, de próstata y de ovario. Los ejemplos de cánceres con microsatélites altos incluyen carcinoma endometrial del cuerpo uterino, adenocarcinoma de colon, adenocarcinoma de estómago, adenocarcinoma de recto, carcinoma adrenocortical, carcinosarcoma uterino, carcinoma cervical de células escamosas, adenocarcinoma endocervical, carcinoma de esófago,

carcinoma de mama, carcinoma renal de células claras y cistoadenocarcinoma seroso de ovario.

Un cáncer que tiene "reparación deficiente de desajustes" (dMMR) o "carácter dMMR" incluye tipos de cáncer asociados con mutaciones documentadas de MLH1, PMS2, MSH2, MSH3, MSH6, MLH3 y PMS1 o silenciamiento epigenético, sitios frágiles de microsatélites u otros mecanismos de inactivación, incluidos, entre otros, cánceres de pulmón, mama, riñón, intestino grueso, ovario, próstata, tracto aerodigestivo superior, estómago, endometrio, hígado, páncreas, tejido hematopoyético y linfoide, piel, tiroides, pleura, ganglios autónomos, sistema nervioso central, tejido blando, sarcomas pediátricos rabdoides, melanomas y otros cánceres. Una célula o cáncer con reparación de desajustes "defectuosa" tiene una cantidad de reparación de desajustes significativamente reducida (por ejemplo, por lo menos de aproximadamente 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 %). En algunos casos, una célula o cáncer que es defectuoso en la reparación de desajustes no realizará la reparación de desajustes.

De acuerdo con la presente, la expresión "composición farmacéutica" hace referencia a un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable, en una forma adecuada para administración oral o parenteral.

De acuerdo con la presente, la expresión "portador farmacéuticamente aceptable" hace referencia a una sustancia útil en la preparación o uso de una composición farmacéutica e incluye, por ejemplo, diluyentes adecuados, disolventes, medios de dispersión, tensioactivos, antioxidantes, conservantes, agentes isotónicos, agentes tamponantes, emulsionantes, agentes retardadores de la absorción, sales, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes humectantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes y combinaciones de los mismos, conocidos por el experto en la técnica (véase, por ejemplo, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049–1070).

Las expresiones "letalidad sintética" y "letal sintético" se utilizan para referirse a la viabilidad celular reducida y/o a una tasa reducida de proliferación celular causada por una combinación de mutaciones o enfoques para causar la pérdida de la función (por ejemplo,

interferencia de ARN o inhibición de la función de una proteína) en dos o más genes pero no por la pérdida de función de uno solo de estos genes.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención hace referencia a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de una enzima o proteína, o mejorará los síntomas, aliviará las condiciones, retardará o retrasará la progresión de la enfermedad, o evitará una enfermedad, etc.

En una forma de realización, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" hace referencia a la cantidad del compuesto de la presente invención que, al ser administrada al sujeto, es efectiva para (1) por lo menos aliviar, prevenir y/o mejorar parcialmente una afección, un trastorno o una enfermedad (i) mediada por WRN, o (ii) asociada con la actividad de WRN, o (iii) caracterizada por la actividad (normal o anormal) de WRN; o (2) reducir o inhibir la actividad de WRN.

En otra forma de realización, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" hace referencia a la cantidad del compuesto de la presente invención que, al ser administrada a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para, por lo menos, reducir o inhibir parcialmente la actividad de WRN, o reducir los niveles de la proteína WRN.

De acuerdo con la presente, la expresión "sujeto" hace referencia a primates (por ejemplo, humanos, machos o hembras), perros, conejos, cobayos, cerdos, ratas y ratones. En ciertas formas de realización, el sujeto es un primate, una rata o un ratón. En aún otras formas de realización, el sujeto es un ser humano.

De acuerdo con la presente, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma o trastorno o enfermedad determinados, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

De acuerdo con la presente, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno hace referencia a aliviar o mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad o por lo menos uno entre los

síntomas clínicos de la misma); o aliviar o mejorar al menos un parámetro físico o biomarcador asociado con la enfermedad o trastorno, incluidos aquellos que pueden no ser discernibles para el paciente.

De acuerdo con la presente, el término “prevenir”, “previniendo” o “prevención” de cualquier enfermedad o trastorno hace referencia al tratamiento profiláctico de la enfermedad o trastorno; o a retrasar la aparición o progresión de la enfermedad o trastorno.

De acuerdo con la presente, un sujeto “necesita” un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológica, médicamente o en la calidad de vida con dicho tratamiento.

De acuerdo con la presente, las formas singulares de los artículos en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse como comprensivas de los plurales salvo indicación en contrario o que surja claramente del contexto.

La expresión “puede unirse” significa que se une o no se une.

La expresión “pueden reemplazarse por deuterio” significa que se reemplaza por deuterio o no se reemplaza por deuterio.

Salvo definición en contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que comúnmente les asigna un experto en la técnica. Si bien es posible utilizar métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en la práctica o ensayo de la presente invención, los métodos y materiales adecuados se describen seguidamente. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, y demás referencias mencionadas en la presente quedan incorporadas por completo como referencia. Además, los materiales, métodos y ejemplos son meramente ilustrativos y no pretenden ser limitativos. Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a la práctica en cualquier orden adecuado salvo indicación en contrario en la presente o que surja claramente del contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o de lenguaje ejemplificativo (por ejemplo, la expresión “tal como”) en la presente simplemente tiene por objeto ilustrar de una mejor manera la invención y no plantea una limitación al alcance del invento reivindicado.

Formas isoméricas

Todo átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del o los compuestos de la presente invención puede estar presente en forma racémica o enriquecido enantioméricamente, por ejemplo, en la configuración (*R*)–, (*S*)– o (*R,S*)–. En ciertas formas de realización, cada átomo asimétrico tiene por lo menos un 50% de exceso enantiomérico, por lo menos 60% de exceso enantiomérico, por lo menos 70% de exceso enantiomérico, por lo menos 80% de exceso enantiomérico, por lo menos 90% de exceso enantiomérico, por lo menos 95% de exceso enantiomérico, o por lo menos 99% de exceso enantiomérico en la configuración (*R*)– o (*S*)–. Los sustituyentes en los átomos con enlaces dobles insaturados, de ser posible, pueden estar presentes en forma *cis*– (*Z*) o *trans*– (*E*).

Por consiguiente, de acuerdo con la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles estereoisómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o sus mezclas, por ejemplo, como isómeros geométricos (*cis* o *trans*), diastereoisómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos sustancialmente puros o mezclas de los mismos.

Toda mezcla resultante de estereoisómeros se puede separar sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos, diastereómeros, racematos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Todo racemato resultante de los compuestos de la presente invención o de los intermedios se puede resolver en antípodos ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, por separación de sus sales diastereoméricas, obtenidas con un ácido o base ópticamente activa, y la liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular por lo tanto, se puede emplear un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los compuestos racémicos de la presente invención

también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la Fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de la Fórmula (I) mediante procedimientos de formación de cocristales conocidos. Dichos procedimientos incluyen triturar, calentar, co-sublimar, co-fundir o poner en contacto en solución los compuestos de la Fórmula (I) con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y aislar los cocristales así formados. Los formadores de cocristales adecuados incluyen los descriptos en WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención además proporciona cocristales que comprenden un compuesto de la Fórmula (I).

Además, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, pueden obtenerse también en forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que la invención abarque tanto las formas solvatadas como las no solvatadas. El término "solvato" hace referencia a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables) con una o más moléculas disolventes. Tales moléculas disolventes son las comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol y similares. El término "hidrato" hace referencia al complejo donde la molécula disolvente es agua.

Formas de dosificación

La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede, por ejemplo, presentarse en una dosificación unitaria de aproximadamente 1–1000 mg del o los ingredientes activos para un sujeto de aproximadamente 50–70 kg.

Combinaciones

"Combinación" se refiere a una combinación fija en una forma unitaria de dosificación, o a una administración combinada donde un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una pareja de combinación (por ejemplo, otro medicamento según se expone a continuación, también denominado "agente terapéutico" o "co-agente ") se puede administrar de forma independiente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo, especialmente cuando estos intervalos de tiempo permiten que las parejas de combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico. Los componentes individuales pueden envasarse en un kit o por separado. Uno o ambos componentes (por ejemplo, polvos o líquidos) pueden reconstituirse o diluirse a una dosis deseada antes de la administración. Los términos "coadministración" o "administración combinada" o similares, tal como se utilizan la presente, pretenden abarcar la administración de la pareja de combinación seleccionada a un solo sujeto que lo necesite (por ejemplo, un paciente), y tienen por objeto incluir regímenes de tratamiento en que los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo. El término "combinación farmacéutica" de acuerdo con la presente hace referencia a un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un agente terapéutico e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los agentes terapéuticos. El término "combinación fija" significa que los agentes terapéuticos, por ejemplo, un compuesto de la presente invención y una pareja de combinación, se administran a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los agentes terapéuticos, por ejemplo un compuesto de la presente invención y una pareja de combinación, se administran a un paciente como entidades separadas ya sea en forma simultánea, concurrente o secuencial sin límites de tiempo específicos, en donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más agentes terapéuticos.

Las combinaciones descritas en la presente pueden incluir un compuesto de la fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, uno o más agentes anticancerígenos, agentes citotóxicos o citostáticos, tratamiento hormonal, vacunas y/u otras inmunoterapias. En otras formas de realización, la combinación además se administra o usa en combinación con otras modalidades de tratamiento terapéutico, que incluyen cirugía, radiación, criocirugía y/o termoterapia. Dichas terapias de combinación pueden

utilizar convenientemente dosis más bajas de los agentes terapéuticos administrados, evitando así posibles toxicidades o complicaciones asociadas con el tratamiento.

Además se proporciona una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la presente, y uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales. El agente terapéutico adicional es, por ejemplo, un compuesto químico, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ácido nucleico, que es terapéuticamente activo o potencia la actividad terapéutica cuando se administra a un paciente en combinación con un compuesto de la presente invención. En particular, un agente terapéuticamente activo adicional es:

- un agente anticancerígeno,
- una quimioterapia,
- un quimioterapéutico seleccionado entre anastrozol (Arimidex®), bicalutamida (Casodex®), sulfato de bleomicina (Blenoxane®), busulfano (Myleran®), busulfano inyectable (Busulfex®), capecitabina (Xeloda®), N4-pentoxicarbonil-5-desoxi-5-fluorocitidina, carboplatino (Paraplatin®), carmustina (BiCNU®), clorambucilo (Leukeran®), cisplatino (Platinol®), cladribina (Leustatin®), ciclofosfamida (Cytosan® o Neosar®), citabirina, citosina arabinósido (Cytosar-U®), inyección de liposomas de citarabina (Dep°Cyt®), dacarbazina (DTIC-Dome®), dactinomicina (Actinomicina D, Cosmegan), daunorubicina hidrocloreto (Cerubidine®), inyección de liposomas de daunorubicina citrato (DaunoXome®), dexametasona, docetaxel (Taxotere®), doxorubicina hidrocloreto (Adriamycin®, Rubex®), etopósido (Vepesid®), fludarabina fosfato (Fludara®), 5-fluorouracilo (Aduvex®, Efudex®), flutamina (Eulexin®), tezacitabina, gemcitabina (difluorodesoxicidina), hidroxiurea (Hydrea®), Idarubicina (Idamycin®), ifosfamida (IFEX®), irinotecán (Camptosar®), L-asparaginasa (ELSPAR®), leucovorina cálcica, melfalán (Alkeran®), 6-mercaptopurina (Purinethol®), metotrexato (Folex®), mitoxantrona (Novantrone®), mylotarg, paclitaxel (Taxol®), fénix (Itrio90/MX-DTPA), pentostatina, polifeprosan 20 con implante de carmustina (Gliadel®), citrato de tamoxifeno (Nolvadex®), tenipósido (Vumon®), 6-tioguanina, tiotepa, tirapazamina (Tirazone®), hidrocloreto de topotecan inyectable (Hycamptin®), vinblastina (Velban®), vincristina (Oncovin®), y vinorelbina (Navelbine®), en particular fluorouracilo (5-FU) e irinotecán (Camptosar®).
- un inhibidor de PD-1,
- una molécula de anticuerpo anti-PD-1, o
- un inhibidor de PD-1 seleccionado entre PDR001 (Novartis), Nivolumab (Bristol-Myers Squibb), Pembrolizumab (Merck & Co), Pidilizumab (CureTech), MEDI0680 (Medimmune),

Cemiplimab (REGN2810, Regeneron), Dostarlimab (TSR-042, Tesaro), PF-06801591 (Pfizer), Tislelizumab (BGB-A317, Beigene), BGB-108 (Beigene), INCSHR1210 (Incyte), Balstilimab (AGEN2035, Agenus), Sintilimab (InnoVent), Toripalimab (Shanghai Junshi Bioscience), Camrelizumab (Jiangsu Hengrui Medicine Co.), y AMP-224 (Amplimmune), Penpulimab (Akeso Biopharma Inc), Zimberelimab (Arcus Biosciences Inc) y Prolgolimab (Biocad Ltd), en particular PDR001, más específicamente Tislelizumab (BGB-A317, Beigene).

En una forma de realización adicional, el agente terapéuticamente activo adicional es el quimioterapéutico irinotecán (Camptosar®).

En otra forma de realización, el agente terapéuticamente activo adicional es un inhibidor de PD-1, por ejemplo, PD-1 humana. En otra forma de realización, el inmunomodulador es un inhibidor de PD-L1, por ejemplo, PD-L1 humana. En una forma de realización, el inhibidor de PD-1 o PD-L1 es una molécula de anticuerpo anti PD-1 o PD-L1. En otra forma de realización, el agente terapéuticamente activo adicional es una molécula de anticuerpo anti-PD-1.

En una forma de realización adicional, el inhibidor de PD-1 es una molécula de anticuerpo anti-PD-1 conforme lo descrito en US 2015/0210769, publicada en Julio 30, 2015, titulada "Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof," que se incorpora por completo a la presente como referencia.

En otra forma de realización, se proporciona una combinación de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una quimioterapia, y un inhibidor de PD-1. En particular, la quimioterapia y el inhibidor de PD-1 se seleccionan entre aquellos descritos previamente. Más específicamente, la quimioterapia es irinotecán (Camptosar®) y el inhibidor de PD-1 es PDR001 o Tislelizumab. Tislelizumab puede tener una cadena pesada de la SEQ ID NO: 3 y una cadena ligera de la SEQ ID NO: 4. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-PD-1 se dosifica a 100 mg por semana. En algunas formas de realización, tislelizumab se dosifica a 300 mg IV el día 1 de cada ciclo de 28 días. En algunas formas de realización, tislelizumab puede dosificarse a 500 mg una vez cada cuatro (4) semanas.

En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1, por ejemplo, tislelizumab, comprende una cadena pesada y/o una cadena ligera, VH, VL, HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, y LCDR3 de las siguientes:

	Secuencia de Aminoácidos	
Cadena pesada	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTSYGVHWIRQPP GKGLEWIGVIYADGSTNYPNPSLKSRTISKDTSKNQVSLKLS SVTAADTAVYYCARAYGNYWYIDVWGQGTTTVTVSSASTKG PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPPVAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVWVAVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	SEQ ID NO: 3
Cadena ligera	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVSNDVAWYQQKPG QPPKLLINYAFHRFTGVPDRFSGSGYGTDFLTISLQAEDV AVYYCHQAYSSPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	SEQ ID NO: 4
Cadena pesada variable	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTSYGVHWIRQPP GKGLEWIGVIYADGSTNYPNPSLKSRTISKDTSKNQVSLKLS SVTAADTAVYYCARAYGNYWYIDVWGQGTTTVTVSS	SEQ ID NO: 5
Cadena ligera variable	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVSNDVAWYQQKPG QPPKLLINYAFHRFTGVPDRFSGSGYGTDFLTISLQAEDV AVYYCHQAYSSPYTFGQGTKLEIK	SEQ ID NO: 6
HCDR1	GFSLTSYGVH	SEQ ID NO: 7
HCDR2	VIYADGSTNYPNPSLKS	SEQ ID NO: 8
HCDR3	ARAYGNYWYIDV	SEQ ID NO: 9
LCDR1	KSESVSNDVA	SEQ ID NO: 10
LCDR2	YAFHRFT	SEQ ID NO: 11
LCDR3	HQAYSSPYT	SEQ ID NO: 12

En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 comprende las HCDRs y LCDRs de tislelizumab conforme lo indicado en las SEQ ID NOs: 7-12.

En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 (por ejemplo, tislelizumab) se administra a una dosis plana de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 600 mg. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 500 mg. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 400 mg. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 300 mg. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 200 mg. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 600 mg. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 500 mg. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 400 mg. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 300 mg. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente 600 mg. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente 500 mg. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente 400 mg. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de entre aproximadamente 400 mg y aproximadamente 600 mg. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de entre aproximadamente 400 mg y aproximadamente 500 mg. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 600 mg. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de entre aproximadamente 600 mg y aproximadamente 700 mg. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de entre aproximadamente 700 mg y aproximadamente 800 mg. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de entre aproximadamente 800 mg y aproximadamente 900 mg. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de entre aproximadamente 900 mg y aproximadamente 1000 mg.

En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 (por ejemplo, tislelizumab) se administra a una dosis plana de aproximadamente 100 mg. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de aproximadamente 200 mg. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de aproximadamente 300 mg. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de aproximadamente 400 mg. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de aproximadamente 500 mg. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de aproximadamente 600 mg. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de aproximadamente 700 mg. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de aproximadamente 800 mg. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de aproximadamente 900 mg. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de aproximadamente 1000 mg.

En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 (por ejemplo, tislelizumab) se administra una vez cada diez semanas. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra una vez cada nueve semanas. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra una vez cada ocho semanas. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra una vez cada siete semanas. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra una vez cada seis semanas. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra una vez cada cinco semanas. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra una vez cada cuatro semanas. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra una vez cada tres semanas. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra una vez cada dos semanas. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra una vez por semanas.

En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 (por ejemplo, tislelizumab) se administra por vía intravenosa.

En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 (por ejemplo, tislelizumab) se administra durante un período de aproximadamente 20 minutos a 40 minutos (por ejemplo, aproximadamente 30 minutos). En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se

administra durante un período de aproximadamente 30 minutos. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra durante un período de aproximadamente una hora. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra durante un período de aproximadamente dos horas. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra durante un período de aproximadamente tres horas. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra durante un período de aproximadamente cuatro horas. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra durante un período de aproximadamente cinco horas. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra durante un período de aproximadamente seis horas.

En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 (por ejemplo, tislelizumab) se administra a una dosis de entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente 500 mg (por ejemplo, aproximadamente 400 mg), por vía intravenosa, una vez cada cuatro semanas. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 400 mg (por ejemplo, aproximadamente 300 mg), por vía intravenosa, una vez cada tres semanas. En algunas formas de realización, tislelizumab se administra a una dosis de 400 mg, una vez cada cuatro semanas. En algunas formas de realización, tislelizumab se administra a una dosis de 300 mg, una vez cada tres semanas.

En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 (por ejemplo, tislelizumab) se administra a una dosis de entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente 500 mg (por ejemplo, aproximadamente 400 mg), por vía intravenosa, durante un período de entre aproximadamente 20 minutos y aproximadamente 40 minutos (por ejemplo, aproximadamente 30 minutos), una vez cada dos semanas. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 se administra a una dosis de entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 400 mg (por ejemplo, aproximadamente 300 mg), por vía intravenosa, durante un período de aproximadamente entre 20 minutos y aproximadamente 40 minutos (por ejemplo, aproximadamente 30 minutos), una vez cada tres semanas.

En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 (por ejemplo, tislelizumab) se administra a una dosis de aproximadamente 100 mg por semana. Por ejemplo, si un paciente recibe una dosis de 10 semanas, luego el inhibidor de PD-1 (por ejemplo, tislelizumab) puede administrarse a 1000 mg. Si se administra una dosis de 9 semanas,

luego el inhibidor de PD-1 (por ejemplo, tislelizumab) puede administrarse a 900 mg. Si se administra una dosis de 8 semanas, luego el inhibidor de PD-1 (por ejemplo, tislelizumab) puede administrarse a 800 mg. Si se administra una dosis de 7 semanas, luego el inhibidor de PD-1 (por ejemplo, tislelizumab) puede administrarse a 700 mg. Si se administra una dosis de 6 semanas, luego el inhibidor de PD-1 (por ejemplo, tislelizumab) puede administrarse a 600 mg. Si se administra una dosis de 5 semanas, luego el inhibidor de PD-1 (por ejemplo, tislelizumab) puede administrarse a 500 mg. Si se administra una dosis de 4 semanas, luego el inhibidor de PD-1 (por ejemplo, tislelizumab) puede administrarse a 400 mg. Si se administra una dosis de 3 semanas, luego el inhibidor de PD-1 (por ejemplo, tislelizumab) puede administrarse a 300 mg. Si se administra una dosis de 2 semanas, luego el inhibidor de PD-1 (por ejemplo, tislelizumab) puede administrarse a 200 mg. Si se administra una dosis de 1 semana, luego el inhibidor de PD-1 (por ejemplo, tislelizumab) puede administrarse a 100 mg.

Por ejemplo, si se usa un anticuerpo anti-PD-1, como tislelizumab, puede administrarse a una dosis de 200 mg como una infusión intravenosa, una vez cada tres semanas. Alternativamente, tislelizumab puede administrarse a una dosis de 300 mg como una infusión intravenosa, una vez cada cuatro semanas. Si se usa un anticuerpo anti-PD-1, como tislelizumab, puede administrarse a una dosis de 300 mg como una infusión intravenosa, una vez cada tres semanas. Alternativamente, tislelizumab puede administrarse a una dosis de 400 mg como una infusión intravenosa, una vez cada cuatro semanas.

La estructura de los compuestos activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales puede tomarse de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo IMS World Publications). Los compuestos mencionados anteriormente, que se pueden usar en combinación con un compuesto de la presente invención, se pueden preparar y administrar tal como se describe en la técnica, como en los documentos citados anteriormente.

En una forma de realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la fórmula (I) de la presente invención y por lo menos otro agente terapéutico como preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una forma de realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición

mediada por WRN. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la fórmula (I) y el o los otros agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la presente invención y el o los otros agentes terapéuticos separados, por ejemplo, en forma de un kit.

En una forma de realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, por lo menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I) de la presente invención. En una forma de realización, el kit comprende medios para retener por separado dichas composiciones, como un recipiente, un frasco dividido o un envase de aluminio dividido. Un ejemplo de un kit de este tipo es un envase tipo blíster, como el que se usa normalmente para envasar comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención puede usarse para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención normalmente comprende instrucciones de administración.

En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la fórmula (I) de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por el mismo o diferentes fabricantes. Por otra parte, el compuesto de la presente invención y el otro terapéutico se puede combinar en una terapia de combinación: (i) antes de entregar el producto combinado al médico (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la presente invención y el otro agente terapéutico); (ii) por acción del propio médico (o bajo la supervisión del médico) poco antes de la administración; (iii) por acción del propio paciente, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

En consecuencia, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) de la presente invención para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por WRN, en donde el medicamento se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una

enfermedad o condición mediada por WRN, en donde el medicamento se administra con una compuesto de la fórmula (I) de la presente invención.

La invención además proporciona un compuesto de la fórmula (I) de la presente invención para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por WRN, en donde el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención además proporciona otro agente terapéutico para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por WRN, en donde el otro agente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de la presente invención. La invención además proporciona un compuesto de la fórmula (I) de la presente invención para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por WRN, en donde el compuesto de la presente invención se administra con el otro agente terapéutico. La invención además proporciona otro agente terapéutico para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por WRN, en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de la fórmula (I) de la presente invención.

La invención además proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) de la presente invención para tratar una enfermedad o afección mediada por WRN, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo dentro de las 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención además proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o afección mediada por WRN, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo dentro de 24 horas) con compuesto de la presente invención.

Ensayos y datos biológicos

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar mediante los siguientes métodos in vitro e in vivo.

Material y métodos

Biología Molecular y producción de virus. El ADN que codifica la helicasa de Werner humana (UniProt Q14191, WRN, aminoácidos S2–S1432) se diseñó como cuatro cadenas de ADN con codones optimizados para su expresión en *E.coli*. Las cadenas se encargaron a GeneArt (LifeTechnologies, Regensburg, Alemania) o se prepararon con oligonucleótidos superpuestos por subclonación.

El baculovirus del plásmido de expresión pLAF1202 (SEQ ID NO: 1) que codifica His–ZZ–3C–WRN (aa N517–P1238, codificado por los nucleótidos 578–2743 en la secuencia) fue generado con el sistema FlashBac Ultra (Oxford Expression Technologies 100302) utilizando 540 ng de ADN plasmídico, 5,4 µg de ADN Flashbac Ultra y 5,4 microlitros de lipofectina (LifeTechnologies 18292–011) para la transfección siguiendo las instrucciones del fabricante. Luego de 5 horas de incubación la solución fue diluida con 500 microlitros de medio TC100 (LifeTechnologies 13055–025) e incubada durante 7 días a 27°C.

Las células se recolectaron por centrifugación a 800 x g durante 10 minutos y el sobrenadante que contenía el virus se transfirió a un nuevo tubo estéril. Para la primera amplificación del virus, se incorporaron 500 microlitros del virus a 25 mL de células SF9 a un millón de células/mL y se incubó durante 5 días a 27°C (200 rpm). Se midió la viabilidad celular, la densidad y el diámetro y el virus, ante signos de infección, se cosechó por centrifugación a 3000 rpm durante 15 minutos.

Se generaron células de insecto infectadas con baculovirus (BIIC) conforme lo descrito por Wasilko et al., 2009, DOI: 10,1016/j.pep,2009,01,002.

Brevemente, en un matraz Erlenmeyer, se infectaron 100 millones de células SF9 (un millón de células/ml) en 100 mL de medio ESF921 (Expression Systems – 96–001–01, suplementado con estreptomicina/penicilina 0,5X) con 300 millones de partículas de baculovirus de la construcción respectiva (MOI estimado = 3) y se incubó a 27°C durante 24 horas a 130 rpm. Las células infectadas se transfirieron a tubos de 50 mL y se recolectaron mediante centrifugación a 100 x g durante 10 minutos a TA.

Las células se resuspendieron a 10 millones/ml en medio ESF921 (estreptomicina/penicilina 0,5X) con BSA (10 mg/ml finales) y DMSO al 10 %. Se transfirieron alícuotas de 500 µL de células a criotubos de 1,8 mL y se congelaron en un contenedor de congelación Nunc Cryo 1°C durante la noche a –80°C.

SEQ ID NO: 1

```
AACCATCTCGCAAATAAATAAGTATTTTACTGTTTTCTGTAACAGTTTTGTAATAAAAAA
CCTATAAATATTCCGGATTATTCATACCGTCCCACCATCGGGCGCCATGGCTTCTCAC
CACCATCACCATCACCATCATCATCAGCTCAGCACGACGAGGCTGTGGACAACAAG
TTCAACAAGGAGCAGCAGAACGCTTTCTACGAGATCCTGCACCTCCCTAACCTGAAC
GAGGAGCAGCGTAACGCTTTTCATCCAGTCCCTGAAGGACGACCCTTCTCAGTCTGCT
AACCTGCTGGCTGAGGCTAAGAAGCTGAACGACGCTCAGGCTCCTAAGGTGGACAA
CAAGTTCAACAAGGAGCAGCAGAACGCTTTCTACGAGATCCTGCACCTCCCTAACCT
GAACGAGGAGCAGCGTAACGCTTTTCATCCAGTCCCTGAAGGACGACCCTTCTCAGTC
TGCTAACCTGCTGGCTGAGGCTAAGAAGCTGAACGACGCTCAGGCTCCTAAGGTGGA
CGCTAACGGTGGCGGGCGGTTCGGCGGTGGTGGCTCTCTCGAGGTTCTGTTCCAGG
```

GTCCGAATGAAGGCGAGGAAGATGATGACAAAGACTTCCTGTGGCCAGCTCCAAACG
AAGAACAGGTGACTTGTCTCAAGATGTACTTCGGTCATAGCAGCTTCAAACCAGTGCA
GTGGAAAGTTATCCACAGCGTTCTTGAAGAACGTCGTGATAATGTGGCTGTGATGGC
TACTGGCTATGGTAAGAGCCTGTGTTTCCAGTACCCGCCAGTTTACGTTGGTAAGATC
GGTCTGGTGATTAGCCCGCTGATCTCTCTGATGGAAGACCAGGTGCTGCAACTTAAG
ATGAGCAACATCCCGGCTTGTTCCTGGGTTCTGCACAAAGCGAGAACGTGCTCACC
GATATCAAGCTGGGTAAAGTACCGTATCGTGTACGTGACGCCAGAATACTGTAGCGGC
AACATGGGTCTTCTGCAACAGCTCGAAGCTGATATTGGCATCACCTCATTGCAGTG
GACGAAGCTCACTGTATCAGCGAGTGGGGTCATGATTTCCGCGACTCTTCCGTAAA
CTGGGTTCTCTGAAGACTGCACTTCCGATGGTTCCAATTGTGGCACTGACCGCAACT
GCTTCTAGCTCTATTCTGTGAAGACATCGTTTCGTTGCCTGAACCTCCGTAACCCACAAA
TTACCTGCACCGGCTTTGACCGTCCGAACCTGTACCTGGAGGTTCTCGTAAGACCG
GTAATATCCTTCAGGACCTGCAACCATTCTGGTTAAGACCAGCAGCCACTGGGAGT
TCGAAGGTCCGACTATCATCTACTGCCCAAGCCGTAAGATGACCCAGCAGGTTACTG
GTGAACTGCGTAAACTGAACCTGAGCTGTGGCACTTACCACGCAGGCATGTCTTTCT
CTACCCGTAAAGACATCCATCATCGTTTCGTGCGTGATGAAATCCAGTGCGTTATCGC
TACCATTGCATTTCGGCATGGGTATCAACAAAGCTGACATCCGTCAAGTGATTCACTAC
GGTGACCCGAAAGACATGGAAAGCTACTACCAGGAAATCGGCCGTGCAGGTCGTGA
TGGTCTGCAAAGCTCTTGTCTATGTGCTGTGGGCACCAGCAGATATTAACCTGAACCG
TCACCTGCTGACTGAAATTCGTAACGAGAAATTCGCTGTACAAACTGAAGATGATG
GCGAAGATGGAGAAATACCTGCATAGCTCCCGTTGTCGTCTGTCGTCGTCAAATCATTCTGAGC
CATTTGAGGATAAACAGGTGCAGAAAGCTTCTCTGGGTATCATGGGCACTGAGAAG
TGCTGCGATAACTGTCGTAGCCGTCTTGATCACTGCTACAGCATGGACGATAGCGAA
GACACTTCTTGGGATTTTCGGTCCACAAGCATTCAAACCTGCTGAGCGCAGTTGATATCC
TGGGTGAGAAATTCGGCATCGGCCTCCCAATCCTGTTTCTGCGCGGTTCTAACTCTC
AGCGTCTTGCTGATCAATACCGTCGTCCTCTCTGTTTCGGCACTGGTAAAGACCAGA
CCGAATCTTGGTGGAAGCATTACGCCGTCAACTTATCACCGAAGGCTTTCTGGTGG
AAGTGTCTCGTTACAACAAGTTCATGAAGATCTGCGCACTGACTAAGAAAGGTCGTAA
CTGGCTGCACAAGGCAAATACCGAGTCTCAGTCTCTTATCCTTCAGGCTAACGAAGAA
CTGTGCCCGAAGAAGCTTCTGCTGCCATCTTCTAAGACCGTGAGCTCTGGTACTAAA
GAGCATTGCTACAACCAGGTGCCGGTTGAACTGTCTACCGAGAAGAAGTCCAACCTG
GAGAAGCTGTACTCCTACAAACCGTGCGACAAGATCTCCTCCGGTTCTAATATCAGCA
AGAAGTCCATCATGGTGAGTCTCCGGAGAAAGCTTACAGCAGCTCTCAGCCAGTTA
TCTCTGCACAGGAACAGGAAACTCAGATTGTGCTGTACGGTAAACTGGTGGAAGCAC
GTCAGAAACACGCTAACAAGATGGACGTGCCGCCAGCAATTCTTGCAACCAACAAGA
TTCTGGTGACATGGCTAAGATGCGCCCACTACTGTTGAGAACGTGAAACGTATCG
ACGGTGTTAGCGAAGGTAAAGCTGCAATGCTGGCACCAGTCTTGAAGTTATCAAGC
ATTTCTGCCAGACCAACTCTGTTTACAGACCGACCTGTTCTCTTCTACCAAACCATAATG
GTACCGAATTTCGCGGCCGCAGAGCTCGCTCTGGTGCCACGCGGTAGTTCCGCTTGG
AGCCACCCGCAGTTCGAAAAGTAAGTGATTAACCTCAGGTTATACATATATTTTGAATT
TAATTAATTATACATATATTTTATATTATTTTGTCTTTTATTATCGAGGGGCGGTTGTTG
GTGTGGGGTTTTGCATAGAAATAACAATGGGAGTTGGCGACGTTGCTGCGCCAACAC
CACCTCCCTTCCCTCCTTTTCATCATGTATCTGTAGATAAAAATAAAATATTAACCTAAAA
ACAAGACCGCGCCTATCAACAAAATGATAGGCATTAACCTTGCCGCTGACGCTGTCACT
AACGTTGGACGATTTGCCGACTAAACCTTCATCGCCAGTAACCAATCTAGGTAGCTG
AGCGCATGCAAGCTGATCCGGGTTATTAGTACATTTATTAAGCGCTAGATTCTGTGCG
TTGTTGATTTACAGACAATTGTTGTACGTATTTTAATAATTCATTAAATTTATAATCTTTA
GGGTGGTATGTTAGAGCGAAAATCAAATGATTTTCAGCGTCTTTATATCTGAATTTAAA
TATTAAATCCTCAATAGATTTGTAAAATAGGTTTCGATTAGTTTCAAACAAGGGTTGTTT
TTCCGAACCGATGGCTGGACTATCTAATGGATTTTCGCTCAACGCCACAAAACCTTGCC
AAATCTTGTAGCAGCAATCTAGCTTTGTGATATTTCGTTTGTGTTTTGTTTTGTAATAAA

GGTTCGACGTCGTTCAAAATATTATGCGCTTTTGTATTTCTTTCATCACTGTCGTTAGT
GTACAATTGACTCGACGTAAACACGTTAAATAGAGCTTGGACATATTTAACATCGGGC
GTGTTAGCTTTATTAGGCCGATTATCGTCGTCGTCCTCAACCCTCGTCGTTAGAAGTTG
CTTCCGAAGACGATTTTGCCATAGCCACACGACGCCTATTAATTGTGTGCGGCTAACAC
GTCCGCGATCAAATTTGTAGTTGAGCTTTTTGGAATTATTTCTGATTGCGGGCGTTTTT
GGGCGGGTTTCAATCTAACTGTGCCCGATTTTAATTGAGACAACACGTTAGAAAGCGA
TGGTGCAGGCGGTGGTAACATTTGAGACGGCAAATCTACTAATGGCGGCGGTGGTG
GAGCTGATGATAAATCTACCATCGGTGGAGGCGCAGGCGGGGCTGGCGGCGGAGG
CGGAGGCGGAGGTGGTGGCGGTGATGCAGACGGCGGTTTAGGCTCAAATGTCTCTT
TAGGCAACACAGTCGGCACCTCAACTATTGTAAGTTTTCGGGCGCCGTTTTTGGTTT
GACCGGTCTAAGACGAGTGCGATTTTTTTCGTTTCTAATAGCTTCCAACAATTGTTGTC
TGTCGTCTAAAGGTGCAGCGGGTTGAGGTTCCGTCGGCATTGGTGGAGCGGGCGGC
AATTCAGACATCGATGGTGGTGGTGGTGGTGGAGGCGCTGGAATGTTAGGCACGGG
AGAAGGTGGTGGCGGGCGGTGCCGCCGGTATAATTTGTTCTGGTTTAGTTTGTTCGCG
CACGATTGTGGGCACCGGCGCAGGCGCCGCTGGCTGCACAACGGAAGGTGCTCTG
CTTCGAGGCAGCGCTTGGGGTGGTGGCAATTCAATATTATAATTGGAATACAAATCGT
AAAAATCTGCTATAAGCATTGTAATTTGCTATCGTTTACCGTGCCGATATTTAACAAC
CGCTCAATGTAAGCAATTGTATTGTAAAGAGATTGTCTCAAGCTCGGATCGATCCCGC
ACGCCGATAACAAGCCTTTTCATTTTTACTACAGCATTGTAGTGGCGAGACACTTCGC
TGTCGTGAGGTTTAAACGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTGTTTCGG
CTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCA
GGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCG
TAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCA
CAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCA
GGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTAC
CGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGCGCTTTCTCATAGCTCACG
CTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGA
ACCCCCGTTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAA
CCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAG
AGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTA
CACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAA
AGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTT
GTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCT
TTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACCTCACGTTAAGGGATTTTGGTCAT
GAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAATAAATGAAGTTTTAAATC
AATCTAAAGTATATATGAGTAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGG
CACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGT
GTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACC
GCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAG
GGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGT
TGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTTCGCAACGTTGTTGCC
ATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCC
GGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTT
AGCTCCTTCGGTCCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCGAGTGTTATCACTCA
TGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCT
GTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGT
TGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAA
GTGCTCATCATTGGAACGTTCTTCGGGGCGAAAACCTCTCAAGGATCTTACCGCTGT
TGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGACCCCACTGATCTTCAGCATCTTTTAC
TTTACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGG
ATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAA

GCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAAT
 AAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGCGCCCTGT
 AGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACT
 TGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTG
 GCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGT
 GCTTTACGGCACCTCGACCCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGG
 CCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATA
 GTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGAT
 TTATAAGGGATTTTGCCGATTTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAA
 ATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTCCCATTCGCCATTCAGGC
 TGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGGAA
 CGGCTCCGCCCACTATTAATGAAATTAATAAATTCCAATTTTAAAAAACGCAGCAAGAG
 AAACATTTGTATGAAAGAATGCGTAGAAGGAAAGAAAAATGTCGTCGACATGCTGAAC
 AACAAGATTAATATGCCTCCGTGTATAAAAAAATATTGAACGATTTGAAAGAAAAACA
 TGTACCGCGCGGGCGGTATGTACAGGAAGAGGTTTATACTAACTGTTACATTGCAAAC
 GTGGTTTCGTGTGCCAAGTGTGAAAACCGATGTTTAATCAAGGCTCTGACGCATTTCT
 ACAACCACGACTCCAAGTGTGTGGGTGAAGTCATGCATCTTTTAATCAAATCCCAAGA
 TGTGTATAAACCACCAAACCTGCCAAAAAATGAAAACCTGTGACAAGCTCTGTCCGTTT
 GCTGGCAACTGCAAGGGTCTCAATCCTATTTGTAATTATTGAATAATAAAACAATTATA
 AATGCTAAATTTGTTTTTTATTAACGATACAAACCAAACGCAACAAGAACATTTGTAGT
 ATTATCTATAATTGAAAACGCGTAGTTATAATCGCTGAGGTAATATTTAAAATCATTTTC
 AAATGATTCACAGTTAATTTGCGACAATATAATTTTATTTTCACATAAACTAGACGCCTT
 GTCGTCTTCTTCTTCGTATTCTTCTCTTTTTCATTTTTCTCTTCATAAAAAATTAACATAG
 TTATTATCGTATCCATATATGTATCTATCGTATAGAGTAAATTTTTTGTGTGCATAAATAT
 ATATGTCTTTTTTAATGGGGTGTATAGTACCGCTGCGCATAGTTTTTCTGTAATTTACA
 ACAGTGCTATTTTTCTGGTAGTTCTTCGGAGTGTGTTGCTTTAATTATTAATTTATATAA
 TCAATGAATTTGGGATCGTCGGTTTTGTACAATATGTTGCCGGCAGTAGTACGCAGCTT
 CTTCTAGTTCAATTACACCATTTTTTAGCAGCACCGGATTAACATAACTTTCCAAAATG
 TTGTACGAACCGTTAAACAAAAACAGTTCACCTCCCTTTTCTATACTATTGTCTGCGAG
 CAGTTGTTTGTGTAAATAACAGCCATTGTAATAAGACGCACAACTAATATCACA
 AACTGGAAATGTCTATCAATATATAGTTGCTGATCAGATCTACCCGTAGTGGCTATGG
 CAGGGCTTGCCGCCCCGACGTTGGCTGCGAGCCCTGGGCCTTCACCCGAACCTGGG
 GGTTGGGGTGGGGAAAAGGAAGAAACGCGGGCGTATTGGTCCCAATGGGGTCTCGG
 TGGGGTATCGACAGAGTGCCAGCCCTGGGACCGAACCCCGCGTTTATGAACAAACG
 ACCCAACACCCGTGCGTTTTATTCTGTCTTTTTATTGCCGTCATAGCGCGGGTTCCTT
 CCGGTATTGTCTCCTTCCGTGTTTCAGTTAGCCTCCCCCATCTCCCGGTACCGCATGC
 TATGCATCGGCCGCTTTACTTGTACAGCTCGTCCATGCCGAGAGTGATCCCGGCGGC
 GGTCACGAACCTCCAGCAGGACCATGTGATCGCGCTTCTCGTTGGGGTCTTTGCTCAG
 GGCGGACTGGGTGCTCAGGTAGTGGTTGTGCGGCAGCAGCACGGGGCCGTCGCCG
 ATGGGGGTGTTCTGCTGGTAGTGGTCGGCGAGCTGCACGCTGCCGTCTCGATGTT
 GTGGCGGATCTTGAAGTTCACCTTGATGCCGTTCTTCTGCTTGTGCGGCCATGATATAG
 ACGTTGTGGCTGTTGTAGTTGTACTCCAGCTTGTGCCCCAGGATGTTGCCGTCCTCC
 TTGAAGTCGATGCCCTTCAGCTCGATGCGGTTACCAGGGTGTGCGCCCTCGAACTTC
 ACCTCGGCGCGGGTCTTGAGTTGCCGTCGTCCTTGAAGAAGATGGTGCCTCCTG
 GACGTAGCCTTCGGGCATGGCGGACTTGAAGAAGTCGTGCTGCTTCATGTGGTCCG
 GGTAGCGGCTGAAGCACTGCACGCCGTAGGTCAGGGTGGTCACGAGGGTGGGCCA
 GGGCACGGGCAGCTTGCCGGTGGTGCAGATGAACTTCAGGGTCAGCTTGCCGTAGG
 TGGCATCGCCCTCGCCCTCGCCGGACACGCTGAACTTGTGGCCGTTTACGTGCGCG
 TCCAGCTCGACCAGGATGGGCACCAACCCCGGTGAACAGCTCCTCGCCCTTGCTCAC
 CATCGTCGAGATCCCGGGCGTTTAAATTGTGTAATTTATGTAGCTGTAATTTTACCTT
 ATTAATATTTTTTACGCTTTGCATTCGACGACTGAACTCCCAAATATATGTTTAACTCGT

CTTGGTCGTTTGAATTTTTGTTGCTGTGTTTCCTAATATTTTCCATCACCTTAAATATGT
TATTGTAATCCTCAATGTTGAACTTGCAATTGGACACGGCATAGTTTTCCATAGTCGTG
TAAACATGGTATTGGCTGCATTGTAATACATCCGACTGAGCGGGTACGGATCTATGT
GTTTGAGCAGCCTGTTCAAAAACCTCTGCATCGTCGCAAAACGGAATTTGGTACCCGG
GCGTATACTCCGGAATATTAATAGATCATGGAGATAATTAAATGAT

Expresión y purificación de la proteína

Las alícuotas de BIIC para la proteína helicasa de Werner His-ZZ-3C-WRN (aa N517–P1238, pLAF1202) se diluyeron 1/100 en medio ESF921 y luego se diluyeron 1/100 en los matraces de expresión/producción con células Sf21 (un millón de células/mL) en 1 L de medio ESF921 y se incubó para la expresión de la proteína durante 96 h (27 °C, 130 rpm). La proteína WRN fue purificada usando el siguiente protocolo. Los sedimentos celulares se descongelaron y se resuspendieron en 80 mL de tampón A (Tris 50 mM, NaCl 300 mM, imidazol 20 mM, TCEP 1 mM, glicerol al 10 %, pH 7,8) suplementado con turbonucleasa (concentración final 40 unidades/ml, Merck) y comprimidos de inhibidor de proteasa completos (1 comprimido/50 mL, Roche). Las células se lisaron mediante tres pasos a través de un homogeneizador (Avestin, Emulsiflex C3) a 80–100 MPa (800–1000 bar). La muestra lisada se centrifugó a 48000 x g durante 40 minutos (rotor Sorvall RC5B, SS–34) y el sobrenadante se pasó por un filtro de 0,45 µm.

El lisado se cargó en una columna de 5 mL de HisTrap crude FF (GE Healthcare) montada en un sistema de cromatografía ÄKTA Pure 25 (GE Healthcare). Las proteínas contaminantes se lavaron con el tampón A, y la proteína unida se eluyó con un gradiente lineal en 10 volúmenes de columna hasta el 100 % del tampón B (Tris 50 mM, NaCl 300 mM, imidazol 300 mM, TCEP 1 mM, glicerol al 10 %, pH 7,8). Se agregó 1 % (p/p) de proteasa HRV 3C (marcada con His-MBP, producida internamente) a la proteína eluida. La etiqueta de purificación N-terminal fue escindida por la proteasa durante la diálisis durante la noche a 5°C frente a 2 L de tampón (Tris 50 mM pH 7,0, NaCl 150 mM, TCEP 1 mM, glicerol al 10 %, CHAPS al 0,02 %). A continuación, la solución de proteína se diluyó cuidadosamente agregando dos partes en volumen de Tris 20 mM, pH 7,0, 10 % de glicerol, 0,02 % de CHAPS. La solución de proteína ligeramente turbia se pasó por un filtro de 0,45 µm. La proteína escindida se cargó en una columna Resource S de 6 mL (GE Healthcare) preequilibrada con Tris 20 mM, NaCl 20 mM, TCEP 1 mM, glicerol al 10 %, pH 7,0. La etiqueta escindida y las proteínas contaminantes fueron lavadas con el tampón de equilibrio. La proteína diana unida se eluyó con un gradiente lineal en 20 volúmenes de columna del mismo tampón que contenía cloruro de sodio 1 M y luego se inyectó en una columna HiLoad 16/600 Superdex de 75 µg (GE Healthcare) preequilibrada con Tris 50 mM pH 7,4. NaCl

300 mM, glicerol al 10 %. Las fracciones que contenían proteína pura se identificaron mediante SDS–PAGE y se agruparon. La proteína purificada finalmente se dividió en alícuotas y se congeló en hielo seco. La pureza, cantidad e identidad de la proteína se determinó mediante RP–HPLC y LC–MS.

Ensayo de actividad enzimática *in vitro* sobre helicasa WRN

Se preparó un ensayo de ATPasa para medir la actividad de hidrólisis de ATP dependiente de la helicasa de ADN de WRN. Este ensayo se usó también para evaluar las propiedades de inhibición de los compuestos de la invención sobre la actividad de ATPasa de WRN dependiente del ADN.

Para este ensayo se produjo el motivo central de helicasa de la proteína WRN (aa N517–P1238) (producción de proteína conforme se ha descrito). Una secuencia de 45 oligonucleótidos llamada “FLAP26” descrita por Brosh et al., 2009, DOI: 10.1074/jbc.M111446200

(TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTCCAAGTAAAACGACGGCCAGTGC; SEQ ID NO: 2) fue adquirida de IDT (Integrated DNA Technologies, Leuven, Bélgica) y se utilizó como el sustrato de ADN monocatenario. El kit de ensayo ADP–Glo (Promega, Madison, WI) que permite la cuantificación de ADP producido en las reacciones de hidrólisis de ATP se utilizó para configurar este ensayo.

Primero se ejecutaron experimentos de curso de tiempo para determinar las mejores condiciones de ensayo enzimático (incluidas las condiciones del tampón, el tiempo de reacción y las concentraciones de proteína, ATP y sustratos de ADN). Una reacción típica consiste en proteína WRN 10 nM, FLAP26 0,2 nM y ATP 300 micromolar en el siguiente tampón de ensayo: Tris 30 mM pH 7,5, MgCl₂ 2 mM, BSA al 0,02 %, NaCl 50 mM, F127 plurónico al 0,1 % preparado en agua libre de ADNasa.

Para evaluar las propiedades de inhibición de los compuestos de la invención, se prepararon diluciones seriadas en DMSO (10 diluciones medias logarítmicas de una solución de 10 mM de DMSO). Se preincubaron 50 nanolitros de cada concentración durante 3 horas en una placa de ensayo de volumen pequeño 384 (Greiner #784075) con 2,5 microlitros de proteína helicasa WRN 20 nM en tampón de ensayo con ATP 600 micromolar. Los pocillos de control se incluyeron con un "control alto" (sin inhibición), que contenía DMSO sin compuesto de prueba, y "controles bajos" (inhibición máxima), que contenían tampón sin proteína. La reacción se inició mediante la adición de 2,5 microlitros de FLAP26 a 0,4 nM y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción

fue interrumpida con la adición de 5 microlitros del primer reactivo ADP-Glo y se incubó durante una hora para eliminar el exceso de ATP. Posteriormente, se agregaron 10 microlitros de reactivo de detección de ATP y se incubó durante una hora adicional antes de la lectura. La salida de luminiscencia se registró utilizando el lector Tecan 1000, con 5 minutos de retraso previo a la lectura. Cada concentración de compuesto se analizó por duplicado en la placa de ensayo.

El análisis de los datos se llevó a cabo utilizando un software desarrollado internamente (aplicación de software Novartis Helios, Novartis Institutes for BioMedical Research, inédito) utilizando los métodos descritos por Formenko et al., 2006, DOI: 10.1016/j.cmpb.2006.01.008. Tras la normalización de los valores de actividad de los pocillos al % de inhibición ($\% \text{ de inhibición} = [(\text{control alto} - \text{muestra}) / (\text{control alto} - \text{control bajo})] \times 100$), se llevó a cabo un ajuste de IC_{50} a partir de las determinaciones por duplicado presentes en cada placa de acuerdo con [4]. El análisis de datos también se puede llevar a cabo utilizando un software comercializado en el mercado diseñado para derivar los valores de IC_{50} usando ajustes de 4 parámetros (por ejemplo GraphPad Prism, XL fit). Los valores IC_{50} reportados son las medias geométricas de por lo menos 2 réplicas independientes.

Método para detectar los efectos sobre la proliferación celular

Las líneas celulares de carcinoma de colon SW48 (RRID: CVCL_1724), HCT 116 (RRID: CVCL_0291) y SNU-407 (RRID: CVCL_5058) se obtuvieron de la ATCC. La línea celular de carcinoma de colon insensible a la eliminación de WRN DLD-1 (RRID: CVCL_0248) se obtuvo del Korean Cell Line Bank (KCLB) y se usó para generar un derivado en el que las copias endógenas del gen WRN fueron eliminadas mediante edición mediada por CRISPR utilizando métodos CRISPR estándar. La línea celular resultante, DLD1-WRN-KO, se utilizó para evaluar los posibles efectos del compuesto fuera de la diana.

Las células SW48, SNU-407 y DLD1-WRN-KO se cultivaron en un medio de crecimiento compuesto por RPMI-1640 (Amimed Nro. de Catálogo 1-41F22-I), L-Glutamina 2 mM (Amimed Nro. de Catálogo 5-10K50), 10 mM HEPES (Gibco Nro. de Catálogo 15630-056), piruvato de sodio 1 mM (Amimed Nro. de Catálogo 5-60F00-H), 1X Penicilina-Estreptomicina (Amimed Nro. de Catálogo 4-01F00-H) y suero de bovino fetal al 10 % (Amimed Nro. de Catálogo 2-01F30-G, lote número LB11566P). Las células HCT 116 se cultivaron en medio de crecimiento compuesto por McCoy's 5A (Amimed Nro. de Catálogo 1-18F01-I), L-glutamina 2 mM (Amimed Nro. de Catálogo 5-10K50), 1x penicilina-

estreptomycin (Amimed Nro. de Catálogo 4–01F00–H) y suero de bovino fetal al 10 % (Amimed Nro. de Catálogo 2–01F30–G, Lote Número LB11566P). Todas las células se mantuvieron a 37 °C en una incubadora de CO₂ al 5 % humidificada.

Luego de la filtración a través de un filtro Steriflip–NY de 20 µm (Millipore Nro. de Catálogo SCNY00020), las células tripsinizadas se sembraron en 100 microlitros de medio de cultivo a 2'000 (SW48) o 1'500 (SNU–407, DLD1–WRN–KO, HCT 116) células/pocillo en placas blancas de 96 pocillos con fondo transparente (Costar Nro. de Catálogo 3903). Se prepararon tres réplicas de placas para cada condición de tratamiento de compuesto. Además, se preparó una placa (denominada "día 0") para cuantificar el número de células viables al momento de la adición del compuesto. Luego de incubar durante la noche a 37°C en una atmósfera humidificada con un 5 % de CO₂, se dispensaron ocho diluciones en serie triples de un stock de compuesto dado (obtenido a una concentración de 10 mM en DMSO y almacenado a 4 °C) directamente en cada una de las placas de ensayo por triplicado usando un Dispensador Digital sin contacto HP 300D (TECAN). La concentración final de DMSO se normalizó al 0,1 % en todos los pocillos. Noventa y seis horas después de la adición del compuesto, se evaluaron los niveles de ATP celular como sustituto de la viabilidad celular luego de la adición de 50 microlitros de reactivo CellTiterGlo (Promega Cat #G7573) y la cuantificación de la luminiscencia en un lector de placas multimodo MPLEX (TECAN) luego de una incubación de 10 minutos a temperatura ambiente. El número de células viables en la placa del "día 0" se cuantificó de forma idéntica el día de la adición del compuesto.

Para el análisis de datos, la señal de fondo del ensayo que se determinó en los pocillos que contenían medio, pero no células, se sustrajo de todos los demás puntos de datos antes de realizar más cálculos. El alcance de la inhibición del crecimiento y el potencial de destrucción celular se evaluó comparando los niveles de ATP (medidos con CellTiterGlo, Promega) en las células tratadas con el compuesto con los presentes al momento de la adición del compuesto. A tal fin, se aplicó el siguiente concepto condicional programáticamente en HELIOS, un software interno que aplica un árbol de decisión de múltiples pasos para llegar a los ajustes de curva de respuesta de concentración óptimos (Gubler et al, SLAS DOI: 10,1177/2472555217752140) para calcular el % de crecimiento (%G) para cada pocillo tratado con compuesto: $\%G = (T - V_0) / V_0) * 100$ cuando $T < V_0$, y $\%G = (T - V_0) / (V - V_0) * 100$ cuando $T \geq V_0$, donde V_0 es el nivel de viabilidad al momento de la adición del compuesto, mientras que V y T representan los niveles de viabilidad con vehículo de control y tratamiento con el compuesto, respectivamente, al final de la

incubación del compuesto. 100 %, 0 % y -100 % significan ausencia de inhibición del crecimiento, estasis del crecimiento y muerte celular completa, respectivamente. Se calcularon rutinariamente las concentraciones de compuestos que conducen a la mitad de la inhibición del crecimiento máximo (GI₅₀) y la viabilidad celular residual a la concentración de compuesto probada más alta (Datos (c_{max}), expresados en porcentaje). El análisis de datos también se puede llevar a cabo usando un software comercializado en el mercado diseñado para derivar valores IC₅₀ usando ajustes de 4 parámetros (por ejemplo, GraphPad Prism, ajuste XL). Los valores de GI₅₀ informados son las medias geométricas de por lo menos 2 réplicas independientes.

Eficacia de los inhibidores de WRN contra xenoinjertos colorrectales SW48 subcutáneos

Los experimentos se llevaron a cabo en ratones atímicos (*nude*) homocigóticos Crl:NU(NCr)-*Foxn1*^{nu} hembra (Charles River). Los animales se alojaron en condiciones higiénicas optimizadas en jaulas Allentown XJ (IVC, máx. 6 ratones por jaula) con alimento y agua a voluntad y un ciclo de luz:oscuridad de 12h:12h. Se permitió que los animales se aclimataran por lo menos 1 semana antes de inscribirse en el diseño experimental. El estudio descrito se ejecutó de acuerdo con la licencia 1975 aprobada por la Oficina Veterinaria Cantonal de Basilea.

Los tumores se establecieron por inoculación subcutánea de células SW48 de cáncer colorrectal (5x10⁶ células/animal en 100 µL en HBSS). Las células de cáncer colorrectal humano SW48 se obtuvieron de la ATCC. Las células se cultivaron en medio RPMI-1640 (Bi°Concept Ltd., # 1-41F01-I) suplementado con FCS al 10 % (Bio Concept # 2-01F30-I), L-glutamina 2 mM (Bi°Concept Ltd., # 5-10K50-H), piruvato de sodio 1 mM (Bio Concept # 5-60F00-H) y HEPES 10 mM (Bio Concept # 5-31F00-H) a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5% en aire. Para establecer los xenoinjertos SW48, las células se recogieron y se resuspendieron en HBSS (Sigma, #H6648) antes de inyectar 100 µl que contenían 5 millones de células por vía subcutánea en el flanco derecho de los animales que se anestesiaron con isoflurano. El tamaño tumoral, en mm³, se calculó siguiendo la fórmula: (L x W² x π/6); donde W = ancho y L = longitud del tumor. Como medida de eficacia, el valor %T/C se calcula al final del experimento de acuerdo con:

$$(\text{volumen tumoral}\Delta^{\text{tratado}}/\text{volumen tumoral}\Delta^{\text{control}})*100$$

La regresión tumoral se calculó de acuerdo con:

$$-(\text{volumen tumoral}\Delta^{\text{tratado}}/\text{volumen tumoral}^{\text{tratado al inicio}})*100$$

Donde los volúmenes tumorales Δ representan la media de volumen tumoral el día de la evaluación menos el volumen tumoral medio al inicio del experimento.

Se disolvió la sal de sodio amorfa del compuesto de prueba (corregido por el factor de sal) en una solución acuosa al 20% p/v de 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD). Se preparó un rango de concentraciones mediante diluciones en serie comenzando desde la solución con la concentración más alta para la dosis más alta del estudio.

El tratamiento se inició aproximadamente dos semanas después de la inoculación de células tumorales, cuando los xenoinjertos habían alcanzado un volumen medio de aproximadamente 200 mm³. Los animales portadores de tumores se aleatorizaron según los volúmenes de los tumores en grupos experimentales con 6 animales por grupo y se inició el tratamiento. Los compuestos se dosificaron por vía oral (p.o.) una vez al día (qd) a 1, 3, 5 o 10 mg/kg (Ejemplo 18A) y 0,1, 0,3, 1, 3 mg/kg (Ejemplo 21A). Además, en cada estudio se incluyó un grupo de control tratado una vez al día con vehículo (20% 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina). Los volúmenes de los tumores y los pesos corporales se midieron dos veces por semana hasta la finalización del estudio.

En el estudio que evalúa la eficacia del Ejemplo 18A, los tumores en el grupo tratado con vehículo crecieron aproximadamente linealmente desde aproximadamente 200 a 1100 mm³, cayendo luego treinta y dos días tras la inyección al sacrificar los animales con gran masa tumoral (*Figura 1*). Durante todo el tratamiento, los animales tratados con vehículo ganaron hasta un 9% de su peso corporal al inicio del tratamiento (*Figura 2*). Luego de una pérdida de peso corporal inicial, que no excede el 14% entre los animales individuales durante los primeros diez días de tratamiento, los animales comenzaron a ganar peso hasta el 18% del peso corporal al inicio (*Figura 2*). Se observó un efecto antitumoral dependiente de la dosis (*Figura 1*). Con el nivel de dosis de 1 mg/kg, se observó un ligero retraso en el crecimiento del tumor y el % de T/C alcanzó el 22 % al día 32 del estudio (decimocuarto día de tratamiento). Las dosis de 3, 5 y 10 mg/kg dieron como resultado una actividad antitumoral pronunciada con una regresión máxima del 71 % al día 49 del estudio (trigésimo primer día de tratamiento), del 83 % al día 49 (trigésimo primer día de tratamiento) y 91%

al día 63 (cuadragésimo quinto día de tratamiento), respectivamente. Se observó una recaída en todos los grupos de tratamiento, dependiendo el momento de aparición de la recaída de la dosis (*Figura 1*). Las caídas abruptas de los volúmenes tumorales medios observadas en los grupos tratados con 3 y 5 mg/kg después del nonagésimo día del estudio son el resultado del sacrificio de los animales con una gran masa tumoral (*Figura 1*).

En el estudio que evalúa la eficacia del Ejemplo 21A, los tumores en el grupo tratado con vehículo crecieron aproximadamente linealmente desde aproximadamente 200 a 1000 mm³, disminuyendo después de veintinueve días tras la inyección para sacrificar los animales con una gran masa tumoral (*Figura 3*). En el curso del tratamiento, los animales tratados con vehículo ganaron hasta un 11% de su peso corporal al inicio del tratamiento (*Figura 4*). El Ejemplo 21A fue bien tolerado durante todo el estudio, con pérdidas mínimas de peso corporal entre los animales que no excedieron el 15% en ocasiones individuales (*Figura 4*). La pérdida de peso corporal observada en el estudio no depende de la dosis y podría no haber estado relacionada con el tratamiento. Se observó un efecto antitumoral dependiente de la dosis (*Figura 3*). Al nivel de dosis de 0,1 mg/kg, se observó un retraso en el crecimiento del tumor, alcanzando el % de T/C el 50 % desde el día 25 hasta el día 29 del estudio (día décimo al decimocuarto de tratamiento). A 0,3 mg/kg se produjo una estasis inicial (el % de T/C alcanzó el 0% el día 29 del estudio, el decimocuarto día de tratamiento) seguido por un nuevo crecimiento del tumor después del trigésimo sexto día desde la inoculación. Las dosis de 1 y 3 mg/kg dieron como resultado una actividad antitumoral pronunciada con una regresión máxima del 75 % al día 52 del estudio (treinta y siete días de tratamiento) y del 99 % al día 85 (septuagésimo día de tratamiento), respectivamente. Durante el tratamiento, no se observó ninguna recaída en tres animales tratados con 1 mg/kg y en todo el grupo tratado con 3 mg/kg del Ejemplo 21A. Las caídas abruptas de los volúmenes medios de tumores observadas en los grupos tratados con 0,3 y 1 mg/kg después del día 81 y 102 del estudio, respectivamente, son el resultado del sacrificio de animales con masa tumoral grande. (*Figura 1*).

La siguiente tabla muestra los datos de IC₅₀ en el ensayo de ATPasa de WRN y los datos de GI₅₀ para los ensayos de proliferación que utilizan las líneas celulares SW48 y DLD1–WRN–KO para los compuestos de la invención.

Por ejemplo, el Ejemplo 1A es un inhibidor de WRN ATPasa con una IC₅₀ bioquímica de 0,02 µM y una proliferación GI₅₀ de 0,04 µM en SW48 y más de 10 µM en las líneas celulares DLD1 WRN–KO.

Ejemplo	Actividad de WRN ATPasa IC₅₀ [μM]	Ensayo de Proliferación SW48 GI₅₀ [μM]	Ensayo de Proliferación DLD1- WRN-KO GI₅₀ [μM]
1A	0,02	0,04	>10
1B	7	9	>10
1C	0,04	0,5	>10
1D	3	5	>10
2A	0,02	0,04	>10
2B	26	>10	>10
2C	0,10	1	>10
2D	24	>10	>10
3A	0,03	0,04	>10
3B	6	>10	>10
4A	0,09	0,1	>10
4B	9	6	>10
5A	0,02	0,03	>10
5B	6	5	>10
6A	0,02	0,02	>10
6B	2	3	>10
7	0,05	0,3	>10
8	0,02	0,02	>10
9	0,05	0,06	>10
10	0,09	0,2	>10
11	0,05	0,04	>10
12	0,03	0,3	>10
13	0,05	0,04	>10
14A	0,04	0,02	>10
14B	2	0,7	>10
14C	0,1	0,3	>10
14D	1	0,7	>10
15A	0,05	0,03	>10
15B	18	8	>10
15C	0,1	0,4	>10
15D	61	>10	>10
16	0,04	0,01	>10
17	0,06	0,02	>10
18A	0,05	0,04	>50
18B	36	>10	>10
18C	>10	>10	>10

18D	0,1	0,5	>10
19A	0,04	0,2	>10
19B	44		
20A	0,09	0,3	>10
20B	>10	>10	>10
21A	0,03	0,006	>50
21C	0,04	0,01	>10
22	0,7	6	>10
22B	>100		
23A	0,05	0,2	>10
23B	69	>10	>10
24	2	4	>10
25		0,01	>10

Los datos son medias geométricas con por lo menos 2 determinaciones duplicadas con la excepción de los datos bioquímicos de los ejemplos 1D y 22B.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), que se puede utilizar como producto químico de investigación, como un compuesto de herramienta o una sonda química. En particular dicho uso se da en experimentos relacionados con la inhibición de WRN o cánceres con alto nivel de MSI.

Preparación de los Compuestos

Los compuestos de la presente invención se puede preparar conforme lo descrito en los siguientes Ejemplos. Los Ejemplos tienen por objeto ilustrar la invención y no deben interpretarse en un sentido limitativo.

Instrumentos

Instrumento y método de difracción de polvo de rayos X, Figura 1:

Modelo de Instrumento	Bruker D8 Discover new
Detector	VANTEC-500
Radiación (Longitud de onda)	Cu (1,5418 Å)
Potencia del generador de rayos X	40 kV, 40 mA
Tamaño del paso, resolución	Tiempo/paso 60s, pasos 2

Rango de exploración	9° a 36° (valor 2Theta)
Tiempo de exploración	120s
Temperatura	Temperatura ambiente
Ranura fuente	Optics–Goebel mirror–Cu, Microslit–10 altura 1mm, UBC–Collimator–G–10 ancho 1mm

Instrumento y método de difracción de polvo de rayos X, Figura 6:

Instrumento	Bruker D8 Advance
Detector	LynxEye (modo 1D), ángulo abierto: 2,948°
Radiación (Longitud de Onda)	CuK α (0,15418 nm)
Monocromador	Filtro de Ni
Potencia del generador de rayos X	40 kV, 40 mA
Tamaño del paso	0,0164° o 0,0410° (2Theta)
Tiempo por paso	0,3s
Rango de exploración	2°–40° 2theta
Tiempo de exploración	768s o 279s
Ranura	Tamaño de la muestra iluminada fija primaria: 10 mm, secundaria: ángulo abierto: 2,2°, Soller axial: 2,5°

Se utilizó el siguiente método de instrumento alternativo en una muestra del compuesto del Ejemplo 21A con mayor cristalinidad:

Instrumento	Bruker D8 Advance
Detector	LYNXEYE_XE_T (modo 1D)
Radiación (Longitud de Onda)	CuK α (0,15418 nm)
Monocromador	Filtro de Ni
Potencia del generador de rayos X	40 kV, 40 mA
Tamaño del paso	0,016° (2Theta)
Tiempo por paso	0,15 s
Rango de exploración	2° a 40° (valor 2–theta)
Tiempo de exploración	Aproximadamente 383 segundos

Ranuras	Primaria: tamaño de la muestra iluminada fija primaria 5 mm, soller axial 2,5° Secundaria: ángulo abierto 2,38°, soller axial 2,5°
---------	--

Este método alternativo dio como resultado los siguientes picos:

Ángulo	d	Rel.
5,78	15,28	67,6%
6,66	13,26	14,8%
10,54	8,39	24,4%
11,55	7,66	21,6%
11,99	7,38	22,4%
12,33	7,17	59,6%
12,90	6,86	38,2%
13,02	6,80	51,5%
13,83	6,40	13,5%
14,80	5,98	48,3%
15,27	5,80	48,3%
15,65	5,66	62,1%
16,00	5,54	19,7%
16,58	5,34	16,3%
17,33	5,11	64,5%
18,50	4,79	24,7%
19,18	4,62	71,0%
20,03	4,43	83,3%
21,16	4,19	25,2%
21,47	4,14	82,2%
21,85	4,06	39,0%
22,36	3,97	24,7%
22,92	3,88	63,2%
23,17	3,84	88,6%
23,90	3,72	100,0%

Métodos de UPLC–MS:

Uso de Waters Acquity UPLC con el detector Waters SQ, a menos que se indique lo contrario.

UPLC–MS 1:

Columna	CORTECS™ C18+ 2,7 µm,
Dimensión de la Columna	2,1 x 50 mm
Temperatura de la Columna	80°C
Eluyentes	A: agua + 4,76% isopropanol + 0,05% FA + 3,75 mM AA B: isopropanol + 0,05% FA
Caudal	1,0 mL/min
Gradiente	1 a 50% B en 1,4 min; 50 a 98% B en 0,3 min

UPLC–MS 2:

Columna	A	CQUITY UPLC® BEH C18 1,7 µm
Dimensión de la Columna		2,1 x 100 mm
Temperatura de la Columna		80°C
Eluyentes		A: agua + 4,76% isopropanol + 0,05% FA + 3,75 mM AA B: isopropanol + 0,05% FA
Caudal		0,4 mL/min
Gradiente		1 a 60% B en 8,4 min; 60 a 98% B en 1,0 min

UPLC–MS 3:

Columna		ACQUITY UPLC® BEH C18 1,7 µm
Dimensión de la Columna		2,1 x 50 mm
Temperatura de la Columna		80°C
Eluyentes		A: agua + 0,05% FA + 3,75 mM AA B: isopropanol + 0,05% FA
Caudal		0,6 / 0,7 mL/min
Gradiente		5 a 98% B en 1,7 min

UPLC–MS 4:

Columna		ACQUITY UPLC® BEH C18 1,7 µm
Dimensión de la Columna		2,1 x 100 mm
Temperatura de la Columna		80°C
Eluyentes		A: agua + 0,05% FA + 3,75 mM AA B: isopropanol + 0,05% FA
Caudal		0,4 mL/min
Gradiente		5 a 60% B en 8,4 min; 60 a 98% B en 1,0 min

UPLC–MS 5:

Columna		Acquity UPLC® HSS T3 1,8 µm
Dimensión de la Columna		2,1 x 50 mm
Temperatura de la Columna		50°C
Eluyentes		A: agua + 0,05% FA + 3,75 mM AA B: acetonitrilo + 0,04% FA

Caudal	1,0 mL/min
Gradiente	5 a 98% B en 1,4 min

UPLC–MS 6:

Columna	Ascentis® Express C18 2,7 µm
Dimensión de la Columna	2,1 x 50 mm
Temperatura de la Columna	80°C
Eluyentes	A: agua + 4,76% isopropanol + 0,05% FA + 3,75 mM AA B: isopropanol + 0,05% FA
Caudal	1,0 mL/min
Gradiente	1 a 50% B en 1,4 min; 50 – 98% B en 0,3 min

UPLC–MS 7:

Columna	XBridge® BEH™ C18 2,5 µm
Dimensión de la Columna	2,1 x 50 mm
Temperatura de la Columna	80°C
Eluyentes	A: agua + 5 mM NH ₄ OH B: acetonitrilo + 5 mM NH ₄ OH
Caudal	1,0 mL/min
Gradiente	2 a 98% B en 1,4 min

UPLC–MS 8:

Columna	ACQUITY UPLC® BEH C18 1,7 µm
Dimensión de la Columna	2,1 x 50 mm
Temperatura de la Columna	80°C
Eluyentes	A: agua + 4,76% isopropanol + 0,05% FA + 3,75 mM AA B: isopropanol + 0,05% FA
Caudal	0,6 mL/min
Gradiente	1 a 98% B en 1,7 min

UPLC–MS 9:

Columna	CORTECS™ C18+ 2,7 µm,
Dimensión de la Columna	2,1 x 50 mm
Temperatura de la Columna	80°C

Eluyentes	A: agua + 0,05% FA + 3,75 mM AA B: acetonitrilo + 0,04 % FA
Caudal	1,0 mL/min
Gradiente	5 a 98% B en 1,4 min

UPLC–MS 10:

Columna	CORTECS™ C18+ 2,7 µm,
Dimensión de la Columna	2,1 x 50 mm
Temperatura de la Columna	80°C
Eluyentes	A: agua + 0,05% FA + 3,75 mM AA B: isopropanol + 0,05% FA
Caudal	1,0 mL/min
Gradiente	cóncavo de 1 a 98% B en 1,4 min

Métodos de HPLC:**HPLC 1:**

Instrumento	Agilent 1260
Columna	Agilent Poroshell 120 EC–C18, 2,7 µm
Dimensión de la Columna	4,6 x 50 mm
Columna	Temperatura 40°C
Eluyentes	A: agua + 0,1% TFA B: acetonitrilo + 0,1% TFA
Caudal	1,2 mL/min
Gradiente	5% B a 95% B en 5 min, retención 2 min

HPLC 2:

Instrumento	Agilent 1260 HPLC
Columna	InertSustain C18, 5 µm
Dimensión de la Columna	4,6 x 150 mm
Temperatura de la Columna	30°C
Eluyentes	A: agua + 5 mmol (NH ₄) ₂ CO ₃ B: acetonitrilo
Caudal	1,0 mL/min
Gradiente	10% B a 90% B en 8 min, retención 2 min

Métodos de HPLC Quiral:**C–HPLC 1:**

Instrumento:	Analytical SFC–MS Waters UPC ²
Inyección:	5 µL
Fase móvil:	A: 45% MeOH + 0,1% NH ₃ , B: 55% scCO ₂
Caudal:	3 mL/min
Columna:	Chiralpak AD (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
Detección UV:	DAD
Gradiente:	isocrático A: 45%, B: 55%
Temperatura del horno:	40°C
BPR:	12 MPa (1800 psi)

C–HPLC 2:

Instrumento:	Analytical SFC–MS Waters UPC ²
Inyección:	5 µL
Fase móvil:	A: 45% IPA + 0,1% NH ₃ , B: 55% scCO ₂
Caudal:	3 mL/min
Columna:	Chiralpak IB (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
Detección UV:	DAD
Gradiente:	isocrático A: 45%, B: 55%
Temperatura del horno:	40°C
BPR:	12 MPa (1800 psi)

C–HPLC 3:

Instrumento:	Analytical SFC–MS Waters UPC ²
Inyección:	5 µL
Fase móvil:	A: 45% MeOH + 0,1% NH ₃ , B: 55% scCO ₂
Caudal:	3 mL/min
Columna:	Chiralpak IB–N (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
Detección UV:	DAD
Gradiente:	isocrático A: 45%, B: 55%
Temperatura del horno:	40°C
BPR:	12 MPa (1800 psi)

C–HPLC 4:

Instrumento: Analytical SFC–MS Waters UPC²
 Inyección: 5 µL
 Fase móvil: A: 40% MeOH + 0,1% NH₃, B: 60% scCO₂
 Caudal: 3 mL/min
 Columna: Chiralpak IB–N (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
 Detección UV: DAD
 Gradiente: isocrático A: 40%, B: 60%
 Temperatura del horno: 40°C
 BPR: 12 MPa (1800 psi)

C–HPLC 5:

Instrumento: Analytical SFC–MS Waters UPC²
 Inyección: 5 µL
 Fase móvil: A: 55% MeOH + 0,05% NH₃, B: 45% scCO₂
 Caudal: 3 mL/min
 Columna: Chiralpak IB (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
 Detección UV: DAD
 Gradiente: isocrático A: 55%, B: 45%
 Temperatura del horno: 40°C
 BPR: 12 MPa (1800 psi)

C–HPLC 6:

Instrumento: Ultimate3000
 Inyección: 4 µL
 Fase móvil: A: 40% heptano con DEA, B: 60% EtOH con DEA;
 Caudal: 0,420 mL/min
 Columna: Chiralpak IG–3 (3,0 mm x 100 mm 3 µm)
 Detección UV: 240 nm
 Gradiente: isocrático A: 40%, B: 60%
 Temperatura del horno: 25°C
 BPR: 12 MPa (1800 psi)

C–HPLC 7:

Instrumento:	Analytical SFC–MS Waters UPC ²
Inyección:	5 µL
Fase móvil:	A: 40% MeOH + 0,1% NH ₃ , B: 60% scCO ₂
Caudal:	3 mL/min
Columna:	Chiralpak IC (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
Detección UV:	DAD
Gradiente:	isocrático A: 40%, B: 60%
Temperatura del horno:	40°C
BPR:	12 MPa (1800 psi)

C–HPLC 8:

Instrumento:	Analytical SFC–MS Waters UPC ²
Inyección:	5 µL
Fase móvil:	A: 45% MeOH + 0,1% NH ₃ , B: 55% scCO ₂
Caudal:	3 mL/min
Columna:	Chiralpak IB–N (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
Detección UV:	DAD
Gradiente:	isocrático A: 45%, B: 55%
Temperatura del horno:	40°C
BPR:	12 MPa (1800 psi)

C–HPLC 9:

Instrumento:	Analytical SFC–MS Waters UPC ²
Inyección:	5 µL
Fase móvil:	A: 25% MeOH + 0,1% NH ₃ , B: 75% scCO ₂
Caudal:	3 mL/min
Columna:	Chiralpak IB (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
Detección UV:	DAD
Gradiente:	isocrático A: 25%, B: 75%
Temperatura del horno:	40°C
BPR:	12 MPa (1800 psi)

C–HPLC 10:

Instrumento: Analytical SFC–MS Waters UPC²
 Inyección: 5 µL
 Fase móvil: A: 40% MeOH + 0,1% NH₃, B: 60% scCO₂
 Caudal: 3 mL/min
 Columna: Chiralpak IB (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
 Detección UV: DAD
 Gradiente: isocrático A: 40%, B: 60%
 Temperatura del horno: 40°C
 BPR: 12 MPa (1800 psi)

C–HPLC 11:

Instrumento: Analytical SFC–MS Waters UPC²
 Inyección: 5 µL
 Fase móvil: A: 35% MeOH + 0,025% NH₃, B: 65% scCO₂
 Caudal: 3 mL/min
 Columna: Chiralpak IB–N (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
 Detección UV: DAD
 Gradiente: isocrático A: 35%, B: 65%
 Temperatura del horno: 40°C
 BPR: 12 MPa (1800 psi)

C–HPLC 12:

Instrumento: Analytical SFC–MS Waters UPC²
 Inyección: 5 µL
 Fase móvil: A: 20% MeOH + 0,05% NH₃, B: 80% scCO₂
 Caudal: 3 mL/min
 Columna: Chiralpak AD (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
 Detección UV: DAD
 Gradiente: isocrático A: 20%, B: 80%
 Temperatura del horno: 40°C
 BPR: 12 MPa (1800 psi)

C–HPLC 13:

Instrumento: Analytical SFC–MS Waters UPC²

Inyección:	5 µL
Fase móvil:	A: 50% MeOH + 0,1% NH ₃ , B: 50% scCO ₂
Caudal:	3 mL/min
Columna:	Chiralpak IB–N (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
Detección UV:	DAD
Gradiente:	isocrático A: 50%, B: 50%
Temperatura del horno:	40°C
BPR:	12 MPa (1800 psi)

C–HPLC 14:

Instrumento:	Analytical SFC–MS Waters UPC ²
Inyección:	5 µL
Fase móvil:	A: 10% MeOH + 0,05% NH ₃ , B: 90% scCO ₂
Caudal:	3 mL/min
Columna:	Chiralpak IG (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
Detección UV:	DAD
Gradiente:	isocrático A: 10%, B: 90%
Temperatura del horno:	40°C
BPR:	12 MPa (1800 psi)

Métodos preparativos:**Cromatografía en Columna:**

La cromatografía en columna se llevó a cabo en gel de sílice usando columnas preempaquetadas, como se detalla a continuación, o usando columnas de vidrio siguiendo la metodología estándar de cromatografía flash, salvo indicación en contrario.

Sistema 1	Teledyne ISCO, CombiFlash Rf, CombiFlash Rf+
Sistema 2	Biotage Isolera
Columna	cartuchos RediSep Rf preempaquetados, o cartuchos SNAP
Adsorción de muestras	en Isolute, o en gel de sílice, o aplicadas como soluciones

Cromatografía de fluidos supercríticos (SFC)

Las purificaciones se llevaron a cabo en un sistema Waters Preparative SFC–100–MS con actualización ABSYS, con un detector de matriz de fotodiodos Waters 2998 y un detector de cuadrupolo único Waters MS.

SFC 1:

Instrumento:	WATERS SFC 100 con actualización ABSYS
Fase móvil:	A: CO ₂ , B: MeOH
Caudal:	150 mL/min MeOH + 30 mL/min CO ₂ , flujo constante de 180 mL/min
Columna:	250 x 30 Reprospher PEI 100A 5 µm
Temperatura:	50°C
Contrapresión:	10 MPa (100 bar)
Detección UV:	210–400 nm
Gradiente:	23% B a 31% B en 7 min

HPLC de fase inversa:

RP–HPLC básica 1:

Sistema	Gilson
Columna	Waters X–Bridge Prep C18 OBD (100 mm x 30 mm), 5 µm
Eluyentes	A: agua + 7,3 mM NH ₄ OH, B: acetonitrilo
Caudal	40 mL/min

RP–HPLC ácida 1:

Sistema	Gilson
Columna	Waters SunFire Prep C18 OBD (100 mm x 30 mm), 5 µm
Eluyentes	A: agua + 0,1% TFA, B: acetonitrilo
Caudal	40 mL/min

RP–HPLC ácida 2:

Sistema	Teledyne/Isco AccqPrep HP150 prep
Columna	Xbridge C18 (50 mm x 100 mm), 5 µm
Eluyentes	A: agua + 0,1% TFA, B: acetonitrilo
Caudal	100 mL/min

RP–HPLC ácida 3:

Sistema	Waters Autopurification System con Waters QDa MS
Detector	
Columna	Xbridge Prep C18 (30 mm x 100 mm), 5 μ m
Eluyentes	A: agua + 0,1% TFA, B: acetonitrilo
Caudal	1 mL/min

Preparación de compuestos.

Los siguientes ejemplos tienen por objeto ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones a la misma. Las temperaturas se expresan en grados Celsius. Salvo indicación en contrario, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, típicamente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20–133 mbar). Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica.

Todos los materiales de partida, componentes básicos, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por el experto en la técnica. Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica, tal como se indica en los siguientes ejemplos.

Las estructuras de todos los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirman mediante las características espectroscópicas analíticas estándar, por ejemplo, MS (espectroscopia de masas, por sus siglas en inglés), IR, RMN. La estereoquímica absoluta de ejemplos representativos de los isómeros preferidos (más activos) se ha determinado mediante análisis de estructuras cristalinas de rayos X de complejos en los que los compuestos respectivos están unidos a WRN o mediante estructuras cristalinas de rayos X de molécula pequeña de un precursor del compuesto final.

Las aminas sintetizadas a través de la desprotección ácida del precursor de Boc con frecuencia se obtuvieron como sal de HCl o TFA. La base libre correspondiente se puede aislar particionando entre DCM y NaHCO₃ saturado acuoso conforme lo descrito para el Intermedio C.

Condiciones Generales:

Los espectros de masas se adquirieron en sistemas de LC–MS utilizando métodos de ionización por electrospray, químicos y de impacto de electrones con una gama de instrumentos de las siguientes configuraciones: Waters Acquity UPLC con detector Waters SQ, SFC–MS analítica Waters UPC² y Agilent 1260 HPLC. $[M+H]^+$ hace referencia al ion molecular protonado de las especies químicas. $[M-H]^-$ hace referencia al ion molecular desprotonado de las especies químicas.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se corrieron con los espectrómetros Bruker Ultrashield™400 (400 MHz), y Bruker Ultrashield™600 (600 MHz), todos con y sin tetrametilsilano como estándar interno. Los desplazamientos químicos (valores δ) se expresan en ppm campo abajo desde tetrametilsilano, los patrones de división del espectros se designan como singlete (s), doblete (d), triplete (t), multiplete (m), no resuelto o más señales superpuestas (m), señal ancha (br). Los disolventes se indican entre paréntesis.

Separador de Fases: Biotage – Separador de fases Isolute – (Número de Parte: 120–1906–D para 15 mL, Número de Parte: 120–1908–F para 70 mL y Número de Parte: 120–1909–J para 150 mL)

SiliaMetS®Thiol: SiliCYCLE depurador metálico tiol – (Número de Parte: R51030B, Carga: 1,31 mmol/g Tamaño de Partícula: 40–63 μ m)

ISOLUTE® Si–TMT: Biotage depurador metálico tiol – (Número de parte: 9538–0100, Carga: 0,49 mmol/ g).

Formación de la sal de sodio:

El compuesto se suspendió en ter–butanol. Se agregó NaOH 0,1M (1 eq). La mezcla fue agitada / sonicada a RT (temperatura ambiente, por sus siglas en inglés). En caso de convertirse en una solución clara, se liofilizó. Si la suspensión seguía turbia, se agregó agua y la solución resultante se liofilizó. En caso de no producirse ningún cambio, se agregó NaOH 0,1M hasta 2 eq en total hasta que se observó una solución clara, que luego se liofilizó. Si la RMN del sólido resultante aún contenía terc–butanol, el sólido se disolvió en una pequeña cantidad de agua y fue liofilizado nuevamente. Las sales de sodio finales se obtuvieron como polvos incoloros. El estado amorfo fue confirmado por XRPD.

Abreviaturas

Abreviatura	Descripción
-------------	-------------

Φ	Diámetro
AA	Acetato de amonio
ACN	Acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
aq	Acuoso
BBr ₃	Tricloruro de boro
BEMP	2-(terc-butilimino)-N,N-dietil-1,3-dimetil-1,3,2λ5-diazafosfina-2-amina
Boc	Terc-butiloxycarbonilo
Boc ₂ O	Di-terc-butil dicarbonato
BPR	Regulación de contrapresión
br	Señal ancha
Solución salina	Cloruro de sodio acuoso saturado
°C	Grados Celsius
CaCl ₂	Cloruro de calcio
CDI	di(1H-imidazol-1-il)metanona
CO	Monóxido de carbono
CO ₂	Dióxido de carbono
DAD	Detector de matriz de diodos
DCM	Diclorometano
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
DMSO-d ₆	Hexadeuterodimetil sulfóxido
ee	Exceso enantiomérico
eq	Equivalente
Et ₃ N	Trietilamina
Et ₂ O	Éter dietílico
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol

FA	Ácido fórmico
H ₂ O	Agua
HATU	1- [Bis(dimetilamino)metileno] -1H-1,2,3-triazolo [4,5-b] piridinio 3- óxido hexafluorofosfato
HBr	Ácido bromhídrico
HCl	Ácido clorhídrico
HCOOH	Ácido fórmico
Hg	Mercurio
HNO ₃	Ácido nítrico
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
H ₃ PO ₄	Ácido fosfórico
HV	alto vacío
Hz, MHz, GHz	Hercios, megahercios, gigahercios
IPA	Alcohol isopropílico
IPAc	Actato isopropílico
J	Constante de acoplamiento
KBr	Bromuro de potasio
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
KF	Fluoruro de potasio
kg / g / mg	Kilogramo / gramo / miligramo
K ₃ PO ₄	Fosfato de potasio
l	Longitud
L / mL / µL	Litro / mililitro / microlitro
LC-MS	Cromatografía líquida y espectrometría de masas
LDA	Diisopropilamida de litio
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
LiOH	Hidróxido de litio
M / mM	molar / milimolar
mbar	Milibar
MeOH	Metanol
MeTHF	2-metiloxolano / 2-metiltetrahidrofurano
MgSO ₄	Sulfato de magnesio

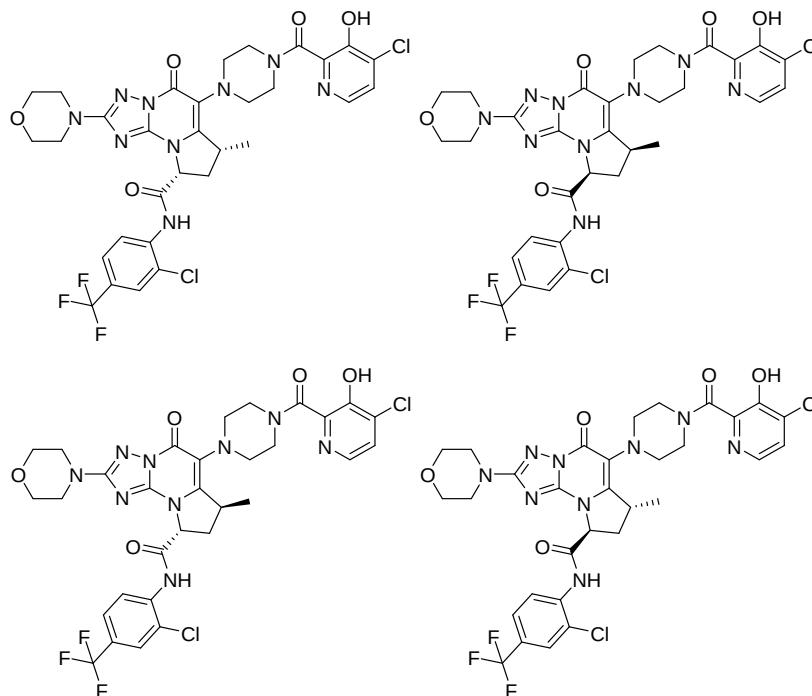
min	Minutos
mm / nm / μm	Milímetro / nanómetro / micrómetro
μM / mM	Micromolar / milimolar
μmol / mmol / mol	Micromol / milimol / mol
MOMCI	Espectrometría de masas
MS	Microondas
MW, mw	Relación masa a carga
m/z	Micromolar / milimolar
N	Normalidad
N_2	Nitrógeno
NaCl	Cloruro de sodio
NaCN	Cianuro de sodio
NaH	Hidruro de sodio
NaHCO_3	Bicarbonato de sodio
NaHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de sodio
NaHSO_4	Bisulfato de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
Na_2SO_3	Sulfito de sodio
$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	Tiosulfato de sodio
NaOtBu	2-metilpropan-2-olato de sodio
Na_2SO_4	Sulfato de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
NH_3	Amoníaco
NH_4Cl	Cloruro de amonio
NH_4OH	Hidróxido de amonio
NMP	1-metilpirrolidin-2-ona
RMN	Resonancia magnética nuclear
Pd-C	Paladio sobre carbono
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio(II) dicloruro, aducto DCM
pTSOH	Ácido para-toluenosulfónico
RM o rm	Mezcla de reacción
RP	Fase inversa

Rt	Tiempo de retención (si no se indica, en minutos)
RT	Temperatura ambiente
s, d, dd, t, m	Singlete, doblete, doblete de dobletes, triplete, multiplete
sat	Saturado
scCO ₂	CO ₂ supercrítico
SEMCI	2-(trimetilsilil)etoximetil cloruro
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
T ₃ P	Anhídrido de ácido propanofosfónico
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBME	2-metoxi-2-metilpropano
TEMPO	(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TiCl ₄	Tetracloruro de titanio
Ti(OiPr) ₄	Isopropóxido de titanio
UPLC	Cromatografía líquida de ultra rendimiento
UV	Ultravioleta
%p	Porcentaje en peso
XPhos Pd G3	(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II) metanosulfonato
XRPD	Difracción de polvo de rayos X

Preparación de los Compuestos Finales

Ejemplo 1A: (7R,9R)-6-(4-(4-cloro-3-hidroxicoloinil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida y Ejemplo 1B: (7S,9S)-6-(4-(4-cloro-3-hidroxicoloinil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida y Ejemplo 1C: (7S,9R)-6-(4-(4-cloro-3-hidroxicoloinil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida y Ejemplo 1D: (7R,9S)-6-(4-(4-cloro-3-

hidroxipicolinoil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio C) (707 mg, 1,22 mmol), ácido 4-cloro-3-hidroxipicolínico (232 mg, 1,34 mmol) y HATU (486 mg, 1,28 mmol) se mezclaron en DCM (15 mL) y enfriaron a 0°C. Luego se agregó DIPEA (531 μ L, 3,04 mmol) y la mezcla fue agitada a RT durante 2 días. Se agregaron agua (10 mL), NaHCO₃ saturado acuoso (10 mL) y DCM (10 mL). La capa acuosa fue lavada con DCM (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por ISCO preparativa en fase inversa (Columna RediSep: C18 50 g oro, eluyente agua + 0,1% TFA:ACN 95:5 a 0:100 en 20 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, basificadas con NaHCO₃ saturado acuoso, extraídas dos veces con DCM, secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado adicionalmente en 3 porciones por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 1: 20 a 80% B en 20 min con una meseta en 45% durante 3 min y a 55% durante 3 min), (RP-HPLC ácida 1: 35 a 75% B en 19 min con una meseta en 45% durante 2 min y a 55% durante 3 min) y (RP-HPLC ácida 1: 35 a 75% B en 16 min con una meseta en 50% durante 3 min). Todas las fracciones que contienen el primer pico de

elución, pureza > 90%, fueron combinadas, basificadas con NaHCO₃ saturado acuoso, extraídas dos veces con DCM, secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida. Todas las fracciones que contenían el segundo pico de elución, pureza > 90%, fueron combinadas, basificadas con NaHCO₃ saturado acuoso, extraídas dos veces con DCM, secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida. Todas las demás fracciones que contenían el primer pico de elución y/o el segundo pico de elución fueron combinadas, basificadas con NaHCO₃ saturado acuoso, extraídas dos veces con DCM, secadas a través de un separador de fases, concentradas bajo presión reducida y purificadas por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC básica 1: 20 a 80% B en 20 min). Todas las fracciones que contienen el primer pico de elución, pureza > 90%, fueron combinadas, basificadas con NaHCO₃ saturado acuoso, extraídas dos veces con DCM, secadas a través de un separador de fases, concentradas bajo presión reducida y combinadas con el primer lote. Todas las fracciones que contenían el segundo pico de elución, pureza > 90%, fueron combinadas, basificadas con NaHCO₃ saturado acuoso, extraídas dos veces con DCM, secadas a través de un separador de fases, concentradas bajo presión reducida y combinadas con el primer lote.

El primer pico de elución (racemato de 2 enantiómeros – 180 mg) fue purificado por SFC quiral preparativa (instrumento: Sepiatec prep SFC-100; columna: LUX Amylose-1 (Chiralpak-AD), 250 mm x 30 mm 5 µm; eluyente: A: 45% MeOH + 0,1% NH₃, B: 55% scCO₂; caudal: 80,0 mL/min; detección: UV; volumen de inyección: 1 mL; gradiente: isocrático A: 45%, B: 55%; temperatura del horno: 40°C; BPR: 10,5 MPa (105 bar)).

Ejemplo 1C: (7S,9R)-6-(4-(4-cloro-3-hidroxipicolinoil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

Primer estereoisómero eluyente de la separación quiral: 75,0 mg, 99% puro, rendimiento: 8%

LC-MS: Rt = 1,05 min; MS m/z [M+H]⁺ 736,5/738,5, m/z [M-H]⁻ 734,3/736,3; UPLC-MS 1

HPLC Quiral (C-HPLC 1): Rt = 1,08 min, 99,5% ee

Ejemplo 1D: (7R,9S)-6-(4-(4-cloro-3-hidroxipicolinoil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

Segundo estereoisómero eluyente de la separación quiral: 80,0 mg, 99% puro, rendimiento: 9%

LC-MS: Rt = 1,07 min; MS m/z [M+H]⁺ 736,5/738,4, m/z [M-H]⁻ 734,2/736,2; UPLC-MS 1

HPLC Quiral (C-HPLC 1): Rt = 1,84 min, 99,5% ee

El segundo pico de elución (racemato de 2 enantiómeros – 152 mg) fue purificado por SFC quiral preparativa (instrumento: Sepiatec prep SFC-100; columna: LUX Amylose-1 (Chiralpak AD), 250 mm x 30 mm 5 µm; eluyente: A: 48% MeOH + 0,1% NH₃, B: 52% scCO₂; caudal: 85,0 mL/min; detección: UV; volumen de inyección: 2,5 mL; gradiente: isocrático A: 48%, B: 52%; temperatura del horno: 40°C; BPR: 10 MPa (100 bar)).

Ejemplo 1B: (7S,9S)-6-(4-(4-cloro-3-hidroxicolinilo)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

Primer estereoisómero eluyente de la separación quiral: 65,0 mg, 99% puro, rendimiento: 7%

La sal de sodio fue preparada de forma análoga al procedimiento general.

LC-MS: Rt = 1,07 min; MS m/z [M+H]⁺ 736,5/738,6, m/z [M-H]⁻ 734,3/736,3; UPLC-MS 1

HPLC Quiral (C-HPLC 1): Rt = 1,02 min, 99,5% ee

Ejemplo 1A: (7R,9R)-6-(4-(4-cloro-3-hidroxicolinilo)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

Segundo estereoisómero eluyente de la separación quiral: 72,0 mg, 95% puro, rendimiento: 7,5%

La sal de sodio fue preparada de forma análoga al procedimiento general.

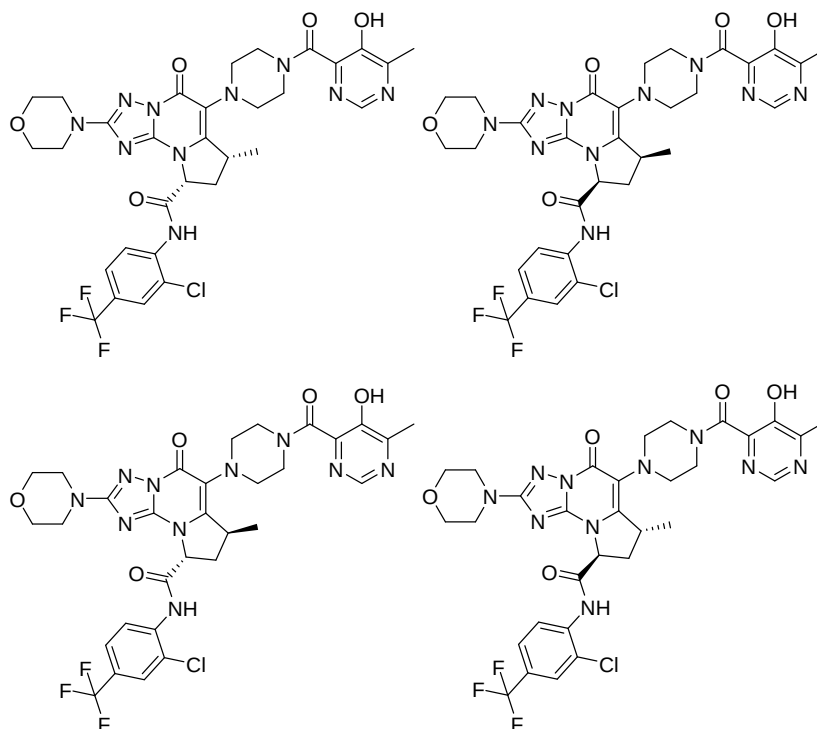
LC-MS: Rt = 1,07 min; MS m/z [M+H]⁺ 736,4/738,5, m/z [M-H]⁻ 734,3/736,4; UPLC-MS 1

HPLC Quiral (C-HPLC 1): Rt = 1,80 min, 99,5% ee

La estereoquímica del ejemplo 1A con (7R,9R) y 1C (7S,9R) se asignó en base a su potencia y al entendimiento de las relaciones estructura-actividad.

Ejemplo 2A: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-(4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida y Ejemplo 2B: (7S,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-(4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-

c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida y Ejemplo 2C: (7S,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-(4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida y Ejemplo 2D: (7R,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-(4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



Paso 1: (7R,9S)-6-(4-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida y (7S,9R)-6-(4-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida y (7S,9S)-6-(4-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida y (7R,9R)-6-(4-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

(Intermedio C) (650 mg, 1,12 mmol), ácido 5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carboxílico (Intermedio U) (301 mg, 1,23 mmol) y HATU (447 mg, 1,18 mmol) se mezclaron en DCM (20 mL) y se enfriaron a 0°C. Luego se agregó DIPEA (489 µL, 2,80 mmol). La mezcla fue agitada a RT durante 1,5 horas. Se agregaron agua (10 mL), NaHCO₃ saturado acuoso (10 mL) y DCM (10 mL). La capa acuosa fue lavada con DCM (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado en 6 porciones por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 1: 25 a 85% B en 20 min con una meseta en 65% durante 1 min), (RP-HPLC ácida 1: 40 a 75% B en 20 min), (RP-HPLC ácida 1: 40 a 70% B en 18 min con una meseta en 60% durante 1 min), (RP-HPLC ácida 1: 48 a 63% B en 17 min), (RP-HPLC ácida 1: 48 a 61% B en 17 min) y (RP-HPLC ácida 1: 45 a 60% B en 15 min con una meseta en 50% durante 2 min). Todas las fracciones que contenían el primer pico de elución fueron combinadas, basificadas con NaHCO₃ saturado acuoso, extraídas dos veces con DCM, secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener una mezcla racémica de (7R,9S)-6-(4-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida y (7S,9R)-6-(4-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida.

LC-MS: Rt = 1,14 min; MS m/z [M+H]⁺ 807,6/809,6, m/z [M-H]⁻ 805,5/807,4; UPLC-MS 1

Todas las fracciones que contenían el segundo pico de elución fueron combinadas, basificadas con NaHCO₃ saturado acuoso, extraídas dos veces con DCM, secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener una mezcla racémica de (7S,9S)-6-(4-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida y (7R,9R)-6-(4-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida.

LC-MS: Rt = 1,16 min; MS m/z [M+H]⁺ 807,5/809,5, m/z [M-H]⁻ 805,3/807,2; UPLC-MS 1

Paso 2a: (7R,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-(4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida y (7S,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-(4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

La mezcla racémica de (7R,9S)-6-(4-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida y (7S,9R)-6-(4-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (el primer pico de elución) (325 mg, 403 µmol) se disolvió en DCM (5 mL) y se agregó TFA (5,00 mL, 64,9 mmol). La mezcla fue agitada a 60°C durante la noche. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado en 2 porciones por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 1: 20 a 80% B en 20 min con una meseta en 40% durante 1 min y a 50% durante 2 min) y (RP-HPLC ácida 1: 25 a 75% B en 20 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, basificadas con NaHCO₃ saturado acuoso, extraídas dos veces con DCM, secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida.

El racemato (224 mg, 95% puro) fue purificado por SFC quiral preparativa (instrumento: Sepiatec prep SFC-100; columna: Chiralpak IB-N 250 mm x 30 mm 5 µm; eluyente: A: 45% IPA + 0,1% NH₃, B: 55% scCO₂; caudal: 80,0 mL/min; detección: UV; volumen de inyección: 1,1 mL; gradiente: isocrático A: 45%, B: 52%; temperatura del horno: 40°C; BPR: 11 MPa (110 bar)).

Primer estereoisómero eluyente: (7R,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-(4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

99,0 mg, 96% puro, rendimiento: 33%

LC-MS: Rt = 0,98 min; MS m/z [M+H]⁺ 717,6/719,6, m/z [M-H]⁻ 715,4/717,4; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 4,86 min; MS m/z [M+H]⁺ 717,5/719,6, m/z [M-H]⁻ 715,4/717,4; UPLC-MS 2

HPLC Quiral (C-HPLC 2): Rt = 1,51 min, 99,5% ee

Segundo estereoisómero eluyente: (7S,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-(4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

90,0 mg, 100% puro, rendimiento: 31%

LC-MS: Rt = 0,99 min; MS m/z [M+H]⁺ 717,6/719,7, m/z [M-H]⁻ 715,2/717,3; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 4,90 min; MS m/z [M+H]⁺ 717,5/719,5, m/z [M-H]⁻ 715,5/717,4; UPLC-MS 2

HPLC Quiral (C-HPLC 2): Rt = 2,07 min, 97,2% ee

Paso 2b: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-(4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida y (7S,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-(4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

La mezcla racémica de (7S,9S)-6-(4-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida y (7R,9R)-6-(4-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (el segundo pico de elución) (359 mg, 414 µmol) se disolvió en DCM (5 mL) y se agregó TFA (5,00 mL, 64,9 mmol). La mezcla fue agitada a 60°C durante la noche. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado en 2 porciones por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC básica 1: 25 a 75% B en 20 min) y (RP-HPLC básica 1: 20 a 65% B en 20 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, extraídas dos veces con DCM, secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida.

El racemato (236 mg) fue purificado por HPLC quiral preparativa (instrumento: Waters Prep SFC100-MS; columna: Chiralpak IB-N 250 mm x 30 mm 5 µm; eluyente: A: 45% MeOH + 0,1% NH₃, B: 55% scCO₂; caudal: 80,0 mL/min; detección: DAD; volumen de inyección: 1 mL; gradiente: isocrático A: 45%, B: 55%; temperatura del horno: 40°C; BPR: 12 MPa (120 bar)).

Primer estereoisómero eluyente: (7S,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-(4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

62,2 mg, 87% puro

El primer estereoisómero eluyente fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 2: 5 a 100% B en 30 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, basificadas con NaHCO₃ saturado acuoso, extraídas dos veces con DCM, secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (47,8 mg, 99% puro, rendimiento: 16%).

La sal de sodio fue preparada de forma análoga al procedimiento general.

LC-MS: Rt = 1,01 min; MS m/z [M+H]⁺ 717,5/719,5, m/z [M-H]⁻ 715,3/717,4; UPLC-MS 1

HPLC Quiral (C-HPLC 3): Rt = 1,00 min, 97,5% ee

Segundo estereoisómero eluyente: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-(4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

41,3 mg, 100% puro, rendimiento: 14%

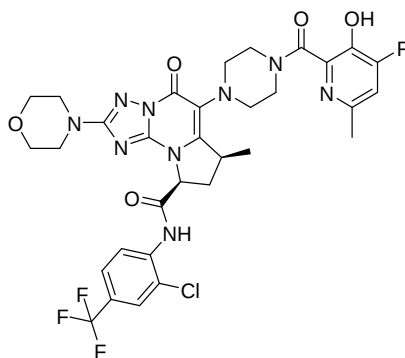
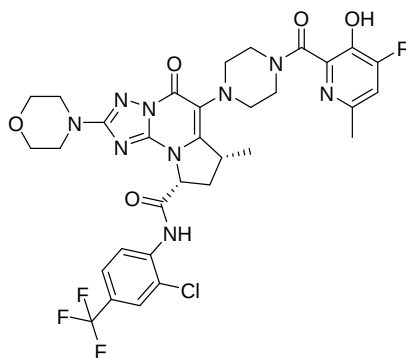
La sal de sodio fue preparada de forma análoga al procedimiento general.

LC-MS: Rt = 1,00 min; MS m/z [M+H]⁺ 717,6/719,6, m/z [M-H]⁻ 715,5/717,4; UPLC-MS 1

HPLC Quiral (C-HPLC 3): Rt = 3,21 min, 99,5% ee

La estereoquímica del ejemplo 2A como (7R,9R) y 2C (7S,9R) se asignó en base a su potencia y al entendimiento de las relaciones estructura-actividad.

Ejemplo 3A: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-(4-(4-fluoro-3-hidroxi-6-metilpicolinoil)piperazin-1-il)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida y Ejemplo 3B: (7S,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-(4-(4-fluoro-3-hidroxi-6-metilpicolinoil)piperazin-1-il)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



Paso 1: (7S,9S)-6-(4-(3-(benciloxi)-4-fluoro-6-metilpicolinoil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida y (7R,9R)-6-(4-(3-(benciloxi)-4-fluoro-6-metilpicolinoil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

La mezcla racémica de (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida y (7S,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio D) (483 mg, 695 μmol), ácido 3-(benciloxi)-4-fluoro-6-metilpicolínico (Intermedio V) (232 mg, 888 μmol) y HATU (277 mg, 730 μmol) se mezclaron en DCM (5 mL) y se agregó DIPEA (350 μL , 2,00 mmol). La suspensión blanca se transformó en una solución amarillo pálido y fue agitada a RT durante 1 hora. Se agregaron agua (10 mL), NaHCO_3 saturado acuoso (10 mL) y DCM (10 mL). La capa acuosa fue lavada con DCM (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 2: 35 a 65% B en 20 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, basificadas con NaHCO_3 saturado acuoso, extraídas dos veces con DCM, secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título.

Este racemato (434 mg) fue purificado por HPLC quiral preparativa (instrumento: Waters Prep SFC100-MS; columna: Chiralpak IB-N 250 mm x 30 mm 5 μm ; eluyente: A: 40% MeOH + 0,1% NH_3 , B: 60% scCO_2 ; caudal: 80,0 mL/min; detección: DAD; volumen de inyección: 1,3 mL; gradiente: isocrático A: 40%, B: 60%; BPR: 12 MPa (120 bar)).

Primer estereoisómero eluyente: (7S,9S)-6-(4-(3-(benciloxi)-4-fluoro-6-

metilpicolinoil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

181 mg, 99% puro, rendimiento: 31%

LC-MS: Rt = 1,25 min; MS m/z [M+H]⁺ 824,5/826,3, m/z [M-H]⁻ 822,1/824,1; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 6,29 min; MS m/z [M+H]⁺ 824,3/826,3, m/z [M-H]⁻ 822,3/824,2; UPLC-MS 2

HPLC Quiral (C-HPLC 4): Rt = 0,92 min, 99% ee

Segundo estereoisómero eluyente: (7R,9R)-6-(4-(3-(benciloxi)-4-fluoro-6-

metilpicolinoil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

175 mg, 99% puro, rendimiento: 30%

LC-MS: Rt = 1,25 min; MS m/z [M+H]⁺ 824,4/826,5, m/z [M-H]⁻ 822,1/824,1; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 6,29 min; MS m/z [M+H]⁺ 824,3/826,3, m/z [M-H]⁻ 822,3/824,2; UPLC-MS 2

HPLC Quiral (C-HPLC 4): Rt = 3,13 min, 99% ee

Paso 2a: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-(4-(4-fluoro-3-hidroxi-6-metilpicolinoil)piperazin-1-il)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

(7R,9R)-6-(4-(3-(benciloxi)-4-fluoro-6-metilpicolinoil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (el segundo estereoisómero eluyente) (175 mg, 212 μmol) se disolvió en DCM (5 mL). Se agregó TFA (5,00 mL, 64,9 mmol). La mezcla fue agitada a 60°C durante 2,5 días. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 1: 10 a 90% B en 20 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, basificadas con NaHCO₃ saturado acuoso, extraídas dos veces con DCM, secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (115 mg, 99% puro, rendimiento: 73%).

La sal de sodio fue preparada de forma análoga al procedimiento general.

LC-MS: Rt = 1,03 min; MS m/z [M+H]⁺ 734,5/735,8, m/z [M-H]⁻ 732,1/734,1; UPLC-MS 1

Paso 2b: (7S,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-(4-(4-fluoro-3-hidroxi-6-metilpicolinoil)piperazin-1-il)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

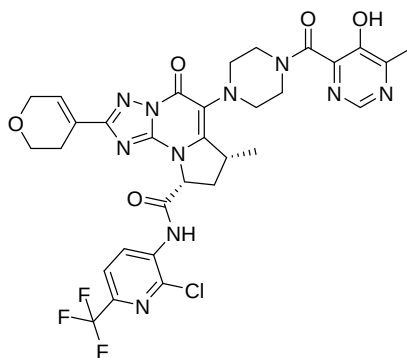
(7S,9S)-6-(4-(3-(benciloxi)-4-fluoro-6-metilpicolinoil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (el primer estereoisómero eluyente) (181 mg, 219 μ mol) se disolvió en DCM (5 mL). Se agregó TFA (5,00 mL, 64,9 mmol). La mezcla fue agitada a 60°C durante 1,5 días. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 1: 10 a 90% B en 20 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, basificadas con NaHCO_3 saturado acuoso, extraídas dos veces con DCM, secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (111 mg, 99% puro, rendimiento: 68%).

La sal de sodio fue preparada de forma análoga al procedimiento general.

LC-MS: Rt = 1,03 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 734,5/735,8, m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 732,1/734,1; UPLC-MS 1

La estereoquímica del ejemplo 3A como (7R,9R) se asignó en base a la potencia y al entendimiento de las relaciones estructura-actividad.

Ejemplo 4A: (7R,9R)-N-(2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



Paso 1: (7R,9R)-6-(4-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

A (7R,9R)-N-(2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a]

pirimidina-9-carboxamida (Intermedio E1) (127 mg, 206 μ mol) y ácido 5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carboxílico (Intermedio U) (50,4 mg, 206 μ mol) en DMF (1 mL) se agregó DIPEA (180 μ L, 1,03 mmol). La RM fue agitada a RT durante 2 minutos, luego se agregó HATU (86,0 mg, 227 μ mol) y la RM fue agitada a RT durante 13 minutos. La RM fue diluida con agua (3 mL) y sonicada. La suspensión resultante fue agitada durante 1 hora. La mezcla fue filtrada y secada para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro (114 mg, 90% puro, rendimiento: 62%).

LC-MS: Rt = 1,08 min; MS m/z [M+H-Boc]⁺ 805,5/807,5, m/z [M-H]⁻ 803,4/805,4; UPLC-MS 1

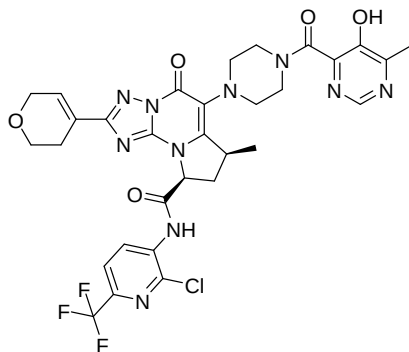
Paso 2: (7R,9R)-N-(2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (7R,9R)-6-(4-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (114 mg, 142 μ mol) se disolvió en TFA (1,00 mL, 13,0 mmol) y agitó a 55°C durante 5,5 horas. La RM fue evaporada y el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 1: 20 a 50% B en 15 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y liofilizadas. El polvo resultante (solvato de TFA) fue redissuelto en DCM (5 mL) y se agregó NaHCO₃ sólido (50,0 mg). La suspensión fue mantenida a RT durante 20 minutos, filtrada y evaporada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro (62,0 mg, 99% puro, rendimiento: 61%).

La sal de sodio fue preparada de forma análoga al procedimiento general.

LC-MS: Rt = 0,91 min; MS m/z [M+H-Boc]⁺ 715,4/717,4, m/z [M-H]⁻ 713,1/715,1; UPLC-MS 1

La estereoquímica del ejemplo 4A como (7R,9R) se asignó en base a su potencia y al entendimiento de las relaciones estructura-actividad.

Ejemplo 4B: (7S,9S)-N-(2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



Paso 1: (7S,9S)-6-(4-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

A (7S,9S)-N-(2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio E2) (122 mg, 198 μ mol) y ácido 5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carboxílico (Intermedio U) (48,0 mg, 196 μ mol) en DMF (1 mL) se agregó DIPEA (180 μ L, 1,03 mmol). La RM fue agitada a RT durante 2 minutos luego se agregó HATU (82,0 mg, 216 μ mol) y la RM fue agitada a RT durante 13 minutos. La RM fue diluida con agua (3 mL) y sonicada. La suspensión resultante fue agitada durante 1 hora. La mezcla fue filtrada y secada para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (104 mg, 85% puro, rendimiento: 53%).

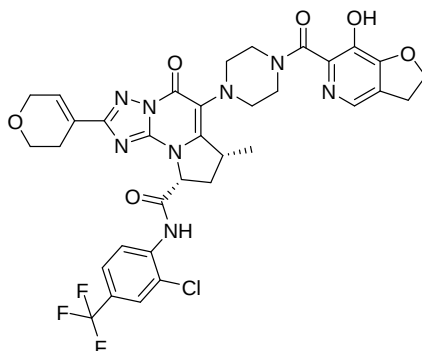
LC-MS: Rt = 1,10 min; MS m/z [M+H-Boc]⁺ 805,5/807,6, m/z [M-H]⁻ 803,2/805,2; UPLC-MS 1

Paso 2: (7S,9S)-N-(2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

(7S,9S)-6-(4-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (104 mg, 129 μ mol) se disolvió en TFA (1,00 mL, 13,0 mmol) y agitó a 55°C durante 5,5 horas. La RM fue evaporada y el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 1: 20 a 50% B en 15 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y liofilizadas. El polvo resultante (solvato de TFA) fue redissuelto en DCM (5 mL) y se agregó NaHCO₃ sólido (50,0 mg). La suspensión fue mantenida a RT durante 20 minutos, filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro (51,0 mg, 99% puro, rendimiento: 50%).

LC-MS: Rt = 0,91 min; MS m/z [M+H-Boc] + 715,4/717,4, m/z [M-H] - 713,1/715,1; UPLC-MS 1

Ejemplo 5A: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(7-hidroxi-2,3-dihidrofuro [3,2-c] piridina-6-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



Paso 1: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(7-(metoximetoxi)-2,3-dihidrofuro [3,2-c] piridina-6-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

A una solución agitada de (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio H4) (155 mg, 268 μ mol), ácido 7-(metoximetoxi)-2,3-dihidrofuro [3,2-c] piridina-6-carboxílico (Intermedio Z) (60,4 mg, 268 μ mol) y HATU (122 mg, 322 μ mol) en DMF (2 mL) se agregó DIPEA (234 μ L, 1,34 mmol) a RT, y la RM fue agitada a RT durante 2 minutos. La RM fue diluida con EtOAc y agua, extraída dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 12 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (8/2) 100:0 a 50:50). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida y secadas bajo HV para obtener el compuesto del título (164 mg, 96% puro, rendimiento: 75%).

LC-MS: Rt = 1,03 min; MS m/z [M+H] + 785,5/787,5, m/z [M-H] - 783,4/784,7; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 5,04 min; MS m/z [M+H] + 785,5/787,5, m/z [M-H] - 783,3/785,3; UPLC-MS 2

Paso 2: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(7-hidroxi-2,3-dihidrofuro [3,2-c] piridina-6-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(7-(metoximetoxi)-2,3-dihidrofuro [3,2-c] piridina-6-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (164 mg, 201 μ mol) en EtOH (1,5 mL) y 1,25 M HCl en EtOH (1,50 mL, 1,88 mmol) se disolvió a RT durante 14 horas. La RM fue diluida con DCM y NaHCO₃ acuoso, extraída dos veces con DCM y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 1: 20 a 75% B en 20 min) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (117 mg, 100% puro, rendimiento: 79%).

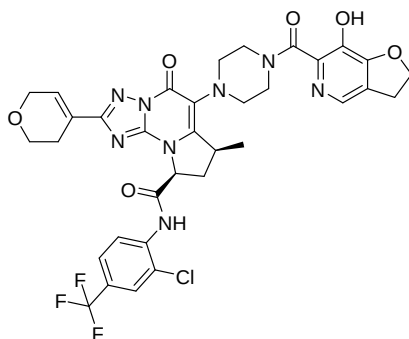
La sal de sodio fue preparada de forma análoga al procedimiento general.

LC-MS: Rt = 0,94 min; MS m/z [M+H]⁺ 741,6/743,6, m/z [M-H]⁻ 739,4/741,4; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 4,75 min; MS m/z [M+H]⁺ 741,5/743,5, m/z [M-H]⁻ 739,5/741,4; UPLC-MS 2

La estereoquímica del ejemplo 5A como (7R,9R) se asignó en base a su potencia y al entendimiento de las relaciones estructura-actividad.

Ejemplo 5B: (7S,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(7-(metoximetoxi)-2,3-dihidrofuro [3,2-c] piridina-6-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



Paso 1: (7S,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(7-(metoximetoxi)-2,3-dihidrofuro [3,2-c] piridina-6-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

A una solución agitada de (7S,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio H3) (150 mg, 260 μ mol), ácido 7-(metoximetoxi)-2,3-dihidrofuro [3,2-c] piridina-6-carboxílico (Intermedio Z) (58,4 mg, 260 μ mol) y HATU (118 mg, 311 μ mol) en DMF (2 mL) se agregó DIPEA (227 μ L, 1,30 mmol) a RT, y la RM fue agitada a RT durante 2 minutos. La RM fue diluida con EtOAc y agua, extraída dos veces con EtOAc y la capa orgánica combinada fue secada sobre Na₂SO₄ y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 24 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (8/2) 100:0 a 50:50). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida y secadas bajo HV para obtener el compuesto del título (155 mg, 95% puro, rendimiento: 72%).

LC-MS: Rt = 1,02 min; MS m/z [M+H]⁺ 785,5/787,5, m/z [M-H]⁻ 783,3/785,3; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 5,05 min; MS m/z [M+H]⁺ 785,6/787,5, m/z [M-H]⁻ 783,4/785,3; UPLC-MS 2

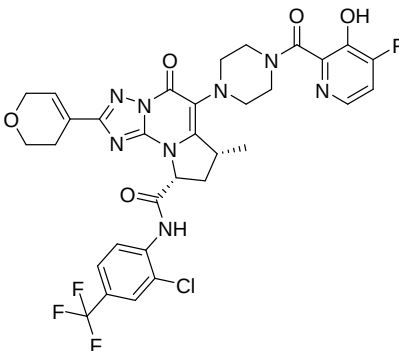
Paso 2: (7S,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(7-hidroxi-2,3-dihidrofuro [3,2-c] piridina-6-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (7S,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(7-(metoximetoxi)-2,3-dihidrofuro [3,2-c] piridina-6-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (155 mg, 188 μ mol) en EtOH (1,5 mL) y 1,25 M HCl en EtOH (1,50 mL, 1,88 mmol) se disolvió a RT durante 14 horas. La RM fue diluida con DCM y NaHCO₃ acuoso, extraída dos veces con DCM y la capa orgánica combinada fue secada sobre Na₂SO₄ y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 1: 5 a 95% B en 25 min) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (111 mg, 99% puro, rendimiento: 79%).

La sal de sodio fue preparada de forma análoga al procedimiento general.

LC-MS: Rt = 0,93 min; MS m/z [M+H]⁺ 741,6/743,4, m/z [M-H]⁻ 739,4/741,4; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 4,67 min; MS m/z [M+H]⁺ 741,6/743,6, m/z [M-H]⁻ 739,4/741,3; UPLC-MS 2

Ejemplo 6A: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(4-fluoro-3-hidroxipicolinoil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



Paso 1: (7R,9R)-6-(4-(3-(benciloxi)-4-fluoropicolinoil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

A una solución agitada de (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio H4) (155 mg, 268 μ mol), ácido 3-(benciloxi)-4-fluoropicolínico (Intermedio W) (66,3 mg, 268 μ mol) y HATU (122 mg, 322 μ mol) en DMF (2 mL) se agregó DIPEA (234 μ L, 1,34 mmol) a RT, y la RM fue agitada a RT durante 3 minutos. La RM fue diluida con EtOAc y agua, extraída dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 12 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (8/2) 100:0 a 50:50). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida y secadas bajo HV para obtener el compuesto del título (211 mg, 94% puro, rendimiento: 92%).

LC-MS: Rt = 1,23 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 807,6/809,5, m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 805,4/807,4; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 6,19 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 807,5/809,5, m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 805,6/807,4; UPLC-MS 2

Paso 2: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(4-fluoro-3-hidroxipicolinoil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

(7R,9R)-6-(4-(3-(benciloxi)-4-fluoropicolinoil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (210 mg, 245

μmol) en TFA (2,00 mL, 26,0 mmol) se agitó a 50°C durante 14 horas. La RM fue diluida con DCM y NaHCO_3 acuoso, extraída dos veces con DCM y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 1: 20 a 75% B en 20 min) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (96,0 mg, 100% puro, rendimiento: 55%).

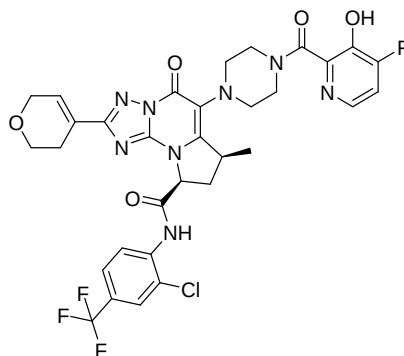
La sal de sodio fue preparada de forma análoga al procedimiento general.

LC-MS: Rt = 1,02 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 717,5/719,5, m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 715,3/717,3; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 5,04 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 717,5/719,5, m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 715,3/717,3; UPLC-MS 2

La estereoquímica del ejemplo 6A como (7R,9R) se asignó en base a su potencia y al entendimiento de las relaciones estructura-actividad.

Ejemplo 6B: (7S,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(4-fluoro-3-hidroxipicolinoil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



Paso 1: (7S,9S)-6-(4-(3-(benciloxi)-4-fluoropicolinoil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

A una solución agitada de (7S,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio H3) (150 mg, 260 μmol), ácido 3-(benciloxi)-4-fluoropicolínico (Intermedio W) (64,2 mg, 260 μmol) y HATU (118 mg, 311 μmol) en DMF (2 mL) se agregó DIPEA (227 μL , 1,30 mmol) a RT, y la RM fue agitada a RT durante 10 minutos. La RM fue diluida con EtOAc y agua, extraída dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo

presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 12 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (8/2) 100:0 a 50:50). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida y secadas bajo HV para obtener el compuesto del título (159 mg, 92% puro, rendimiento: 70%).

LC-MS: Rt = 1,22 min; MS m/z [M+H]⁺ 807,5/809,5, m/z [M-H]⁻ 805,4/807,4; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 6,09 min; MS m/z [M+H]⁺ 807,5/809,5, m/z [M-H]⁻ 805,4/807,4; UPLC-MS 2

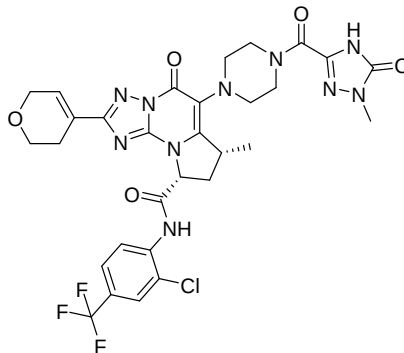
Paso 2: (7S,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(4-fluoro-3-hidroxipicolinoil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (7S,9S)-6-(4-(3-(benciloxi)-4-fluoropicolinoil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (159 mg, 181 µmol) en TFA (2,00 mL, 26,0 mmol) se agitó a 50°C durante 14 horas. La RM fue diluida con DCM y NaHCO₃ acuoso, extraída dos veces con DCM y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 1: 20 a 75% B en 20 min) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (77,0 mg, 98% puro, rendimiento: 58%).

La sal de sodio fue preparada de forma análoga al procedimiento general.

LC-MS: Rt = 1,02 min; MS m/z [M+H]⁺ 716,9/718,9, m/z [M-H]⁻ 715,3/717,4; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 5,06 min; MS m/z [M+H]⁺ 716,9/718,8, m/z [M-H]⁻ 715,4/717,3; UPLC-MS 2

Ejemplo 7: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-6-(4-(1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-carbonil)piperazin-1-il)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



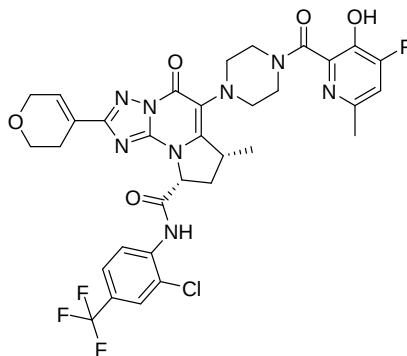
Ácido 1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (20,9 mg, 138 μ mol) se suspendió en DCM (1,4 mL) a RT bajo argón. Se agregó 2-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (21,9 mg, 152 μ mol) y la RM fue agitada a RT durante 1,75 horas. Se agregó (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio H4) (40,0 mg, 69,0 μ mol), seguido por DIPEA (61,0 μ L, 346 μ mol), y la solución marrón resultante se disolvió a RT durante 1 hora. Se agregaron agua (3 mL) y NaHCO₃ saturado acuoso (2 mL) y la RM fue mantenida a RT durante la noche. La RM fue extraída con DCM (4 x 20 mL), y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (5 mL), secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener un sólido anaranjado (66,0 mg). El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 1: 15 a 85% B en 20 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, se eliminó el ACN bajo presión reducida y el residuo acuoso fue basificado con NaHCO₃ saturado acuoso y extraído con DCM (4 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (35,8 mg, 99% puro, rendimiento: 73%).

La sal de sodio fue preparada de forma análoga al procedimiento general.

LC-MS: Rt = 0,99 min; MS m/z [M+H]⁺ 703,6/705,6, m/z [M-H]⁻ 701,3/703,3; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 4,89 min; MS m/z [M+H]⁺ 703,1/705,1, m/z [M-H]⁻ 701,3/703,3; UPLC-MS 2

Ejemplo 8: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(4-fluoro-3-hidroxi-6-metilpicolinoil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



Paso 1: (7R,9R)-6-(4-(3-(benciloxi)-4-fluoro-6-metilpicolinoil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

A una solución agitada de (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio H4) (155 mg, 268 μ mol), ácido 3-(benciloxi)-4-fluoro-6-metilpicolínico (Intermedio V) (80,0 mg, 268 μ mol) y HATU (122 mg, 322 μ mol) en DMF (2 mL) se agregó DIPEA (234 μ L, 1,34 mmol) a RT, y la RM fue agitada a RT durante 5 minutos. La RM fue diluida con EtOAc y agua, extraída dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 12 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (8/2) 100:0 a 50:50). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida y secadas bajo HV para obtener el compuesto del título como una espuma blanca (220 mg, 92% puro, rendimiento: 92%).

LC-MS: Rt = 1,28 min; MS m/z [M+H]⁺ 821,6/823,6, m/z [M-H]⁻ 819,5/821,4; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 6,43 min; MS m/z [M+H]⁺ 821,5/823,6, m/z [M-H]⁻ 819,6/821,6; UPLC-MS 2

Paso 2: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(4-fluoro-3-hidroxi-6-metilpicolinoil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (7R,9R)-6-(4-(3-(benciloxi)-4-fluoro-6-metilpicolinoil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (220 mg, 246 μ mol) en TFA (2,00 mL, 26,0 mmol) se agitó a 50°C durante 40 horas. La RM fue diluida con DCM y NaHCO₃ acuoso, extraída dos veces con DCM y las capas orgánicas

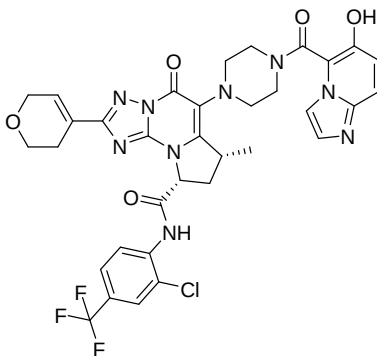
combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 24 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (8/2) 100:0 a 50:50). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida y secadas bajo HV para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (150 mg, 100% puro, rendimiento: 83%).

La sal de sodio fue preparada de forma análoga al procedimiento general.

LC-MS: Rt = 1,06 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 731,5/733,5, m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 729,3/731,3; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 5,25 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 731,6/733,5, m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 729,3/731,4; UPLC-MS 2

Ejemplo 9: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(6-hidroxiimidazo [1,2-a] piridina-5-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



Paso 1: (7R,9R)-6-(4-(6-(benciloxi)imidazo [1,2-a] piridina-5-carbonil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

(7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio H4) (71,1 mg, 123 μmol) y ácido 6-(benciloxi)imidazo [1,2-a] piridina-5-carboxílico (Intermedio AA) (33,0 mg, 123 μmol) se mezclaron en DMF (1,5 mL) a RT bajo argón. Se agregaron HATU (56,1 mg, 148 μmol) y DIPEA (107 μL , 615 μmol) y la RM fue agitada a RT durante 45 minutos. Luego se inactivó con agua (10 mL). La RM fue extraída con EtOAc (3 x 50 mL), lavada con agua (3 x 10 mL) y solución salina (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un separador de fases con Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida para obtener un aceite marrón (161 mg). El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 1: 20

a 80% B en 20 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, basificadas con NaHCO_3 saturado acuoso, se eliminó el ACN bajo presión reducida y el residuo acuoso fue extraído con DCM (4 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido rosado pálido (63,0 mg, 99% puro, rendimiento: 61%). LC-MS: Rt = 1,04 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 828,3/830,4$, m/z $[\text{M}-\text{H}]^- 826,3/828,3$; UPLC-MS 1

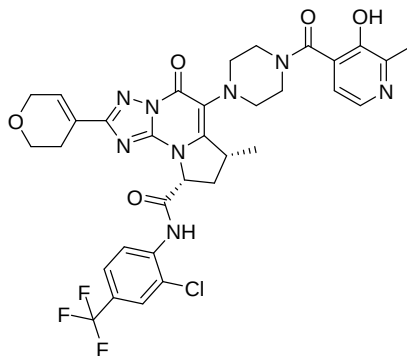
Paso 2: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(6-hidroxiimidazo [1,2-a] piridina-5-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (7R,9R)-6-(4-(6-(benciloxi)imidazo [1,2-a] piridina-5-carbonil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (61,5 mg, 74,0 μmol) se mezcló con TFA (1,00 mL, 13,0 mmol) y la RM fue agitada a 50°C durante 52,5 horas, luego a RT durante 2 días. La RM fue concentrada bajo presión reducida y secada bajo HV. El residuo sólido marrón fue extraído con DCM (4 x 50 mL), lavado con NaHCO_3 saturado acuoso (15 mL) y solución salina (15 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener un sólido marrón claro (77,0 m g). El producto crudo fue adsorbido en Isolute y purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 12 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (8/2) 100:0 a 20:80). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido ligeramente beige (35,4 mg, 100% puro, rendimiento: 65%).

La sal de sodio fue preparada de forma análoga al procedimiento general.

LC-MS: Rt = 0,88 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 738,6/740,7$, m/z $[\text{M}-\text{H}]^- 736,4/738,3$; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 4,35 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 738,2/740,2$, m/z $[\text{M}-\text{H}]^- 736,3/738,2$; UPLC-MS 2

Ejemplo 10: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(3-hidroxi-2-metilisonicotinoil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

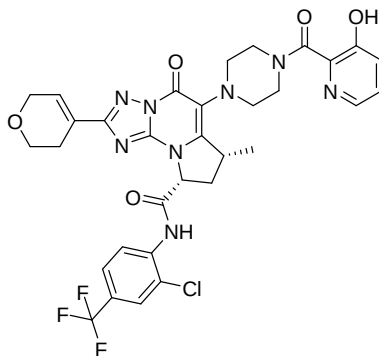


Se disolvió ácido 3-hidroxi-2-metilisonicotínico y (41,4 mg, 208 μmol) en DCM (2 mL) a RT bajo argón. Se agregó 2-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (32,8 mg, 228 μmol) y la RM fue agitada a RT durante 2,25 horas. Se agregaron (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio H4) (60,0 mg, 104 μmol) y DIPEA (91,0 μL , 519 μmol) y la RM fue agitada a RT durante 4 días. La RM fue inactivada con agua (2 mL) y NaHCO_3 saturado acuoso (2 mL) y extraída con DCM (4 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (5 mL), secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener un aceite marrón (126 mg). El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 1: 20 a 80% B en 20 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, basificadas con NaHCO_3 saturado acuoso, se eliminó el ACN bajo presión reducida y el residuo acuoso fue extraído con DCM (4 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (37,0 mg, 100% puro, rendimiento: 50%).

La sal de sodio fue preparada de forma análoga al procedimiento general.

LC-MS: $R_t = 0,95$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 713,5/715,5$, m/z $[\text{M}-\text{H}]^- 711,2/713,2$; UPLC-MS 1

Ejemplo 11: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(3-hidroxipicolinoil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



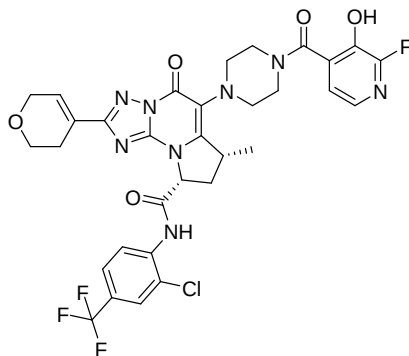
(7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrol[1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio H4) (79,0 mg, 137 μ mol) se disolvió en DCM (1,4 mL) a 0°C bajo argón. Se agregó 3-hidroxipicolinoil cloruro (Intermedio X) (36,6 mg, 232 μ mol), seguido por la adición lenta de DIPEA (120 μ L, 683 μ mol). La RM fue agitada a RT durante 1,75 horas, se agregó nuevamente 3-hidroxipicolinoil cloruro (Intermedio X) (15,0 mg, 95,0 μ mol) y la RM se disolvió a RT durante 4,5 horas. La RM fue inactivada con agua (3 mL) y NaHCO₃ saturado acuoso (3 mL) y extraída con DCM (4 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener un sólido marrón (117 mg). El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 1: 10 a 70% B en 20 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, basificadas con NaHCO₃ saturado acuoso, se eliminó el ACN bajo presión reducida y el residuo acuoso fue extraído con DCM (4 x 15 mL). La capa acuosa fue extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido beige (57,0 mg, 100% puro, rendimiento: 60%).

La sal de sodio fue preparada de forma análoga al procedimiento general.

LC-MS: Rt = 1,01 min; MS m/z [M+H]⁺ 699,5/701,3, m/z [M-H]⁻ 697,1/699,1; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 5,08 min; MS m/z [M+H]⁺ 699,2/701,2, m/z [M-H]⁻ 697,2/699,2; UPLC-MS 2

Ejemplo 12: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(2-fluoro-3-hidroxiisonicotinoil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol[1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

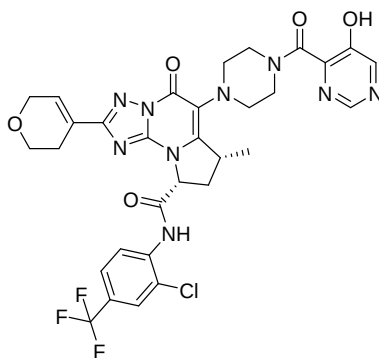


Se disolvió ácido 2-fluoro-3-hidroxiisonicotínico (54,4 mg, 346 μ mol) en DCM (3,5 mL) a RT bajo argón. Se agregó 2-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (54,4 mg, 346 μ mol) y la RM fue agitada a RT durante 2,25 horas. Se agregó (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio H4) (100 mg, 173 μ mol), seguido por DIPEA (151 μ L, 865 μ mol). La RM fue agitada a RT durante 50 minutos. La RM fue inactivada con agua (3 mL) y NaHCO_3 saturado acuoso (3 mL) y extraída con DCM (4 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener un aceite marrón (174 mg). El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 1: 15 a 85% B en 20 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, basificadas con NaHCO_3 saturado acuoso, se eliminó el ACN bajo presión reducida y el residuo acuoso fue extraído con DCM (4 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (59,4 mg, 100% puro, rendimiento: 48%).

La sal de sodio fue preparada de forma análoga al procedimiento general.

LC-MS: Rt = 1,01 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 717,2/719,2, m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 715,3/717,3; UPLC-MS 1

Ejemplo 13: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(5-hidroxipirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



Paso 1: (7R,9R)-6-(4-(5-(benciloxi)pirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio H4) (113 mg, 196 μ mol) y ácido 5-(benciloxi)pirimidina-4-carboxílico (47,3 mg, 205 μ mol) se mezclaron en DMF (2,7 mL) a RT bajo argón. Se agregó HATU (92,0 mg, 235 μ mol), seguido por DIPEA (171 μ L, 978 μ mol). La RM fue agitada a RT durante 1,75 horas. La RM fue inactivada con agua (5 mL) y extraída con EtOAc (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (2 x 25 mL) y solución salina (2 x 20 mL), secadas a través de un separador de fases con Na₂SO₄ y concentradas bajo presión reducida para obtener un sólido marrón claro (182 mg). El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 1: 20 a 80% B en 20 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y liofilizadas para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (64,0 mg, 94% puro, rendimiento: 39%). LC-MS: Rt = 1,13 min; MS m/z [M+H]⁺ 790,5/792,5, m/z [M-H]⁻ 788,4/790,4; UPLC-MS 1

Paso 2: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(5-hidroxipirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (7R,9R)-6-(4-(5-(benciloxi)pirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (64,4 mg, 81,0 μ mol) se disolvió en TFA (1,90 mL, 24,5 mmol) y la RM fue agitada a 50°C durante 70 horas. La RM fue concentrada bajo presión reducida, redisuelta en DCM y concentrada nuevamente, luego secada bajo HV para obtener un aceite marrón claro (61,5 mg). El producto crudo fue adsorbido en Isolute y purificado por cromatografía en columna

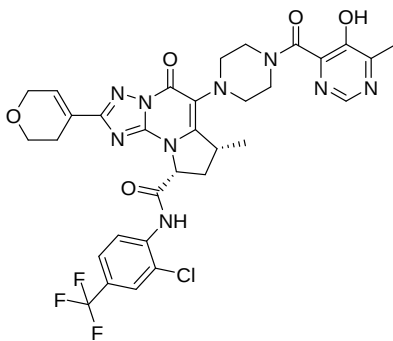
(Columna RediSep: Sílice 12 g oro, eluyente DCM:DCM/MeOH (8/2) 100:0 a 20:80), luego purificado adicionalmente por SFC (SFC 1). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido beige (28,4 mg, 100% puro, rendimiento: 50%).

La sal de sodio fue preparada de forma análoga al procedimiento general.

LC-MS: Rt = 0,97 min; MS m/z [M+H]⁺ 700,4/702,3, m/z [M-H]⁻ 698,3/700,3; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 4,91 min; MS m/z [M+H]⁺ 700,3/702,2, m/z [M-H]⁻ 698,2/700,2; UPLC-MS 2

Ejemplo 14A: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



Paso 1: (7R,9R)-6-(4-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

A una solución agitada de (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio H4) (155 mg, 268 μmol), ácido 5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carboxílico (Intermedio U) (65,5 mg, 268 μmol) y HATU (122 mg, 322 μmol) en DMF (2 mL) se agregó DIPEA (234 μL, 1,34 mmol) a RT y la RM fue agitada a RT durante 10 minutos. La RM fue diluida con EtOAc y agua, extraída dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 24 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (8/2) 100:0 a 50:50). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, concentradas bajo presión

reducida y secadas bajo HV para obtener el compuesto del título (211 mg, 91% puro, rendimiento: 89%).

LC-MS: Rt = 1,20 min; MS m/z [M+H]⁺ 804,5/806,5, m/z [M-H]⁻ 802,5/804,5; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 5,98 min; MS m/z [M+H]⁺ 804,5/806,5, m/z [M-H]⁻ 802,5/804,5; UPLC-MS 2

Paso 2: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (7R,9R)-6-(4-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (211 mg, 239 µmol) en TFA (2 mL) se agitó a 50°C durante 14 horas. La RM fue concentrada bajo presión reducida. La RM fue diluida con DCM y NaHCO₃ acuoso, extraída dos veces con DCM y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 24 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (8/2) 100:0 a 50:50) para obtener un sólido blanco (97,0 mg), que fue purificado adicionalmente por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 1: 5 a 95% B en 20 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, basificadas con NaHCO₃ saturado acuoso y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (107 mg, 100% puro, rendimiento: 63%).

La sal de sodio fue preparada de forma análoga al procedimiento general.

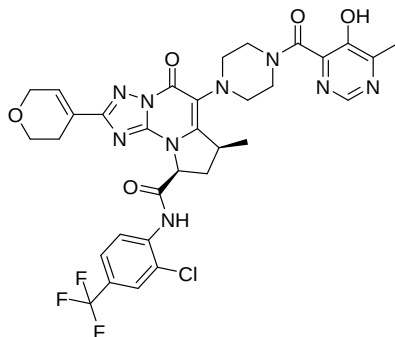
LC-MS: Rt = 1,06 min; MS m/z [M+H]⁺ 714,3/716,3, m/z [M-H]⁻ 712,3/714,3; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 5,23 min; MS m/z [M+H]⁺ 714,4/716,4, m/z [M-H]⁻ 712,4/714,4; UPLC-MS 2

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,54 – 10,40 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,03 – 7,86 (m, 2H), 7,74 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 6,89 – 6,73 (m, 1H), 5,53 (dd, *J* = 10,4, 2,3 Hz, 1H), 4,27 – 4,21 (m, 2H), 3,86 – 3,66 (m, 3H), 3,62 – 3,07 (m, 8H), 3,03 – 2,96 (m, 2H), 2,53 – 2,47 (m, 2H) 2,44 (s, 3H), 2,16–2,08 (m, 1H), 1,41 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H).

La estereoquímica del ejemplo 14A se determinó mediante difracción de rayos X de cristal único y difracción de rayos X de cocrystal WRN. Por extensión, el Intermedio H4 también se asignó como (7R,9R).

Ejemplo 14B: (7S,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



Paso 1: (7S,9S)-6-(4-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

A una solución agitada de (7S,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio H3) (160 mg, 277 μ mol), ácido 5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carboxílico (Intermedio U) (67,6 mg, 277 μ mol) y HATU (126 mg, 332 μ mol) en DMF (2 mL) se agregó DIPEA (242 μ L, 1,38 mmol) a RT y la RM fue agitada a RT durante 10 minutos. La RM fue diluida con EtOAc y agua, extraída dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 24 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (8/2) 100:0 a 50:50). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida y secadas bajo HV para obtener el compuesto del título como una espuma blanca (135 mg, 100% puro, rendimiento: 61%).

LC-MS: Rt = 1,21 min; MS m/z [M+H]⁺ 804,5/806,5, m/z [M-H]⁻ 802,5/804,5; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 5,92 min; MS m/z [M+H]⁺ 804,5/806,5, m/z [M-H]⁻ 802,5/804,6; UPLC-MS 2

Paso 2: (7S,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida
(7S,9S)-6-(4-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-

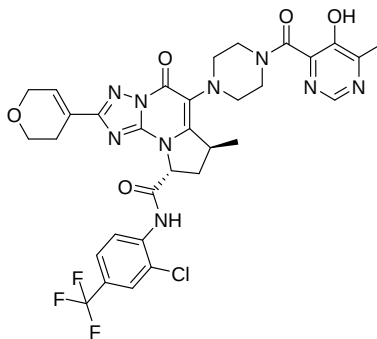
tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (130 mg, 162 μ mol) en TFA (2 mL) se agitó a 50°C durante 4 horas. La RM fue concentrada bajo presión reducida. La RM fue diluida con DCM y NaHCO₃ acuoso, extraída dos veces con DCM y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 12 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (8/2) 100:0 a 50:50). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (97,0 mg, 100% puro, rendimiento: 84%).

La sal de sodio fue preparada de forma análoga al procedimiento general.

LC-MS: Rt = 1,06 min; MS m/z [M+H]⁺ 714,3/716,3, m/z [M-H]⁻ 712,3/714,3; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 5,17 min; MS m/z [M+H]⁺ 714,4/716,4, m/z [M-H]⁻ 712,4/714,4; UPLC-MS 2

Ejemplo 14C: (7S,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



Paso 1: (7S,9R)-6-(4-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

A una solución agitada de (7S,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio H2) (495 mg, 771 μ mol), ácido 5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carboxílico (Intermedio U) (188 mg, 771 μ mol) y HATU (352 mg, 925 μ mol) en DMF (6 mL) se agregó DIPEA (673 μ L, 3,85 mmol) a RT y la RM fue agitada a RT durante 5 minutos. La RM fue diluida con EtOAc y agua, extraída dos veces

con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 40 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (8/2) 100:0 a 75:25). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como una espuma blanca (618 mg, 88% puro, rendimiento: 88%).

LC-MS: Rt = 1,17 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 804,3/806,3$, m/z $[\text{M}-\text{H}]^- 802,3/804,3$; UPLC-MS 1

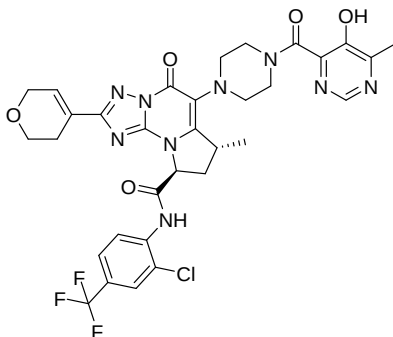
Paso 2: (7S,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (7S,9R)-6-(4-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (618 mg, 676 μmol) en TFA (6,00 mL, 78,0 mmol) se disolvió a RT durante 72 horas. La RM fue diluida con DCM y NaHCO_3 acuoso, extraída dos veces con DCM y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 40 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (8/2) 100:0 a 50:50) para obtener un sólido amarillo, que fue purificado en 2 porciones por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 1: 15 a 80% B en 20 min), (RP-HPLC ácida 1: 15 a 80% B en 20 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, basificadas con NaHCO_3 saturado acuoso, se eliminó el ACN bajo presión reducida y el residuo acuoso resultante fue extraído dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (295 mg, 99% puro, rendimiento: 61%).

LC-MS: Rt = 1,02 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 714,1/716,1$, m/z $[\text{M}-\text{H}]^- 712,3/714,3$; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 5,01 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 714,1/716,1$, m/z $[\text{M}-\text{H}]^- 712,3/714,3$; UPLC-MS 2

La estereoquímica del ejemplo 14C como (7S,9R) se asignó debido a su mayor potencia que 14D en base a SAR y la comprensión estructural.

Ejemplo 14D: (7R,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



Paso 1: (7R,9S)-6-(4-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

A una solución agitada de (7R,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio H1) (466 mg, 806 μ mol), ácido 5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carboxílico (Intermedio U) (197 mg, 806 μ mol) y HATU (368 mg, 967 μ mol) en DMF (5 mL) se agregó DIPEA (704 μ L, 4,03 μ mol) a RT y la RM fue agitada a RT durante 5 minutos. La RM fue diluida con EtOAc y agua, extraída dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 40 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (8/2) 100:0 a 50:50). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como una espuma blanca (618 mg, 90% puro, rendimiento: 86%).

LC-MS: Rt = 1,17 min; MS m/z [M+H]⁺ 804,4/806,4, m/z [M-H]⁻ 802,3/804,3; UPLC-MS 1

Paso 2: (7R,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

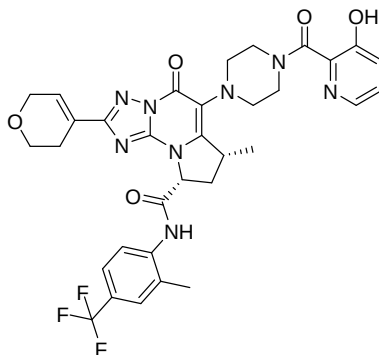
(7R,9S)-6-(4-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (618 mg, 692 μ mol) en TFA (6,00 mL, 78,0 mmol) se agitó a 50°C durante 14 horas. La RM fue diluida

con DCM y NaHCO_3 acuoso, extraída dos veces con DCM y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 40 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (8/2) 100:0 a 50:50) para obtener un sólido amarillo, que fue purificado en 2 porciones por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 1: 15 a 80% B en 20 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, basificadas con NaHCO_3 saturado acuoso, se eliminó el ACN bajo presión reducida y el residuo acuoso resultante fue extraído dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (283 mg, 96% puro, rendimiento: 55%).

LC-MS: Rt = 1,02 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 714,3/716,3$, m/z $[\text{M}-\text{H}]^- 712,3/714,3$; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 5,05 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 714,2/716,2$, m/z $[\text{M}-\text{H}]^- 712,2/714,2$; UPLC-MS 2

Ejemplo 15A: (7R,9R)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(3-hidroxipicolinoil)piperazin-1-il)-7-metil-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



A una solución incolora de (7R,9R)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio K4) (25,0 mg, 40,0 μmol) en DCM (2 mL), se agregó DIPEA (35,0 μL , 198 μmol), seguido por 3-hidroxipicolinoil cloruro (Intermedio X) (9,37 mg, 59,0 μmol) a RT. La RM fue agitada a RT durante 3,5 horas. La RM fue extraída con agua (10 mL) y TBME (10 mL). La capa orgánica fue lavada con agua (15 mL) y solución salina (15 mL). La capa acuosa fue lavada con TBME (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida a 45°C para obtener un sólido marrón (49,5 mg). El

producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 1: 5 a 100% B en 20 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y se eliminó el ACN bajo presión reducida. El residuo acuoso fue basificado con NaHCO_3 saturado acuoso y extraída con DCM (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (17,0 mg, 98% puro, rendimiento: 62%).

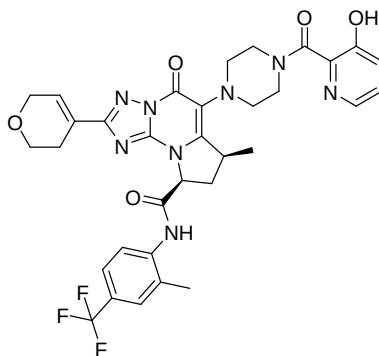
La sal de sodio fue preparada de forma análoga al procedimiento general.

LC-MS: $R_t = 1,00$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 679,5$, m/z $[\text{M}-\text{H}]^- 677,5$; UPLC-MS 1

LC-MS: $R_t = 4,78$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 679,6$, m/z $[\text{M}-\text{H}]^- 677,5$; UPLC-MS 2

La estereoquímica del ejemplo 15A se determinó mediante difracción de rayos X de cristal único y difracción de rayos X de cocrystal WRN. Por extensión, el Intermedio K4 también se asignó como (7R,9R).

Ejemplo 15B: (7S,9S)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(3-hidroxipicolinoil)piperazin-1-il)-7-metil-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



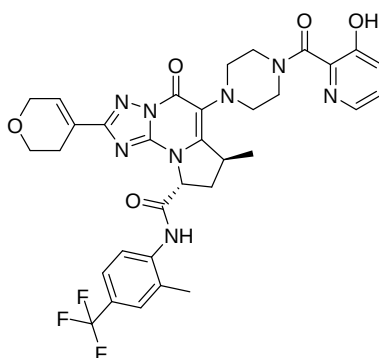
A una solución incolora de (7S,9S)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio K3) (23,0 mg, 36,0 μmol) en DCM (2 mL), se agregó DIPEA (32,0 μL , 182 μmol), seguido por 3-hidroxipicolinoil cloruro (Intermedio X) (8,62 mg, 55,0 μmol) a RT. La RM fue agitada a RT durante 3,5 horas. La RM fue extraída con agua (10 mL) y TBME (10 mL). La capa orgánica fue lavada con agua (15 mL) y solución salina (15 mL). La capa acuosa fue lavada con TBME (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida a 45°C para obtener un sólido marrón pálido (30,1 mg). El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 1: 5 100% B en 20 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y se

eliminó el ACN bajo presión reducida. El residuo acuoso fue basificado con NaHCO_3 saturado acuoso y extraída con DCM (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (9,50 mg, 87% puro, rendimiento: 33%).

LC-MS: Rt = 1,00 min; MS m/z [M+H]⁺ 679,6, m/z [M-H]⁻ 677,5; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 4,79 min; MS m/z [M+H]⁺ 679,6, m/z [M-H]⁻ 677,5; UPLC-MS 2

Ejemplo 15C: (7S,9R)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(3-hidroxipicolinoil)piperazin-1-il)-7-metil-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



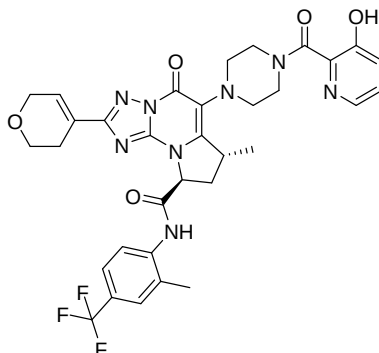
A una solución incolora de (7S,9R)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio K1) (24,0 mg, 40,0 μmol) en DCM (50 mL), se agregó DIPEA (35,0 μL , 202 μmol), seguido por 3-hidroxipicolinoil cloruro (Intermedio X) (9,55 mg, 61,0 μmol) a RT. La RM fue agitada a RT durante 3,5 horas. La RM fue extraída con agua (10 mL) y TBME (10 mL). La capa orgánica fue lavada con agua (15 mL) y solución salina (15 mL). La capa acuosa fue lavada con TBME (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida a 45°C para obtener un sólido marrón (33,0 mg). El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 24 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (9/1) 100:0 a 20:80). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido marrón pálido (14,7 mg, 95% puro, rendimiento: 51%).

LC-MS: Rt = 0,97 min; MS m/z [M+H]⁺ 679,6, m/z [M-H]⁻ 677,5; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 6,56 min; MS m/z [M+H]⁺ 679,6, m/z [M-H]⁻ 677,6; UPLC-MS 2

La estereoquímica del ejemplo 15C como (7S,9R) se asignó debido a su potencia y al entendimiento de las relaciones estructura-actividad.

Ejemplo 15D: (7R,9S)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(3-hidroxipicolinoil)piperazin-1-il)-7-metil-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

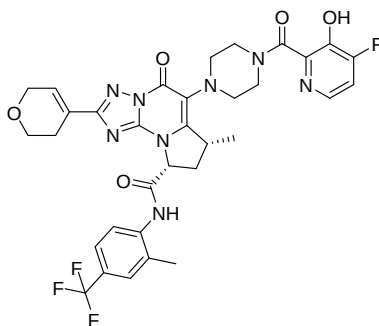


A una solución incolora de (7R,9S)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio K2) (24,0 mg, 40,0 μ mol) en DCM (5 mL), se agregó DIPEA (35,0 mL, 202 μ mol), seguido por 3-hidroxipicolinoil cloruro (Intermedio X) (9,55 mg, 61,0 μ mol) a RT. La RM fue agitada a RT durante 3,5 horas. La RM fue extraída con agua (10 mL) y TBME (10 mL). La capa orgánica fue lavada con agua (15 mL) y solución salina (15 mL). La capa acuosa fue lavada con TBME (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida a 45°C para obtener un sólido marrón (36,0 mg). El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 24 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (9/1) 100:0 a 20:80). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido marrón pálido (13,5 mg, 96% puro, rendimiento: 47%).

LC-MS: Rt = 0,97 min; MS m/z [M+H]⁺ 679,6, m/z [M-H]⁻ 677,5; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 4,65 min; MS m/z [M+H]⁺ 679,6, m/z [M-H]⁻ 677,5; UPLC-MS 2

Ejemplo 16: (7R,9R)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(4-fluoro-3-hidroxipicolinoil)piperazin-1-il)-7-metil-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



Paso 1: (7R,9R)-6-(4-(3-(benziloxy)-4-fluoropicolinoil)piperazin-1-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

A una solución agitada de (7R,9R)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio K4) (175 mg, 311 μ mol), ácido 3-(benziloxy)-4-fluoropicolínico (Intermedio W) (81,0 mg, 326 μ mol) y HATU (142 mg, 373 μ mol) en DMF (2 mL) se agregó DIPEA (313 μ L, 1,79 mmol) a RT y la RM fue agitada a RT durante 10 minutos. La RM fue diluida con EtOAc y agua, extraída dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 24 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (8/2) 100:0 a 60:40). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como una espuma blanca (220 mg, 100% puro, rendimiento: 90%).

LC-MS: Rt = 1,20 min; MS m/z [M+H]⁺ 787,5, m/z [M-H]⁻ 785,6; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 5,91 min; MS m/z [M+H]⁺ 787,5, m/z [M-H]⁻ 785,5; UPLC-MS 2

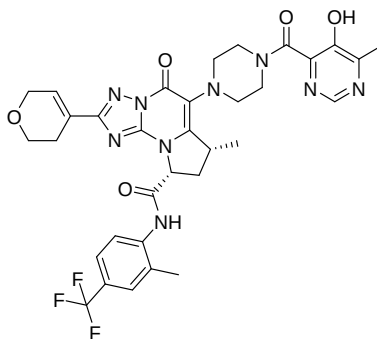
Paso 2: (7R,9R)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(4-fluoro-3-hidroxipicolinoil)piperazin-1-il)-7-metil-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (7R,9R)-6-(4-(3-(benziloxy)-4-fluoropicolinoil)piperazin-1-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (220 mg, 280 μ mol) se disolvió en TFA (3,00 mL, 39,0 mmol) y la RM fue agitada a 50°C durante la noche. La RM fue enfriada a RT y vertida en NaHCO₃ acuoso. Se agregó agua (40 mL) y la capa acuosa fue extraída con DCM (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 24 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (8/2)

100:0 a 60:40). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue redissuelto en EtOH, calentado a 60°C durante la noche y enfriado. La suspensión fue filtrada y secada bajo HV para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (81,8 mg, 98% puro, rendimiento: 41%).

La sal de sodio fue preparada de forma análoga al procedimiento general.

LC-MS: Rt = 0,99 min; MS m/z [M+H]⁺ 697,3, m/z [M-H]⁻ 695,5; UPLC-MS 1

Ejemplo 17: (7R,9R)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



Paso 1: (7R,9R)-6-(4-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

A una solución agitada de (7R,9R)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio K4) (200 mg, 355 µmol), ácido 5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carboxílico (Intermedio U) (91,0 mg, 373 µmol) y HATU (162 mg, 426 µmol) en DMF (2 mL) se agregó DIPEA (313 µL, 1,79 mmol) a RT y la RM fue agitada a RT durante 10 minutos. La RM fue diluida con EtOAc y agua, extraída dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 24 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (8/2) 100:0 a 60:40). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como una espuma blanca (225 mg, 99% puro, rendimiento: 80%).

LC-MS: Rt = 1,16 min; MS m/z [M+H]⁺ 784,3, m/z [M-H]⁻ 782,4; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 5,68 min; MS m/z [M+H]⁺ 784,4, m/z [M-H]⁻ 782,6; UPLC-MS 2

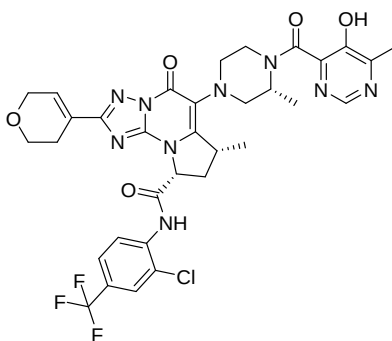
Paso 2: (7R,9R)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-7-metil-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (7R,9R)-6-(4-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)piperazin-1-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (220 mg, 278 μ mol) en TFA (3,00 mL, 38,9 mmol) se agitó a 50°C durante 4 horas. La RM fue diluida con DCM y NaHCO_3 acuoso, extraída dos veces con DCM y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 24 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (8/2) 100:0 a 50:50). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (154 mg, 98% puro, rendimiento: 78%).

La sal de sodio fue preparada de forma análoga al procedimiento general.

LC-MS: Rt = 1,01 min; MS m/z [M+H]⁺ 694,3, m/z [M-H]⁻ 692,5; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 4,94 min; MS m/z [M+H]⁺ 694,3, m/z [M-H]⁻ 692,5; UPLC-MS 2

Ejemplo 18A: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-((R)-4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



A una suspensión agitada de ácido 5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carboxílico (312 mg, 2,03 mmol) en DCM (10 mL) se agregó a RT 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (346 μ L, 2,62 mmol) y la solución marrón se disolvió a RT durante 1 hora, luego se agregó (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-6-((R)-3-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio N2) (1,00 g, 1,69 mmol). Luego de 30 minutos a RT, se agregó por goteo una solución de DIPEA (883 μ L, 5,07 mmol) en DCM (1 mL). La RM

fue agitada a RT durante 3 horas. La reacción fue inactivada con una solución de HCl al 1,5% y la mezcla fue filtrada por celita. El filtrado fue extraído dos veces con DCM y las capas orgánicas combinadas fueron tratadas con una solución de NaOH al 2%. La fase básica fue lavada con DCM, luego fue acidificada con 3% HCl hasta obtener un pH de 5–7 y fue extraída dos veces con DCM. La fase orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 24 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (8/2) 100:0 a 60:40), luego por HPLC preparativa en fase inversa (RP–HPLC ácida 1: 30 a 61% B en 18 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, basificadas con NaHCO₃ saturado acuoso, se eliminó el ACN bajo presión reducida y el residuo acuoso fue extraído dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (419 mg, 99% puro, rendimiento: 34%).

La trituration durante la noche en 10% agua/iPrOH produjo el material cristalino del Ejemplo 18A, como (7R,9R)–N–(2–cloro–4–(trifluorometil)fenil)–2–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)–6–((R)–4–(5–hidroxi–6–metilpirimidina–4–carbonil)–3–metilpiperazin–1–il)–7–metil–5–oxo–5,7,8,9–tetrahidropirroló [1,2–c][1,2,4] triazolo [1,5–a] pirimidina–9–carboxamida monohidrato. La muestra fue caracterizada mediante el difractograma XPRD en la Figura 1. La Tabla Ex 18A a continuación muestra los picos más prominentes (grados 2theta) del difractograma XRPD de la Figura 1.

Tabla 18A:

Ángulo 2–	Valor D	Intensidad relativa
8,6	10,3	65,5
11,2	7,9	34,9
13,0	6,8	29,1
14,9	5,9	100,0
15,5	5,7	88,4
17,9	5,0	32,7
19,4	4,6	86,4
22,0	4,0	98,8
24,3	3,7	30,2
26,0	3,4	44,2
28,2	3,2	10,1
29,1	3,1	26,0
29,7	3,0	25,9

LC-MS: Rt = 1,08 min; MS m/z [M+H]⁺ 728,6/730,5, m/z [M-H]⁻ 726,4/728,4; UPLC-MS 1

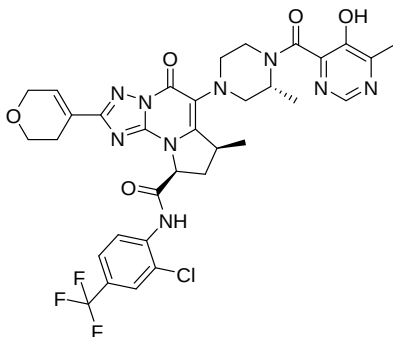
LC-MS: Rt = 5,27 min; MS m/z [M+H]⁺ 728,1/730,1, m/z [M-H]⁻ 726,3/728,3; UPLC-MS 2

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,50 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,01 – 7,89 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 9,0, 4,6 Hz, 1H), 6,83 – 6,75 (m, 1H), 5,60 – 5,46 (m, 1H), 4,83 – 4,34 (m, 1H), 4,28 – 4,19 (m, 2H), 3,84 – 3,75 (m, 2H), 3,74 – 3,46 (m, 4H), 3,44 – 2,50 (m, 6H), 2,44 (s, 3H), 2,14 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,50 – 1,31 (m, 6H).

La estereoquímica del ejemplo 18A se determinó mediante difracción de rayos X de cristal único y difracción de rayos X de cocrystal WRN. Por extensión, el Intermedio N2 también se asignó como (7R,9R).

La sal de sodio fue preparada de forma análoga al procedimiento general.

Ejemplo 18B: (7S,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-((R)-4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



Paso 1: (7S,9S)-6-((R)-4-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (7S,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-6-((R)-3-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio N1) se redisolvió en DMF (2 mL) y se agregó Et₃N (48,0 μL, 347 μmol), seguido por ácido 5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carboxílico (Intermedio U) (21,2 mg, 87,0 μmol). La RM fue sonicada hasta la disolución completa. Se

agregó HATU (36,3 mg, 95,0 μ mol) y la RM fue sonicada hasta la disolución completa permaneciendo a RT durante 10 minutos. La RM fue diluida con agua (1 mL) y agitada a RT durante 30 minutos. Luego se filtró y el sólido fue lavado con agua y secado en la almohadilla de filtro para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (50,0 mg, 93% puro, rendimiento: 66%).

LC-MS: Rt = 1,24 min; MS m/z [M+H]⁺ 818,4/820,3, m/z [M-H]⁻ 816,4/818,3; UPLC-MS 1

Paso 2: (7S,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-((R)-4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (7S,9S)-6-((R)-4-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (50,0 mg, 61,0 μ mol) se calentó en TFA (500 μ L, 6,49 mmol) a 50°C durante 2 horas. La RM fue concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 1: 20 a 65% B en 10 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y basificadas a pH = 8 con NaHCO₃ saturado acuoso. El residuo acuoso fue extraído con DCM (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (28,8 mg, 99% puro, rendimiento: 64%). La sal de sodio fue preparada de forma análoga al procedimiento general.

LC-MS: Rt = 1,08 min; MS m/z [M+H]⁺ 728,3/730,3, m/z [M-H]⁻ 726,3/728,4; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 5,42 min; MS m/z [M+H]⁺ 728,3/730,2, m/z [M-H]⁻ 726,3/728,3; UPLC-MS 2

La estereoquímica del ejemplo 18B se determinó mediante difracción de rayos X de cristal único. Por extensión, el Intermedio N1 también se asignó como (7S,9S).

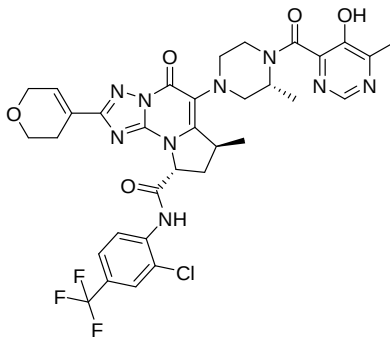
Ejemplo 18C: (7R,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-((R)-4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida como un sólido incoloro (32 mg, 99% de pureza).

LC-MS: Rt = 1,11 min; MS m/z [M+H]⁺ 728,4/730,4, m/z [M-H]⁻ 726,2/728,2; UPLC-MS 1

La estereoquímica del ejemplo 18C se determinó mediante difracción de rayos X de cristal único.

Ejemplo 18D: (7S,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-((R)-4-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



Paso 1: A terc-butil (R)-4-((7S,9R)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (Intermedio M1) (383 mg, 553 μmol) en 4N HCl in dioxano (3 g, 2 mL, 4 molar, 8 mmol) se agregó MeOH (1 mL). La mezcla fue sonicada hasta la completa disolución y permaneció a RT durante 20 minutos. La mezcla fue evaporada in vacuo y usada para el acoplamiento de amidas sin purificación adicional.

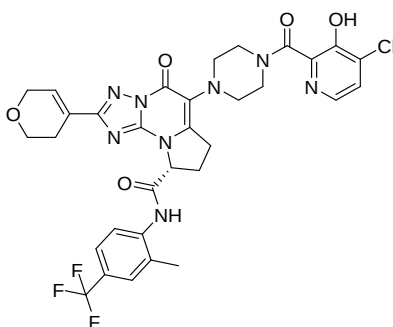
Paso 2: El material del paso 1 fue resuspendido en DMF (3 mL), se agregó DIPEA (358 mg, 482 μL, 2,77 mmol), seguido por ácido 5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carboxílico (89,6 mg, 581 μmol) y la mezcla resultante se disolvió a RT durante 5 minutos. Se agregó HATU (210 mg, 553 μmol) y la mezcla fue agitada a RT durante 15 minutos. La mezcla fue directamente purificada por HPLC Prep RP (método ácido, 20-65% ACN). Las fracciones que contenían el producto deseado fueron particionadas entre DCM (20 mL) y NaHCO₃ acuoso (5 mL). La capa orgánica fue separada, secada (MgSO₄), filtrada y

evaporada in vacuo para obtener el compuesto del título como un sólido beige (16 mg, 100% puro).

LC-MS: Rt = 1,05 min; MS m/z [M+H]⁺ 728,6/730,5, m/z [M-H]⁻ 726,4/728,4; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 5,12 min; MS m/z [M+H]⁺ 728,1/730,1, m/z [M-H]⁻ 726,3/728,3; UPLC-MS 2

Ejemplo 19A: (R)-6-(4-(4-cloro-3-hidroxipicolinoil)piperazin-1-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

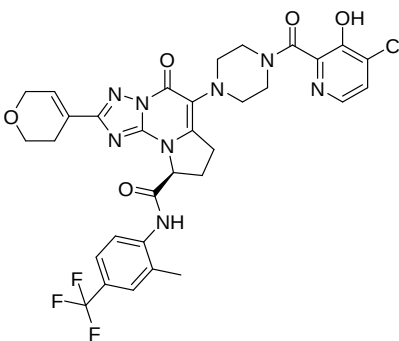


A una suspensión de ácido 4-cloro-3-hidroxipicolínico (25,5 mg, 147 µmol) en DCM (1 mL) se agregó 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (22,0 mg, 165 µmol) bajo argón. La RM fue agitada a RT durante 2 horas. Luego se agregó una suspensión de (R)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio P2) (32,0 mg, 59,0 µmol), seguido por DIPEA (41,0 µL, 235 µmol) y la RM fue agitada a RT durante 1 hora. La RM fue diluida con DCM y lavada con agua. La capa acuosa fue extraída dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 1: 5 a 100% B en 20 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y se eliminó el ACN. El residuo acuoso fue diluido con 5% NaHCO₃ acuoso y extraído con DCM. La capa orgánica fue secada a través de un separador de fases y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto con ACN y agua, congelado y liofilizado para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (12,5 mg, 95% puro, rendimiento: 29%).

LC-MS: Rt = 1,03 min; MS m/z [M+H]⁺ 699,2/701,2, m/z [M-H]⁻ 697,4/699,4; UPLC-MS 1

La estereoquímica del ejemplo 19A como (R) se asignó debido a su potencia en base a SAR y la comprensión estructural.

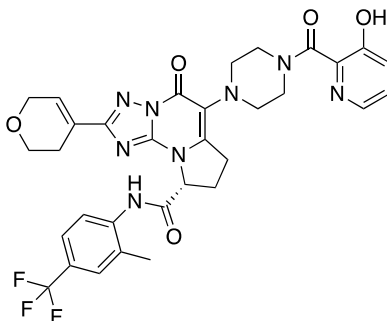
Ejemplo 19B: (S)-6-(4-(4-cloro-3-hidroxipicolinoil)piperazin-1-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



A una mezcla de (S)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio P1) (31,0 mg, 57,0 μ mol) y 4-cloro-3-hidroxipicolinoil cloruro (Intermedio Y) (26,0 mg, 114 μ mol) en THF anhidro (1 mL) se agregó por goteo DIPEA (50,0 μ L, 285 μ mol). La RM fue agitada a RT durante 24 horas. A la RM se agregaron 4-cloro-3-hidroxipicolinoil cloruro (Intermedio Y) (19,5 mg, 85,5 μ mol) y DIPEA (40,0 μ L, 228 μ mol). La RM fue agitada durante 24 horas más. La RM fue diluida con agua (20 mL) y extraída con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y concentradas bajo presión reducida. El material crudo se redisolvió en DMSO. A la solución se agregaron 4-cloro-3-hidroxipicolinoil cloruro (Intermedio Y) (26,0 mg, 114 μ mol) y DIPEA (50,0 μ L, 285 μ mol) y la RM fue agitada a RT durante el fin de semana. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 3: 30 a 60% B en 7 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, congelado y liofilizado para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (3,90 mg, 86% puro, rendimiento: 8%).

LC-MS: Rt = 1,03 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 699,3/701,3, m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 697,2/699,2; UPLC-MS 1

Ejemplo 20A: (R)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(3-hidroxipicolinoil)piperazin-1-il)-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

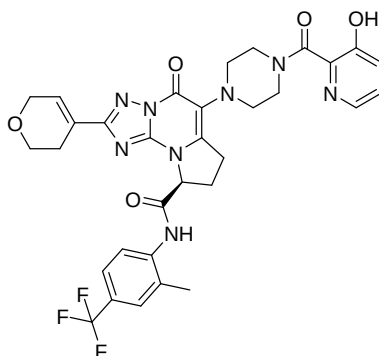


(R)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrólo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio P2) (27 mg, 47 μ mol) se disolvió en DCM (Volumen: 2 mL) y se agregó 3-hidroxi-picolinoil cloruro (Intermedio X) (11 mg, 70 μ mol), seguido por DIPEA (24 μ L, 140 μ mol). La mezcla fue agitada a RT durante 2 horas. Luego de 2 y 4 horas, se agregaron 2 equivalentes más de cloruro ácido y 3 de DIPEA. La RM fue agitada a RT durante la noche. La RM fue inactivada con agua y extraída dos veces con DCM. La capa orgánica fue secada a través de un separador de fases y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 3: 25 a 55% B en 7 min) para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (9 mg, 98% puro, rendimiento: 29%).

LC-MS: Rt = 0,95 min; MS m/z [M+H] + 665,5, m/z [M-H] - 663,3; UPLC-MS 1

La estereoquímica del ejemplo 20A como (R) se asignó debido a su potencia en base a SAR y la comprensión estructural.

Ejemplo 20B: (S)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(3-hidroxipicolinoil)piperazin-1-il)-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrólo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

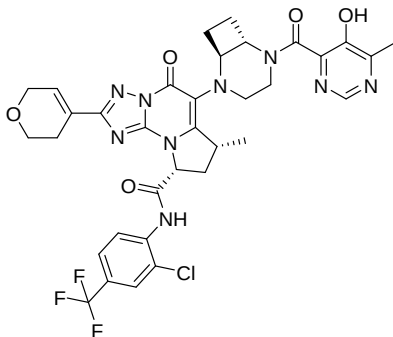


(S)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrólo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio P1) (27,0 mg, 47,0 μ mol) se disolvió en DCM (2 mL) y se agregó

3-hidroxipicolinoil cloruro (Intermedio X) (11,0 mg, 70,0 μmol), seguido por DIPEA (24,0 μL , 140 μmol). La RM fue agitada a RT durante 2 horas. Se agregó 3-hidroxipicolinoil cloruro (Intermedio X) (14,7 mg, 93,3 μmol), seguido por DIPEA (24,0 μL , 140 μmol). La RM fue agitada a RT durante 2 horas. Se agregó 3-hidroxipicolinoil cloruro (Intermedio X) (14,7 mg, 93,3 μmol), seguido por DIPEA (24,0 μL , 140 μmol). La RM fue agitada a RT durante la noche. La RM fue inactivada con agua y extraída dos veces con DCM. La capa orgánica fue secada a través de un separador de fases y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 3: 25 a 55% B en 7 min) para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (9,20 mg, 98% puro, rendimiento: 29%).

LC-MS: $R_t = 0,95$ min; MS m/z $[M+H]^+ 665,5$, m/z $[M-H]^- 663,3$; UPLC-MS 1

Ejemplo 21A: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-((1S,6S)-5-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2,5-diazabicyclo [4.2.0] octan-2-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



Paso 1: (7R)-6-((1S,6S)-5-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2,5-diazabicyclo [4.2.0] octan-2-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

DIPEA (166 μL , 956 μmol) se agregó a RT a una solución agitada de (7R)-6-((1S,6S)-2,5-diazabicyclo [4.2.0] octan-2-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio Q) (307 mg, 478 μmol), ácido 5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carboxílico (Intermedio U) (128 mg, 526 μmol) y HATU (218 mg, 573 μmol) en DMF (3 mL) y la RM fue agitada a RT durante 5 minutos. La RM fue diluida con EtOAc y agua, extraída dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron

lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 24 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (8/2) 100:0 a 50:50). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (mezcla de cis / trans) como un sólido blanco (422 mg, 88% puro, rendimiento: 94%).

LC-MS: Rt = 1,25/1,27 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 830,6/832,6, m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 828,4/830,4; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 5,87/5,98 min; MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 828,4/830,3; UPLC-MS 2

Paso 2: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-((1S,6S)-5-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2,5-diazabicyclo [4.2.0] octan-2-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

TFA (3,00 mL, 38,9 mmol) se agregó a RT a (7R)-6-((1S,6S)-5-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2,5-diazabicyclo [4.2.0] octan-2-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (422 mg, 447 μmol) y la RM fue agitada a RT durante 14 horas. La RM fue diluida con EtOAc y agua, extraída dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 40 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (8/2) 100:0 a 50:50). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener una espuma blanca, que fue purificada en 2 porciones por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 1: 30 a 70% B en 40 min), (RP-HPLC ácida 1: 30 a 70% B en 40 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, basificadas con NaHCO_3 saturado acuoso, se eliminó el ACN bajo presión reducida y el residuo acuoso fue extraído con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida para obtener un sólido blanco, que fue purificado por SFC quiral preparativa (instrumento: Sepiatec Prep SFC100; columna: OVEN3 Chiralpak IB-N 250 mm x 30 mm 5 μm ; eluyente: A: 55% 0,05% NH_3 en MeOH, B: 45% scCO_2 ; caudal: 60,0 mL/min; detección: UV; volumen de inyección: 2,3 mL; gradiente: isocrático A: 55%, B: 45%; temperatura del horno: 40°C; BPR: 13 MPa (130 bar)) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (164 mg, 100% puro, rendimiento: 50%).

30 mg del compuesto del título del Ejemplo 21A (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-((1S,6S)-5-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2,5-diazabicyclo [4.2.0] octan-2-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida se dispersaron en 40 µl de etanol, luego se sonicó. La suspensión fue agitada durante 10 minutos a 50°C, luego se secó a 50°C bajo vacío. La difracción de rayos X de los cristales resultantes producto el difractograma de acuerdo con la Figura 6.

La Tabla Ex 21A a continuación muestra los picos más prominentes (grados 2theta) del difractograma XRPD de la Figura 6.

Tabla 21A:

Ángulo 2-theta	Valor D	Intensidad relativa %
5,77 °	15,3 Å	65,5%
6,67 °	13,24 Å	20,8%
10,54 °	8,38 Å	23,5%
12,36 °	7,15 Å	72,3%
12,90 °	6,85 Å	55,8%
13,02 °	6,79 Å	61,0%
14,83 °	5,96 Å	46,3%
15,27 °	5,79 Å	56,1%
15,65 °	5,65 Å	64,2%
15,99 °	5,53 Å	18,3%
17,34 °	5,1 Å	71,3%
18,52 °	4,78 Å	30,4%
19,18 °	4,62 Å	69,7%
20,04 °	4,42 Å	88,9%
21,17 °	4,19 Å	25,5%
21,47 °	4,13 Å	100,0%
21,86 °	4,06 Å	42,8%
22,96 °	3,87 Å	67,1%
23,18 °	3,83 Å	72,9%
23,9 °	3,71 Å	97,9%

LC-MS: Rt = 1,16 min; MS m/z [M+H]⁺ 740,4/742,3, m/z [M-H]⁻ 738,3/740,3; UPLC-MS
1

LC-MS: Rt = 5,44 min; MS m/z [M+H]⁺ 740,3/742,3, m/z [M-H]⁻ 738,3/740,3; UPLC-MS
2

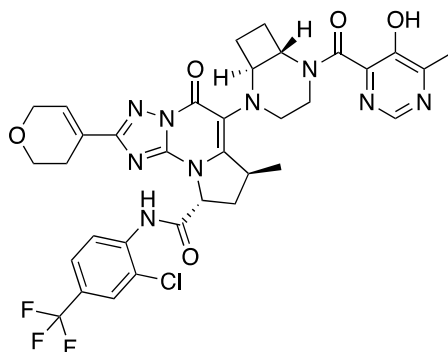
HPLC Quiral (C-HPLC 5): Rt = 2,22 min, 99,5% ee

^1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 11,05 – 10,35 (m, 2 H), 8,56 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,74 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,79 (br s, 1H), 5,54 (br d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,43 – 4,38 (m, 1 H) 4,26 – 4,22 (m, 2H), 3,83 – 3,77 (m, 3H), 3,72 – 3,25 (m, 5H), 3,03 – 2,97 (m, 1H), 2,54 – 2,48 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,10 (br d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 1,66 – 1,60 (m, 1H), 1,49 – 1,37 (m, 5H), 1,19 – 1,11 (m, 1H).

La esteoquímica del ejemplo 21A se determinó por difracción de rayos X de cocrystal WRN, y difracción de rayos X de cristal único.

La sal de sodio fue preparada de forma análoga al procedimiento general.

Ejemplo 21C: (7S,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-((1S,6S)-5-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2,5-diazabicyclo [4.2.0] octan-2-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

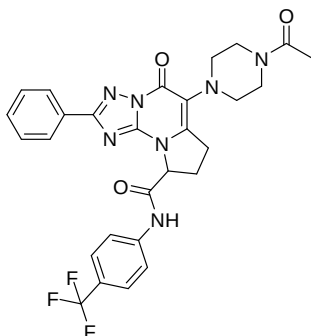


El Ejemplo 21C fue aislado como el primer estereoisómero eluyente de la HPLC preparativa del Ejemplo 21A.

LC-MS: Rt = 1,12 min; MS m/z [M+H] + 740,4/742,3, m/z [M-H] – 738,3/740,3; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 5,25 min; MS m/z [M+H] + 740,3/742,3, m/z [M-H] – 738,3/740,3; UPLC-MS 2

Ejemplo 22: rac-6-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-oxo-2-fenil-N-(4-(trifluorometil)fenil)-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

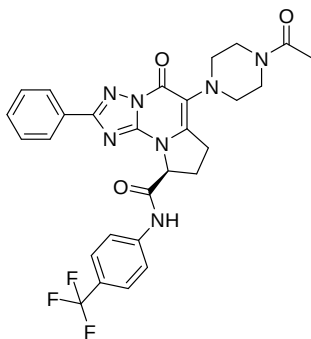


Rac-5-oxo-2-fenil-6-(piperazin-1-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio R) (49,0 mg, 94,0 μ mol) se mezcló con THF seco. Se agregaron Et_3N (27,5 μ L, 374 μ mol) y anhídrido acético (13,4 μ L, 122 μ mol). La RM fue agitada a 60°C durante 30 minutos. El precipitado blanco fue filtrado y lavado con THF, luego se disolvió en DCM. La fase orgánica fue lavada 3 veces con NaHCO_3 y solución salina, secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (24,4 mg, 95% puro, rendimiento: 44%).

LC-MS: R_t = 1,06 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 566,3, MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 564,3; UPLC-MS 3

LC-MS: R_t = 5,64 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 566,2, MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 564,1; UPLC-MS 4

Ejemplo 22B: (S)-6-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-oxo-2-fenil-N-(4-(trifluorometil)fenil)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



Ejemplo 22B (12,0 mg, 21,0 μ mol) fue purificado por HPLC quiral preparativa de *rac*-6-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-oxo-2-fenil-N-(4-(trifluorometil)fenil)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (instrumento: Ultimate3000; columna: Chiralpak IG-3 (3,0 mm x 100 mm 3 μ m); eluyente: A: 40% heptano con DEA, B: 60% EtOH con DEA; caudal: 0,420 mL/min; detección: 240 nm; volumen de inyección: 4 mL).

Pico 1: no aislado

HPLC Quiral (C–HPLC 6): Rt = 3,62 min, 65% ee

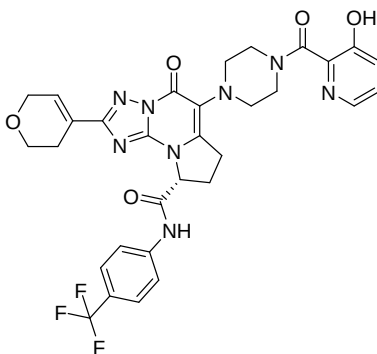
Pico 2: (S)–6–(4–acetilpiperazin–1–il)–5–oxo–2–fenil–N–(4–(trifluorometil)fenil)–5,7,8,9–tetrahidropirroló [1,2–c][1,2,4] triazolo [1,5–a] pirimidina–9–carboxamida
polvo amarillo pálido (1,70 mg, 97% puro, rendimiento: 14%).

LC–MS: Rt = 1,10 min; MS m/z [M+H]⁺ 566,2, m/z [M–H] – 564,1; UPLC–MS 3

HPLC Quiral (C–HPLC 6): Rt = 6,86 min, 99,5% ee

La estereoquímica del ejemplo 22B como (S) se asignó debido a su menor potencia que el ejemplo racémico 22 en base a SAR y la comprensión estructural.

Ejemplo 23A: (R)–2–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)–6–(4–(3–hidroxipicolinoil)piperazin–1–il)–5–oxo–N–(4–(trifluorometil)fenil)–5,7,8,9–tetrahidropirroló [1,2–c][1,2,4] triazolo [1,5–a] pirimidina–9–carboxamida

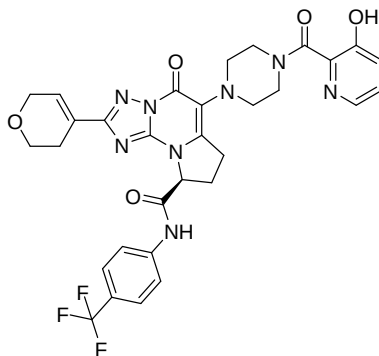


(R)–2–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)–5–oxo–6–(piperazin–1–il)–N–(4–(trifluorometil)fenil)–5,7,8,9–tetrahidropirroló [1,2–c][1,2,4] triazolo [1,5–a] pirimidina–9–carboxamida (Intermedio T3) (29,0 mg, 51,0 μmol) se disolvió en DCM (2 mL) y se agregó 3–hidroxipicolinoil cloruro (Intermedio X) (12,1 mg, 77,0 μmol), seguido por DIPEA (27,0 μL, 154 μmol). La RM fue agitada a RT durante 2 horas. Se agregó 3–hidroxipicolinoil cloruro (Intermedio X) (8,07 mg, 51,3 μmol), seguido por DIPEA (9,00 μL, 51,3 μmol). La RM fue agitada a RT durante 2 horas. Se agregó 3–hidroxipicolinoil cloruro (Intermedio X) (8,07 mg, 51,3 μmol) y la RM fue agitada a RT durante 1 hora. La reacción fue inactivada con agua y extraída dos veces con DCM. La capa orgánica fue secada a través de un separador de fases y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa (RP–HPLC ácida 3: 30 a 60% B en 7 min) para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (14,2 mg, 98% puro, rendimiento: 42%).

LC–MS: Rt = 0,94 min; MS m/z [M+H]⁺ 651,3, m/z [M–H] – 649,5; UPLC–MS 6

La estereoquímica del ejemplo 23A se determinó mediante difracción de rayos X de cristal único y difracción de rayos X de cocrystal WRN.

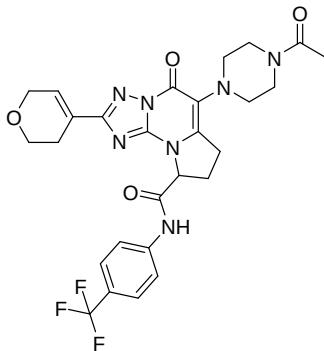
Ejemplo 23B: (S)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(3-hidroxicolinolil)piperazin-1-il)-5-oxo-N-(4-(trifluorometil)fenil)-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



(S)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio T2) (34,0 mg, 57,0 μ mol) se disolvió en DCM (2 mL) y se agregó 3-hidroxicolinolil cloruro (Intermedio X) (13,5 mg, 86,0 μ mol), seguido por DIPEA (30,0 μ L, 171 μ mol). La RM fue agitada a RT durante 2 horas. Se agregó 3-hidroxicolinolil cloruro (Intermedio X) (8,99 mg, 57,3 μ mol), seguido por DIPEA (10,0 μ L, 57,0 μ mol). La RM fue agitada a RT durante 2 horas. Se agregó 3-hidroxicolinolil cloruro (Intermedio X) (8,99 mg, 57,3 μ mol) y la RM fue agitada a RT durante 1 hora. La reacción fue inactivada con agua y extraída dos veces con DCM. La capa orgánica fue secada a través de un separador de fases y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 3: 25 a 55% B en 7 min) para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (14,1 mg, 98% puro, rendimiento: 37%).

LC-MS: Rt = 0,94 min; MS m/z [M+H]⁺ 651,4, m/z [M-H]⁻ 649,5; UPLC-MS 6

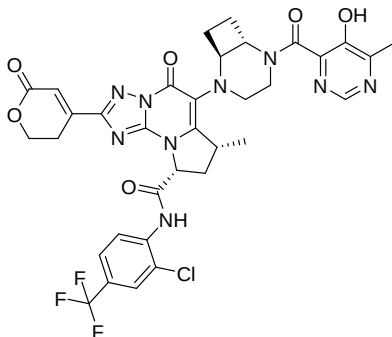
Ejemplo 24: *rac*-6-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-oxo-N-(4-(trifluorometil)fenil)-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



A una solución de *rac*-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Intermedio T1) (16,0 mg, 27,0 μ mol) en DCM (500 μ L) se agregaron Et₃N (15,0 μ L, 106 μ mol), seguido por anhídrido acético (2,76 μ L, 29,0 μ mol). La RM fue agitada durante 30 minutos. La solución fue diluida con DCM y lavada con agua. La capa orgánica fue secada a través de un separador de fases y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 3: 25 a 55% B en 7 min) para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (7,50 mg, 98% puro, rendimiento: 48%).

LC-MS: Rt = 0,91 min; MS m/z [M+H]⁺ 572,4, m/z [M-H]⁻ 570,3; UPLC-MS 6

Ejemplo 25: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-((1S,6S)-5-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2,5-diazabicyclo [4.2.0] octan-2-il)-7-metil-5-oxo-2-(6-oxo-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



Paso 1: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-((1S,6S)-5-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2,5-diazabicyclo [4.2.0] octan-2-il)-7-metil-5-oxo-2-(6-oxo-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

2,60 g (3,51 mmol) del Ejemplo 21A (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-((1S,6S)-5-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2,5-diazabicyclo [4.2.0] octan-2-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida se almacenaron a RT bajo atmósfera ambiente durante varios meses, mediante lo cual la pureza disminuyó a 86%. El compuesto del título producto de degradación Ejemplo 25 fue aislado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 80 g, eluyente DCM:MeOH 100:0 a 90:10). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener una espuma amarilla. Esta espuma fue adicionalmente purificada por SFC quiral (instrumento: Waters Prep SFC100-MS; columna: Chiralpak IB-N 250 mm x 30 mm 5 µm; eluyente: A: 55% MeOH + 0,1% NH₃, B: 45% scCO₂; caudal: 78,0 mL/min; detección: DAD; volumen de inyección: 1,1 mL; gradiente: isocrático A: 55%, B: 45%).

Pico 1: compuesto del título (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-6-((1S,6S)-5-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2,5-diazabicyclo [4.2.0] octan-2-il)-7-metil-5-oxo-2-(6-oxo-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

sólido incoloro (51,0 mg, 97% puro, rendimiento: 2%)

LC-MS: Rt = 1,10 min; MS m/z [M+H]⁺ 754,2; UPLC-MS 1

HPLC Quiral (C-HPLC 5): Rt = 1,74 min, 98% ee

Pico 2: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-((1S,6S)-5-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2,5-diazabicyclo [4.2.0] octan-2-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (Ejemplo 21A)

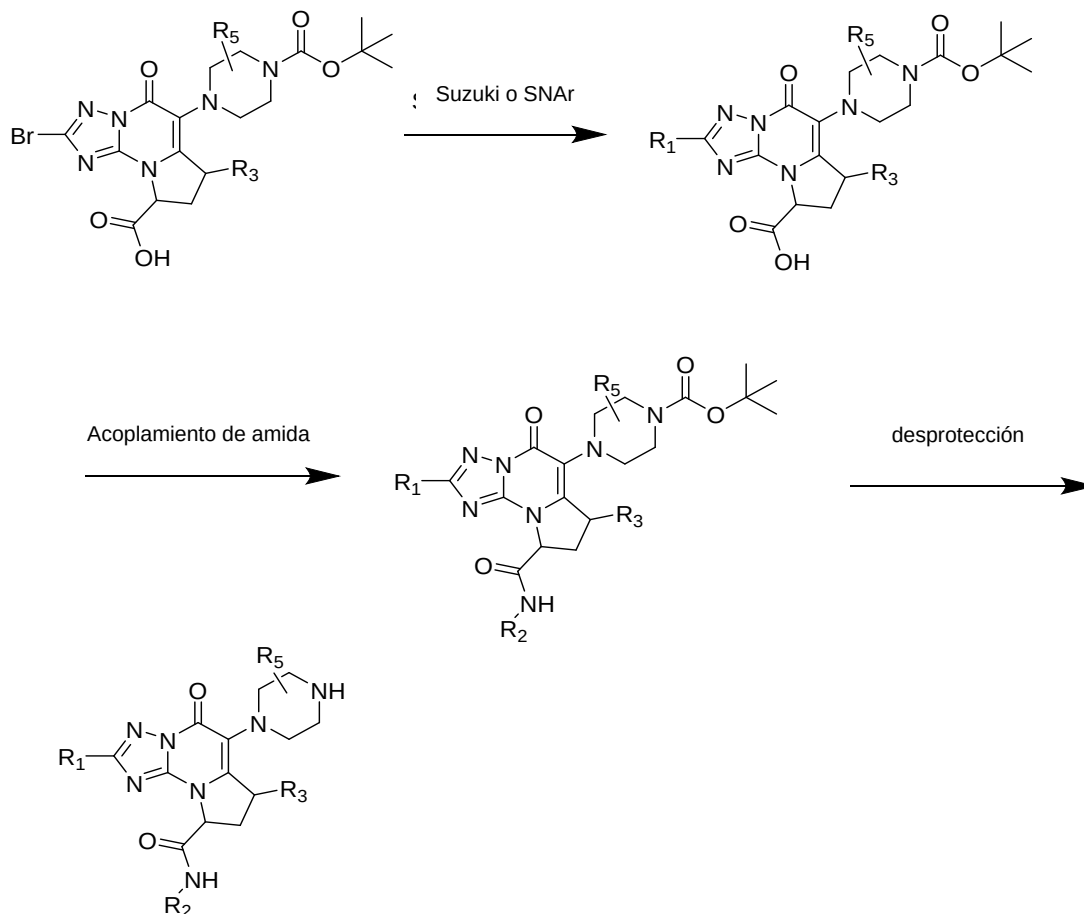
sólido incoloro (1,68 g, 100% puro, rendimiento: 65%)

LC-MS: Rt = 1,16 min; MS m/z [M-H]⁻ 738,3/740,3; UPLC-MS 1

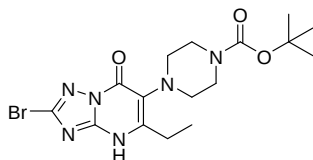
HPLC Quiral (C-HPLC 5): Rt = 2,24 min, 99% ee

Preparación de Intermedios

Esquema 2: generalidades de los intermedios de la vía 1



Intermedio A: terc-butil 4-(2-bromo-5-etil-7-oxo-4,7-dihidro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato



3-Bromo-1H-1,2,4-triazol-5-amina (Intermedio AI) (82,6 g, 507 mmol) y terc-butil 4-(1-metoxi-1,3-dioxopentan-2-il)piperazina-1-carboxilato (Intermedio AC) (175 g, 557 mmol) se mezclaron en EtOH (465 mL). Se agregó H_3PO_4 (49,7 g, 507 mmol). La mezcla fue agitada a 80°C durante 12 horas bajo nitrógeno. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida para eliminar el EtOH, luego fue inactivada mediante la adición de NaHCO_3 saturado acuoso (1 L), y extraída con DCM (3 x 1 L). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (3 x 1 L), secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener un residuo. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (columna de sílice, eluyente DCM:MeOH 1:0 a 10:1). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión

reducida para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (79,0 g, 98% puro, rendimiento: 36%).

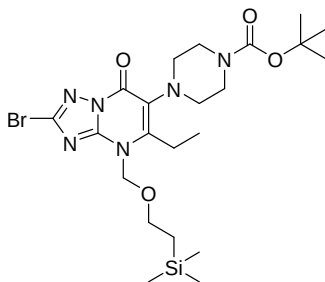
LC-MS: Rt = 0,91 min; MS m/z [M+H-Boc] + 327,1/329,1, m/z [M+H] + 427,2/429,2, m/z [M-H] - 425,2/427,2; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 4,53 min; MS m/z [M+H-Boc] + 327,1/329,1, m/z [M-H] - 425,2/427,2; UPLC-MS 2

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,27 (s, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,17 (t, J = 7,4 Hz, 3H)

Intermedio B: ácido 2-bromo-6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrólo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxílico

Paso 1: terc-butil 4-(2-bromo-5-etil-7-oxo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidro-[1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato



Una solución amarilla de terc-butil 4-(2-bromo-5-etil-7-oxo-4,7-dihidro-[1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (Intermedio A) (35,0 g, 82,0 mmol) en THF (650 mL) y DMF (125 mL) se enfrió en un baño de hielo/metanol a -10°C. Luego se agregó NaH 60% en aceite mineral (4,91 g, 123 mmol) en porciones por espacio de 10 minutos. Se observó una fuerte evolución de gas. La RM fue agitada a -10°C durante 75 minutos. Luego una solución de (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (17,4 mL, 98,0 mmol) en THF (60 mL) se agregó por goteo por espacio de 30 minutos. La RM fue agitada a 0°C durante 3,5 horas. Se agregó NaH 60% en aceite mineral (491 mg, 20,5 mmol) y la RM fue agitada a 0°C durante 15 minutos. Se agregó (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (2,91 mL, 16,4 mmol) disuelto en THF (10 mL) por goteo dentro de los 5 minutos. La RM fue agitada a 0°C durante 30 minutos. La RM fue vertida lentamente en una mezcla agitada de agua helada (2 L) y TBME (1,5 L). La fase orgánica fue extraída con agua (1 L) y solución salina (1 L). La fase acuosa fue extraída con TBME (500 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida a 45°C para obtener un sólido amarillo pálido (50,2 g). El producto crudo se disolvió en DCM (300 mL). Se agregó

heptano (700 mL) lentamente. Se destiló DCM *in vacuo* en un baño a 40°C. Luego de la destilación de DCM la solución amarilla fue sembrada con ca 10 mg de cristales de referencia y agitada a RT. El producto fue cristalizado luego de ca 20–30 minutos. La suspensión se disolvió a RT durante 1 hora y luego la suspensión amarilla pálido fue enfriada en un baño de hielo/agua durante otra hora. El producto fue filtrado y el sólido fue lavado con heptano. El sólido fue secado bajo HV a 45°C para obtener el compuesto del título como cristales blancos (29,0 g, 99% puro, rendimiento: 63%). El licor madre fue concentrado para obtener un aceite marrón pálido (19,2 g). El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna SNAP: Sílice 340 g, eluyente heptano:EtOAc 90:10 a 30:70). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (4,05 g, 99% puro, rendimiento: 9%).

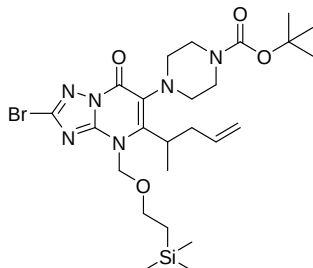
Total: 33,0 g, 99% puro, rendimiento: 72%

LC–MS: Rt = 1,50 min; MS m/z [M+H–Boc] + 457,4/459,4, m/z [M+H] + 557,5/559,5;

UPLC–MS 1

LC–MS: Rt = 7,23 min; MS m/z [M+H–Boc] + 457,4/459,4; UPLC–MS 2

Paso 2: terc–butil 4–(2–bromo–7–oxo–5–(pent–4–en–2–il)–4–((2–(trimetilsilil)etoxi)metil)–4,7–dihidro– [1,2,4] triazolo [1,5–a] pirimidin–6–il)piperazina–1–carboxilato



Una solución amarillo pálido de terc–butil 4–(2–bromo–5–etil–7–oxo–4–((2–(trimetilsilil)etoxi)metil)–4,7–dihidro– [1,2,4] triazolo [1,5–a] pirimidin–6–il)piperazina–1–carboxilato (32,5 g, 58,3 mmol) en THF (650 mL) fue enfriada en un baño de hielo seco/acetona a –78°C. Luego bis(trimetilsilil)amida de sodio 1M en THF (69,9 mL, 69,9 mmol) se agregó por goteo por espacio de 10 minutos. La RM fue agitada a –78°C durante 2 horas. Una solución de 3–yodoprop–1–eno (13,3 mL, 146 mmol) disuelta en THF (25 mL) se agregó por goteo por espacio de 10 minutos. La RM fue agitada a –78°C durante la noche. La RM fue inactivada mediante la adición por goteo de NH₄Cl saturado acuoso (250 mL) a –78°C. Luego la RM se dejó entibiar a 0°C por espacio de 45 minutos. La RM fue extraída con agua (600 mL) y TBME (800 mL). La fase orgánica fue extraída con NaHCO₃

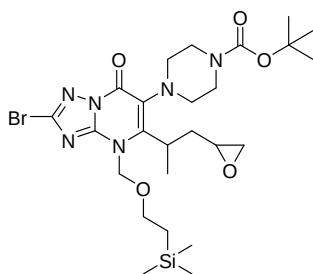
saturado acuoso (800 mL) y solución salina (800 mL). La fase acuosa fue extraída con TBME (500 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida a 45°C para obtener una resina amarilla (38,2 g). El producto crudo se disolvió en DCM (300 mL). Se agregó heptano (700 mL) lentamente. Se destiló DCM *in vacuo* en un baño a 40°C. El producto fue cristalizado luego de 30 minutos. La suspensión se disolvió a RT durante 1 hora, luego fue enfriada en un baño de hielo/agua durante otra hora. El sólido fue filtrado, lavado con heptano y secado bajo HV a 45°C para obtener el compuesto del título como cristales blancos (29,1 g, 99% puro, rendimiento: 83%). El licor madre fue concentrado bajo presión reducida para obtener un aceite amarillo (6,2 g). El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 120 g, eluyente heptano:EtOAc 90:10 a 30:70). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como una espuma amarillo pálido (4,20 g, 97% puro, rendimiento: 12%).

Total: 33,3 g, 99% puro, rendimiento: 95%

LC-MS: Rt = 1,62 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ 497,4/499,4, MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 597,6/599,6;

UPLC-MS 1

Paso 3: terc-butil 4-(2-bromo-5-(1-(oxiran-2-il)propan-2-il)-7-oxo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato

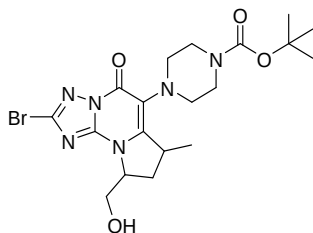


A una solución incolora de terc-butil 4-(2-bromo-7-oxo-5-(pent-4-en-2-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (10,0 g, 16,7 mmol) en DCM (200 mL) se agregó ácido etanoperoxoico 39% en ácido acético (20,0 mL, 117 mmol). La RM fue agitada vigorosamente a RT durante 25 horas. La RM fue vertida lentamente en una mezcla helada de NaHCO_3 saturado acuoso (500 mL), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso al 10% (400 mL) y DCM (250 mL). La mezcla fue agitada durante 5 minutos. Luego las fases fueron separadas, la fase orgánica fue lavada con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso al 5% (300 mL) y agua (300 mL). Las capas acuosas fueron lavadas con DCM (2 x

200 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida a 45°C para obtener el compuesto del título como una espuma blanca (mezcla diaestereomérica (racémica)) (10,2 g, 83% puro, rendimiento: 83%).

LC-MS: $R_t = 1,44$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+ 513,4/515,4$, MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 613,5/615,5$; UPLC-MS 9

Paso 4: terc-butil 4-(2-bromo-9-(hidroximetil)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperidina-1-carboxilato

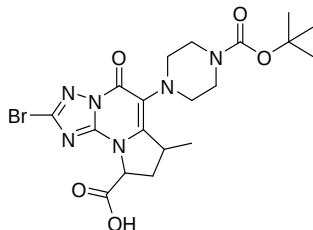


A una solución amarilla de terc-butil 4-(2-bromo-5-(1-(oxiran-2-il)propan-2-il)-7-oxo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (31,0 g, 50,5 mmol) en DMF (310 mL) y agua (6 mL) se agregó fluoruro de potasio (14,7 g, 253 mmol). La RM fue agitada a 60°C durante la noche. La RM fue vertida en una mezcla agitada de agua helada (1,2 L) y TBME (1,2 L). Luego de 2 minutos las fases fueron separadas. La capa orgánica fue lavada con agua (500 mL) y solución salina (500 mL). Las capas acuosas combinadas fueron lavadas con TBME (2 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida a 45°C para obtener el compuesto del título como un sólido beige (mezcla diaestereomérica (racémica)) (21,6 g, 80% puro, rendimiento: 71%).

LC-MS: $R_t = 0,87/0,89$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+ 383,4/385,4$, MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^- 481,3/483,3$; UPLC-MS 1

LC-MS: $R_t = 4,25/4,37$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+ 383,1/385,1$, MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^- 481,1/483,1$; UPLC-MS 2

Paso 5: ácido 2-bromo-6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxílico



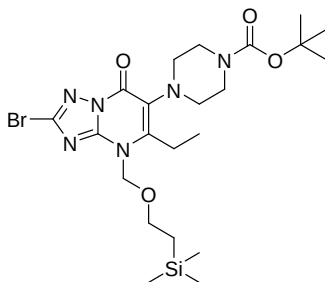
A una solución amarillo pálido transparente de terc-butil 4-(2-bromo-9-(hidroximetil)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperidina-1-carboxilato (21,3 g, 35,3 mmol) en DCM (640 mL) se agregaron NaHCO_3 acuoso al 5% (641 mL, 353 mmol), bromuro de potasio (420 mg, 3,53 mmol), N-metil-N,N-dioctiloctan-1-aminio cloruro (712 mg, 1,76 mmol) y TEMPO (55,0 mg, 353 μmol). La RM bifásica fue enfriada en un baño de hielo a 0°C. Bajo agitación vigorosa se agregó una solución acuosa de hipoclorito de sodio al 5% (109 mL, 88,0 mmol) por goteo por espacio de 2 horas de modo que el pH no superara 8,6. La RM fue agitada durante 30 minutos. Una solución acuosa de hipoclorito de sodio al 5% (65,5 mL, 52,9 mmol) se agregó por goteo por espacio de ca 60 minutos de modo que el pH no superara 8,6. Luego de la adición, la RM se agitó a 0°C durante 15 minutos. Una solución acuosa de hipoclorito de sodio al 5% (43,7 mL, 35,3 mmol) se agregó por goteo por espacio de ca 45 minutos de modo que el pH no superara 8,6. Luego de la adición, la RM se agitó a 0°C durante 30 minutos. Una solución acuosa de hipoclorito de sodio al 5% (21,8 mL, 17,6 mmol) se agregó por goteo por espacio de ca 30 minutos de modo que el pH no superara 8,6. Luego de la adición, la RM se agitó a 0°C durante 5 minutos. Una solución acuosa de hipoclorito de sodio al 5% (21,8 mL, 17,6 mmol) se agregó por goteo por espacio de ca 30 minutos de modo que el pH no superara 8,6. Luego de la adición, la RM se agitó a 0°C durante 15 minutos. Una solución acuosa de hipoclorito de sodio al 5% (21,8 mL, 17,6 mmol) se agregó por goteo por espacio de ca 30 minutos de modo que el pH no superara 8,6. Luego de la adición, la RM se agitó a 0°C durante 15 minutos. La RM fue diluida con TBME (1,2 L) y agitada vigorosamente durante 2 minutos. Luego las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con TBME (400 mL). La fase orgánica fue extraída con NaHCO_3 acuoso al 50% (400 mL). A las fases acuosas combinadas se agregó DCM (500 mL). Luego el pH se ajustó bajo agitación vigorosa a pH 3,00 mediante la adición de 5N HCl (200 mL). La mezcla fue agitada vigorosamente durante 10 minutos a pH 3,00. Luego las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con DCM (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida a 45°C para

obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (mezcla diaestereomérica ca 4:6 (racémica)) (12,2 g, 90% puro, rendimiento: 40%).

LC-MS: Rt = 0,72/0,75 min; MS m/z [M+H-Boc]⁺ 397,3/399,3, MS m/z [M-H]⁻ 495,3/497,4; UPLC-MS 1

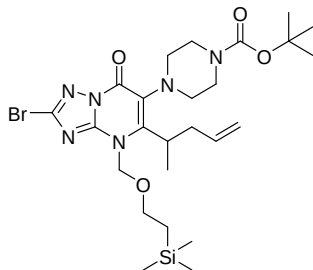
Intermedio B: ácido 2-bromo-6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxílico

Paso 1: terc-butil 4-(2-bromo-5-etil-7-oxo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidro-[1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato



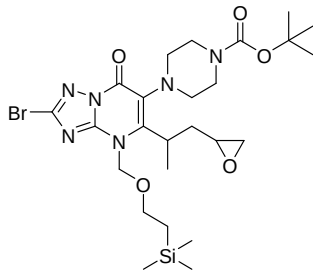
A una solución de terc-butil 4-(2-bromo-5-etil-7-oxo-4,7-dihidro-[1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (Intermedio A) (286 g, 669 mmol) en THF (5,5 L) y DMF (1,1 L) se agregó NaH (40,2 g, 1,00 mol) en porciones por espacio de 30 minutos a -10°C bajo argón. La RM fue agitada durante 1 hora, luego se agregó SEMCl (134 g, 803 mmol) en THF (540 mL) por goteo por espacio de 30 minutos a -10°C. La RM fue agitada a 0°C durante 1 hora. Se agregó NaH (8,00 g, 120 mmol). La RM fue agitada durante 15 minutos, luego se agregó SEMCl (40,2 g, 241 mmol) en THF (120 mL). La RM fue agitada a 0°C durante 1 hora. La RM fue vertida lentamente en una mezcla agitada de agua helada (7 L) y TBME (3,5 L). La fase orgánica fue extraída con agua (2 L) y solución salina (2 L). La fase acuosa fue extraída con TBME (2 L). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna: Sílice 2 kg, Φ = 150 mm, l = 800 mm, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 20:80). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (272 g, 97% puro, rendimiento: 57%).

Paso 2: terc-butil 4-(2-bromo-7-oxo-5-(pent-4-en-2-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidro-[1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato



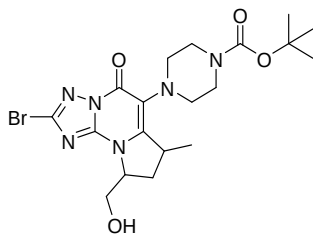
La solución de terc-butil 4-(2-bromo-5-etil-7-oxo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (345 g, 619 mmol) en THF (6,6 L) fue enfriada a -78°C bajo argón, luego se agregó por goteo NaHMDS (371 mL, 742 mmol) y la RM fue agitada durante 2 horas. Luego se agregó yoduro de alilo (250 g, 1,55 mol) en THF (500 mL) por goteo y la RM fue agitada a -78°C durante 8 horas. La RM fue inactivada mediante la adición por goteo de NH_4Cl saturado acuoso (2,5 L) a -78°C . Luego la RM se dejó entibiar a 0°C . La RM fue diluida con agua (4 L) y extraída con TBME (5 L). La fase orgánica fue lavada con NaHCO_3 saturado acuoso (5 L) y solución salina (5 L). Las capas acuosas combinadas fueron extraídas con TBME (5 L). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en DCM (3 L). Lentamente se agregó heptano (7 L) por goteo. Se destiló DCM *in vacuo* en un baño a 40°C . La mezcla fue agitada a RT durante 1 hora y luego enfriada con un baño de hielo/agua durante 1 hora. El sólido fue filtrado y lavado con heptano. El sólido fue secado bajo HV a 45°C para obtener el compuesto del título. El filtrado fue concentrado y purificado por cromatografía en columna (Columna: Sílice 1 kg, $\Phi = 150$ mm, $l = 800$ mm, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 20:80). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida y combinadas con el primer lote para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (294 g, 97% puro, rendimiento: 78%).

Paso 3: terc-butil 4-(2-bromo-5-(1-(oxiran-2-il)propan-2-il)-7-oxo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato



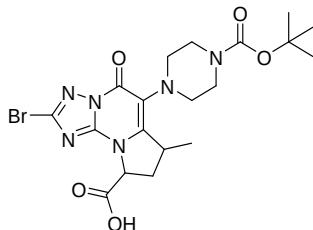
A una solución de terc-butil 4-(2-bromo-7-oxo-5-(pent-4-en-2-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (247 g, 414 mmol) en DCM (5 L) se agregó ácido peracético ca 18% en ácido acético (838 g, 1,98 mol). La RM fue agitada vigorosamente a RT durante 91 horas. La RM fue vertida lentamente en una mezcla helada de NaHCO_3 saturado acuoso (11 L) y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso al 10% (8 L). La RM fue agitada durante 5 minutos. Luego las fases fueron separadas, la fase orgánica fue lavada con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso al 5% (6 L) y con solución salina al 10% (6 L). La capa acuosa fue extraída con DCM (2 x 3 L). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como una sustancia gelatinosa amarilla (267 g, 85% puro).

Paso 4: terc-butil 1-(2-bromo-9-(hidroximetil)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperidina-4-carboxilato



A la solución de terc-butil 4-(2-bromo-5-(1-(oxiran-2-il)propan-2-il)-7-oxo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (801 g, 1,30 mol) en DMF (8 L) y agua (155 mL) se agregó $\text{KF} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (630 g, 6,69 mol). La RM fue agitada a 60°C durante 28 horas. La RM fue vertida en una mezcla agitada de agua helada (32 L) y TBME (32 L). Luego de 2 minutos las fases fueron separadas. La fase orgánica fue lavada con agua (13 L) y solución salina (13 L). Las capas acuosas combinadas fueron lavadas con TBME (2 x 6,5 L). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue triturado con TBME (2 L) y filtrado para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (400 g, 76% puro, rendimiento en dos pasos: 44%).

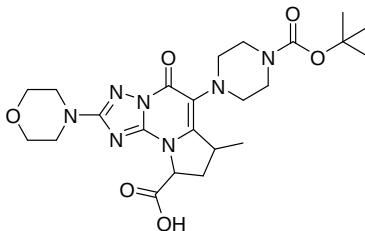
Paso 5: ácido 2-bromo-6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxílico



A la solución de terc-butil 1-(2-bromo-9-(hidroximetil)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-6-il)piperidina-4-carboxilato (125 g, 258 mmol) en DCM (3,75 L) se agregó NaHCO₃ acuoso al 5% (4,00 L, 2,58 mol), bromuro de potasio (3,00 g, 25,8 mmol), N-metil-N,N-diociltoctan-1-aminio cloruro (5,20 g, 12,9 mmol) y TEMPO (400 mg, 2,58 mmol). La RM bifásica fue enfriada a 0°C, y luego se agregó agitando vigorosamente una solución acuosa al 5% de hipoclorito de sodio al 5% (960 g, 645 mmol) por goteo por espacio de 2 horas. La RM fue agitada a 0°C durante 30 minutos. La RM fue diluida con DCM (3 L) y agitada vigorosamente durante 2 minutos. Luego las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con DCM (1 L). La fase orgánica fue extraída con NaHCO₃ acuoso al 50% (1 L). A las fases acuosas combinadas se agregó DCM (1 L). Luego el pH se ajustó bajo agitación vigorosa a pH 3,00 mediante la adición de 5N HCl (1 L). La mezcla fue agitada vigorosamente durante 10 minutos a pH 3,00. Luego las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con DCM (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida. Se combinaron tres lotes y se trituraron con agua (1,5 L) y se filtraron para obtener el compuesto del título (mezcla diaestereomérica ca 6:4 (racémica)) (194 g, rendimiento: 63%).

Intermedio C: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

Paso 1: ácido 6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxílico



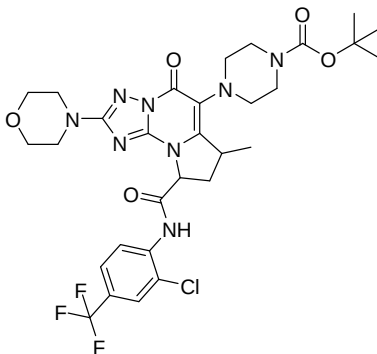
Ácido 2-bromo-6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxílico (Intermedio B) (4,00

g, 8,04 mmol) y morfolina (3,50 g, 40,2 mmol) se mezclaron en DMSO (10 mL) y agitaron a 150°C durante 1,5 horas. Se agregaron agua (30 mL) y DCM (30 mL). La capa acuosa fue lavada con DCM (2 x 20 mL). La capa acuosa aún contenía el producto. Se agregaron 1M de HCl en agua (20 mL) y DCM. La capa acuosa fue lavada con DCM (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por ISCO preparativa en fase inversa (Columna RediSep: C18 240 g, eluyente agua + 0,1% TFA:ACN 90:10 a 65:35 in 30 min con una meseta en 10% durante 6 min, a 30% durante 3 min y a 35% durante 16 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, basificadas con NaHCO₃ saturado acuoso, extraídas dos veces con DCM, secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida. Durante la concentración colapsó un sólido, que fue filtrado, lavado con una pequeña cantidad de agua y secado bajo HV para obtener el compuesto del título (684 mg, 100% puro, rendimiento: 17%). El filtrado fue concentrado a sequedad y extraído con DCM (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (2,86 g, 99% puro, rendimiento: 70%).

Total: 3,54 g, 99% puro, rendimiento: 87%.

LC-MS: Rt = 0,70/0,73 min; MS m/z [M+H]⁺ 504,4, m/z [M-H]⁻ 502,4; UPLC-MS 1

Paso 2: terc-butil 4-(9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato



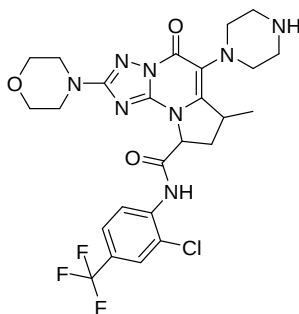
Ácido 6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxílico (2,86 g, 5,67 mmol) y 2-cloro-4-(trifluorometil)anilina (1,22 g, 6,24 mmol) se suspendieron en EtOAc (15 mL). Luego se agregó Et₃N (13,0 mL, 94,0 mmol) y la suspensión se transformó en una solución. Se agregó T₃P al 50% en EtOAc (12,0 mL, 25,2 mmol). La solución se agitó a 50°C durante 1 hora. Se agregaron agua (20 mL), NaHCO₃ saturado acuoso (30 mL) y DCM (10 mL). La

capa acuosa fue lavada con DCM (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 80 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (1/1) 100:0 a 0:100). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida y secadas bajo HV para obtener una espuma marrón, que se purificó por ISCO preparativa en fase inversa (Columna RediSep: C18 240 g, eluyente agua + 0,1% TFA:ACN 90:10 a 0:100 in 29 min con una meseta en 47% durante 4 min y a 70% durante 10 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, basificadas con NaHCO₃ saturado acuoso, extraídas dos veces con DCM, secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (1,99 g, 95% puro, rendimiento: 49%).

LC-MS: Rt = 1,25/1,27 min; MS m/z [M+H]⁺ 681,0/683,5, m/z [M-H]⁻ 679,4/681,4;

UPLC-MS 1

Paso 3: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

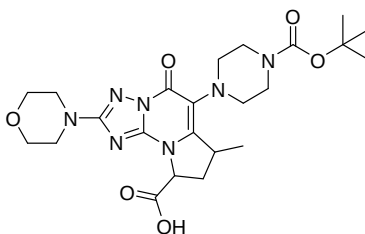


Terc-butil 4-(9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (1,99 g, 2,77 mmol) se disolvió en DCM (10 mL) y TFA (5,00 mL, 64,9 mmol). La mezcla fue agitada a RT durante 1 hora. Se agregaron agua (10 mL), 1M de NaOH acuoso (20 mL) y DCM (30 mL). La capa acuosa fue lavada con DCM (2 x 20 mL) y EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado en 2 porciones por ISCO preparativa en fase inversa (Columna RediSep: C18 50 g oro, eluyente agua + 0,1% TFA:ACN 90:10 a 65:35 en 21 min), (Columna RediSep: C18 86 g, eluyente agua + 0,1% TFA:ACN 90:10 a 60:40 en 29 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, basificadas con NaHCO₃ saturado acuoso, extraídas dos veces con DCM, secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (1,34 g, 98% puro, rendimiento: 81,5%).

LC-MS: Rt = 0,72/0,74 min; MS m/z [M+H]⁺ 581,5/583,5, m/z [M-H]⁻ 579,1/581,1;
UPLC-MS 1

Intermedio D: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida y (7S,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

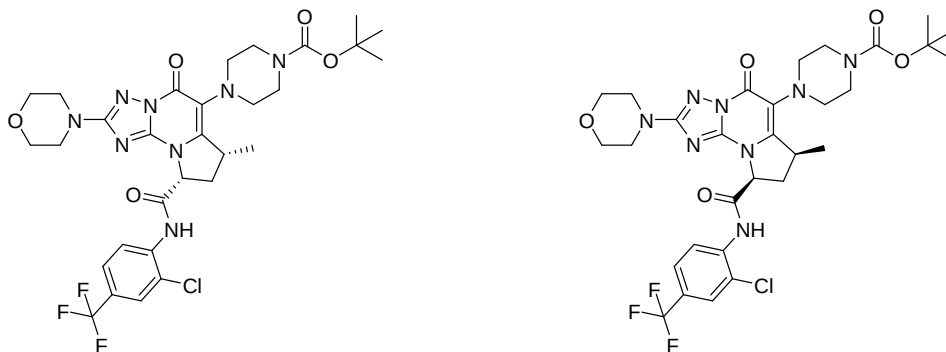
Paso 1: ácido 6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxílico



Ácido 2-bromo-6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxílico (Intermedio B) (10,0 g, 20,1 mmol) y morfolina (8,76 g, 101 mmol) se mezclaron en DMSO (5 mL) y se agitaron a 150°C durante 2,5 horas. Se agregaron agua (30 mL) y DCM (30 mL). La capa acuosa fue lavada con DCM (2 x 20 mL). La capa acuosa aún contenía el producto. Se agregaron 1M de HCl en agua (20 mL) y DCM (30 mL). La capa acuosa fue lavada con DCM (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por ISCO preparativa en fase inversa (Columna RediSep: C18 240 g, eluyente agua + 0,1% TFA:ACN 90:10 a 25:75 en 25 min con una meseta en 10% durante 7 min, a 28% durante 4 min y a 40% durante 4 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, extraídas dos veces con DCM, secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (8,13 g, 99% puro, rendimiento: 79,5%).

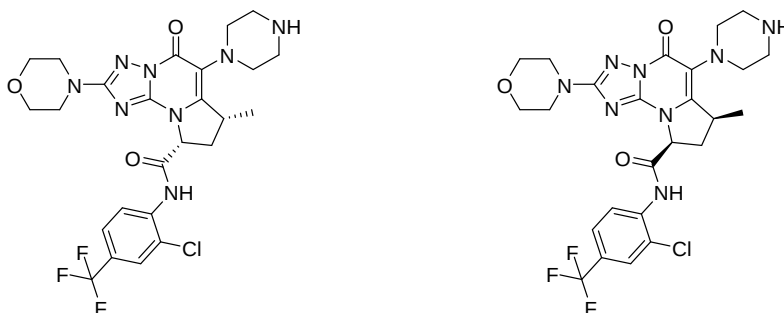
LC-MS: Rt = 0,70/0,73 min; MS m/z [M+H]⁺ 504,4, m/z [M-H]⁻ 502,3; UPLC-MS 1

Paso 2: terc-butil 4-((7R,9R)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato y terc-butil 4-((7S,9S)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato



Ácido 6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrólo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxílico (2,50 g, 4,82 mmol) y 2-cloro-4-(trifluorometil)anilina (1,04 g, 5,30 mmol) se disolvieron en DCM (5 mL) y se agregó Et₃N (10,7 mL, 77,0 mmol), seguido por T₃P 50% en EtOAc (22,9 mL, 38,5 mmol). La mezcla fue agitada a RT durante 6 horas. Se agregaron agua (20 mL), HCl acuoso 1M (20 mL) y DCM (30 mL). La capa acuosa fue lavada con DCM (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 120 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (1/1) 100:0 a 85:15). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida y secadas bajo HV, luego se purificó en 2 porciones por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 2: 40 a 70% B en 18 min con una meseta en 65% durante 1 min), (RP-HPLC ácida 2: 40 a 70% B en 18 min con una meseta en 65% durante 1 min). Todas las fracciones que contenían pico 2 con pureza > 99% se combinaron y liofilizaron durante la noche para obtener el compuesto del título (540 mg, 99% puro, rendimiento: 14%).
LC-MS: Rt = 1,25 min; MS m/z [M+H]⁺ 681,5/683,6, m/z [M-H]⁻ 679,2/681,2; UPLC-MS 1

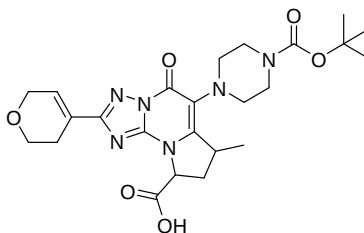
Paso 3: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrólo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida y (7S,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrólo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



La mezcla racémica de terc-butil 4-((7R,9R)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato y terc-butil 4-((7S,9S)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-7-metil-2-morfolino-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (540 mg, 674 μ mol) se disolvió en DCM (5 mL) y se agregó TFA (500 μ L, 6,49 mmol). La mezcla fue agitada a 40°C durante 1,5 horas. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 2: 15 a 45% B en 17 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, basificadas con NaHCO₃ saturado acuoso, extraídas dos veces con DCM, secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (483 mg, 93% puro, rendimiento: 96%).

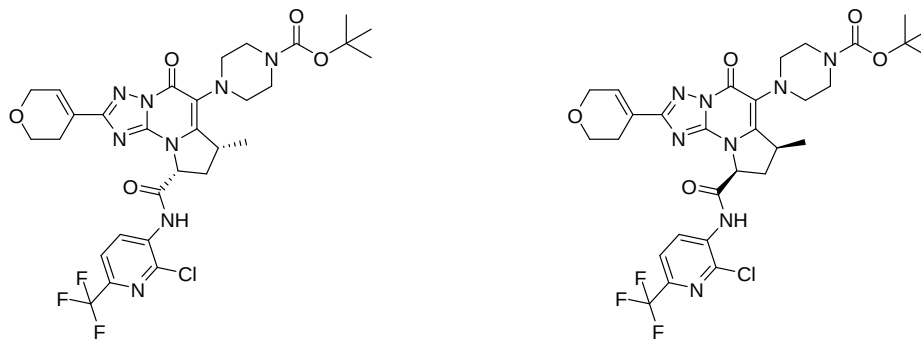
LC-MS: Rt = 0,73 min; MS m/z [M+H]⁺ 581,5/583,4, m/z [M-H]⁻ 579,0/581,0; UPLC-MS 1

Intermedio E1: (7R,9R)-N-(2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida e Intermedio E2: (7S,9S)-N-(2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida
Paso 1: ácido 6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxílico



A una solución agitada de ácido 2-bromo-6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxílico (Intermedio B) (10,0 g, 20,1 mmol), K_3PO_4 (12,8 g, 60,3 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf).DCM$ (821 mg, 1,01 mmol) en 1,4-dioxano (200 mL) y agua (100 mL) se agregó a 80°C 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (5,49 g, 26,1 mmol) y la RM fue agitada a 80°C durante 5 minutos. La RM fue diluida con EtOAc y agua, extraída dos veces con EtOAc y la capa acuosa fue acidificada a pH 2 con 2N HCl. La capa acuosa fue extraída dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como una espuma beige (7,51 g, 91% puro, rendimiento: 68%).

LC-MS: Rt = 0,74/0,76 min; MS m/z $[M+H-Boc]^+$ 401,4, m/z $[M-H]^-$ 499,4; UPLC-MS 1 Paso 2: terc-butil 4-((7R,9R)-9-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato y terc-butil 4-((7S,9S)-9-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato



A una solución agitada de ácido 6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxílico (2,00 g, 3,16 mmol), 2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (682 mg, 3,47 mmol) en DCM (40 mL) se agregó Et_3N (3,52 mL, 25,3 mmol), seguido por T_3P 50% en EtOAc (3,76 mL, 6,31 mmol) a RT y la RM fue agitada a RT durante 14 horas. Luego se agregó T_3P 50% en EtOAc (1,88 mL, 3,16 mmol) y la RM fue agitada a RT durante la noche. La RM fue diluida con DCM y $NaHCO_3$ acuoso, extraída dos veces con DCM y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por

cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 80 g, eluyente DCM:EtOAc 100:0 a 0:100). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida y secadas bajo HV para obtener un sólido beige, que fue purificado en 2 porciones por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC básica 1: 5 a 95% B en 20 min), (RP-HPLC básica 1: 5 a 95% B en 20 min) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (350 mg, 90% puro, rendimiento: 15%).

La mezcla (350 mg) se purificó dos veces mediante SFC quiral preparativa (instrumento: Sepiatec Prep SFC100; columna: Lux-i Cellulose 5 (Chiralpak IC) 250x30mm 5µm; eluyente: A: 45% MeOH + 0,1% NH₃, B: 55% scCO₂; caudal: 90 mL/min; detección: UV; volumen de inyección: 0,8 mL; gradiente: isocrático A: 45%, B: 55%; temperatura del horno: 40°C; BPR: 10,5 MPa (105 bar)) e (instrumento: Sepiatec Prep SFC100; columna: Chiralpak IB (30 mm x 250 mm 5 µm); eluyente: A: 40% MeOH + 0,1% NH₃, B: 60% scCO₂; caudal: 85 mL/min; detección: UV; volumen de inyección: 1 mL; gradiente: isocrático A: 45%, B: 55%; temperatura del horno: 40°C; BPR: 11 MPa (110 bar)).

Pico 1: terc-butil 4-((7R,9S)-9-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato o terc-butil 4-((7S,9R)-9-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato

40,0 mg, 95% puro, rendimiento: 11%

HPLC Quiral (C-HPLC 7): Rt = 1,70 min, 99,5% ee

LC-MS: Rt = 1,18 min; MS m/z [M+H-Boc]⁺ 579,4/581,5, m/z [M-H]⁻ 677,2/679,2; UPLC-MS 1

Pico 2: terc-butil 4-((7R,9R)-9-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato

150 mg, 95% puro, rendimiento: 41%

HPLC Quiral (C-HPLC 7): Rt = 2,16 min, 99,5% ee

LC-MS: Rt = 1,20 min; MS m/z [M+H-Boc]⁺ 579,4/580,9, m/z [M-H]⁻ 677,2/679,2; UPLC-MS 1

Pico 3: terc-butil 4-((7S,9S)-9-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato

145 mg, 95% puro, rendimiento: 39%

HPLC Quiral (C-HPLC 7): Rt = 2,84 min, 99,5% ee

LC-MS: Rt = 1,20 min; MS m/z [M+H-Boc]⁺ 579,4/581,4, m/z [M-H] – 677,4/679,4; UPLC-MS 1

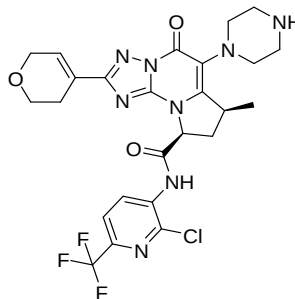
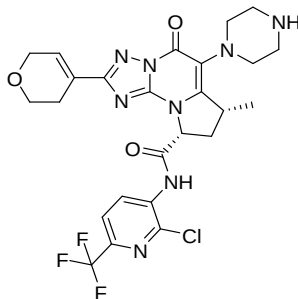
Pico 4: terc-butil 4-((7R,9S)-9-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato o terc-butil 4-((7S,9R)-9-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato

32,0 mg, 95% puro, rendimiento: 9%

HPLC Quiral (C-HPLC 7): Rt = 3,07 min, 99,5% ee

LC-MS: Rt = 1,19 min; MS m/z [M+H-Boc]⁺ 579,4/581,4, m/z [M-H] – 677,4/679,4; UPLC-MS 1

Paso 3: (7R,9R)-N-(2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida y (7S,9S)-N-(2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

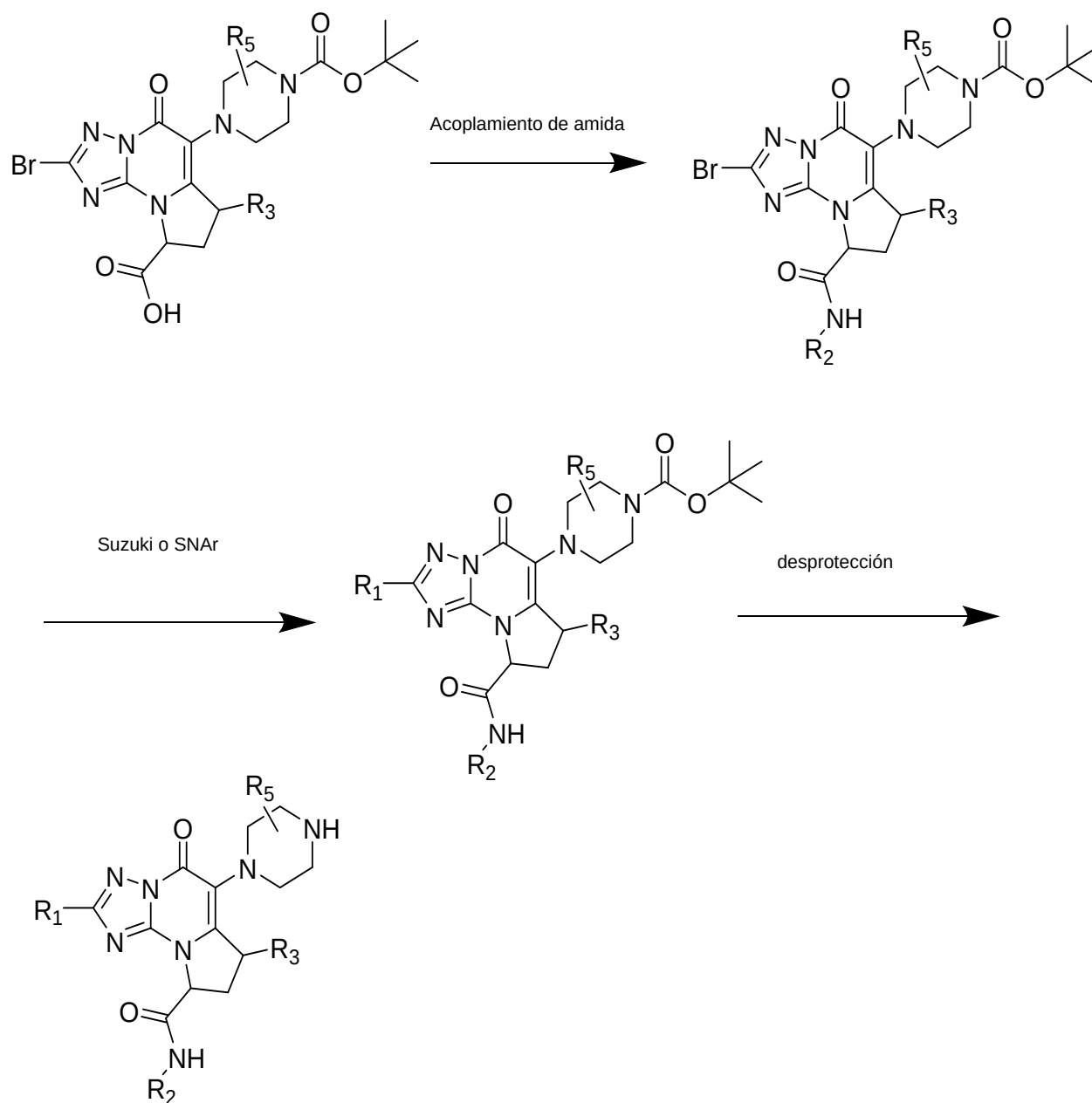


Intermedio E1: Terc-butil 4-((7R,9R)-9-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (140 mg, 206 μmol) se disolvió en 4M HCl en 1,4-dioxano (1,50 mL, 6,00 mmol) y permaneció a RT durante 30 minutos. La RM fue concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título, sal de clorhidrato como un sólido blanquecino (127 mg, 95% puro, rendimiento: 95%).

LC-MS: Rt = 0,63 min; MS m/z [M+H-Boc]⁺ 579,4/581,4, m/z [M-H] – 577,2/578,9; UPLC-MS 1

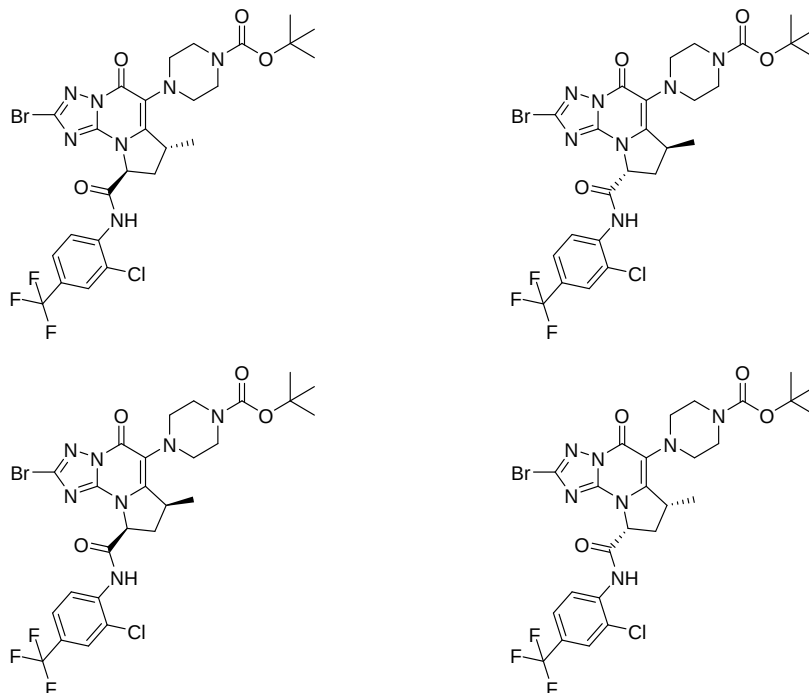
Intermedio E2: Terc-butil 4-((7S,9S)-9-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (135 mg, 199 μ mol) se disolvió en 4M HCl en 1,4-dioxano (1,50 mL, 6,00 mmol) y permaneció a RT durante 30 minutos. La RM fue concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título sal de clorhidrato como un sólido blanquecino (122 mg, 95% puro, rendimiento: 91%).

LC-MS: Rt = 0,64 min; MS m/z $[M+H-Boc]^+$ 579,2/581,2, m/z $[M-H]^-$ 577,3/579,2; UPLC-MS 1

Esquema 3: generalidades de los intermedios de la vía 2

Intermedio F1: terc-butil 4-((7R,9S)-2-bromo-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato y terc-butil 4-((7S,9R)-2-bromo-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato e Intermedio F2: terc-butil 4-((7S,9S)-2-bromo-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-

carboxilato y terc-butil 4-((7R,9R)-2-bromo-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato



A una solución agitada de ácido 2-bromo-6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxílico (Intermedio B) (15,0 g, 30,2 mmol), 2-cloro-4-(trifluorometil)anilina (4,58 mL, 33,2 mmol) en DCM (50 mL) se agregaron Et₃N (33,6 mL, 241 mmol) y T₃P 50% en EtOAc (35,9 mL, 60,3 mmol) a 0°C y la RM fue agitada a RT durante 1 hora, luego se agregó T₃P 50% en EtOAc (18,0 mL, 30,2 mmol) y la RM fue agitada a RT durante la noche. La RM fue diluida con DCM y NaHCO₃ acuoso, extraída dos veces con DCM y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue triturado en EtOAc para obtener un sólido blanco, principalmente el Pico 2 (4,80 g, 93% puro, rendimiento: 22%). El filtrado fue concentrado y purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 330 g, eluyente heptano:EtOAc 80:20 a 0:100).

Intermedio F1: Todas las fracciones puras que contenían el pico 1 fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida y secadas bajo HV para obtener el compuesto del título como una mezcla racémica de terc-butil 4-((7R,9S)-2-bromo-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato y terc-butil 4-((7S,9R)-2-bromo-

9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (2,35 g, 88% puro, rendimiento: 10%).

LC-MS: Rt = 1,34 min; MS m/z [M+H-Boc] + 574,1/576,1/578,1, m/z [M-H] - 672,4/674,3/676,4; UPLC-MS 1

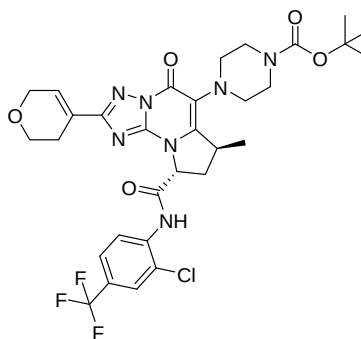
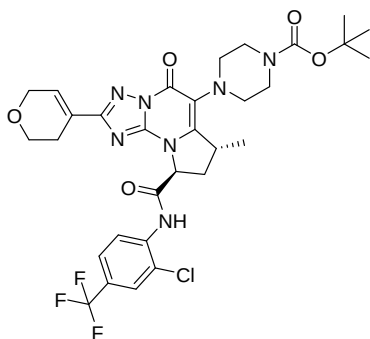
LC-MS: Rt = 6,62 min; MS m/z [M+H-Boc] + 574,1/576,1/578,1, m/z [M-H] - 672,4/674,3/676,4; UPLC-MS 2

Intermedio F2: Todas las fracciones puras que contenían el pico 2 fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida y secadas bajo HV para obtener el compuesto del título como una mezcla racémica de terc-butil 4-((7S,9S)-2-bromo-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato y terc-butil 4-((7R,9R)-2-bromo-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (4,47 g, 51% puro, rendimiento: 11%). Total: (9,27 g, 72% puro, rendimiento: 33%)

LC-MS: Rt = 1,38 min; MS m/z [M+H-Boc] + 574,2/576,2/578,2, m/z [M-H] - 672,2/674,1/676,2; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 6,71 min; MS m/z [M+H-Boc] + 574,1/576,1/578,1, m/z [M-H] - 672,4/674,4/676,3; UPLC-MS 2

Intermedio G1: terc-butil 4-((7R,9S)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato e Intermedio G2: terc-butil 4-((7S,9R)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato



A una solución agitada de una mezcla racémica de terc-butil 4-((7R,9S)-2-bromo-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato y terc-butil 4-((7S,9R)-2-bromo-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (Intermedio F1) (2,35 g, 3,06 mmol), K_3PO_4 (1,95 g, 9,19 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$.DCM (125 mg, 153 μ mol) en 1,4-dioxano (40 mL) y agua (20 mL) se agregó 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (837 mg, 3,98 mmol) y la RM fue agitada a 85°C durante 3 días. La RM fue diluida con EtOAc y agua, extraída dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado dos veces por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 80 g, eluyente heptano:EtOAc 50:50 a 0:100) y (Columna RediSep: Sílice 80 g oro, eluyente DCM:EtOAc 100:0 a 0:100). Todas las fracciones que contenían el pico 1 fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida y secadas bajo HV para obtener el compuesto del título como una mezcla racémica (722 mg, 77% puro, rendimiento: 27%).

LC-MS: Rt = 1,32 min; MS m/z $[M+H-Boc]^+$ 578,4/580,3, m/z $[M-H]^-$ 676,5/678,5; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 6,45 min; MS m/z $[M+H-Boc]^+$ 578,3/580,3, m/z $[M-H]^-$ 676,5/678,4; UPLC-MS 2

El racemato (1,20 g) fue purificado por SFC quiral preparativa (instrumento: Sepiatec Prep SFC 100; columna: OVEN3 Chiralpak IB-N 250 mm x 30 mm 5 μ m; eluyente: A: 25% IPA + 0,1% NH_3 , B: 75% $scCO_2$; caudal: 80,0 mL/min; detección: UV; volumen de inyección: 1,0 mL; gradiente: isocrático A: 25%, B: 75%; temperatura del horno: 40°C; BPR: 11 MPa (110 bar)).

Pico 1: terc-butil 4-((7R,9S)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato(Intermedio G1)

499 mg, 97% puro, rendimiento: 43%

LC-MS: Rt = 1,30 min; MS m/z $[M+H-Boc]^+$ 578,2/580,3, m/z $[M-H]^-$ 676,3/678,3; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 6,47 min; MS m/z $[M+H-Boc]^+$ 578,2/580,2, m/z $[M-H]^-$ 676,3/678,2; UPLC-MS 2

HPLC Quiral (C-HPLC 9): Rt = 1,21 min, 99,5% ee

Pico 2: terc-butil 4-((7S,9R)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato(Intermedio G2)

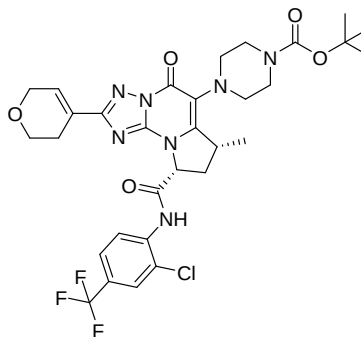
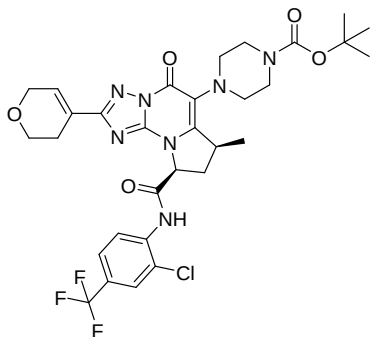
532 mg, 98% puro, rendimiento: 46%

LC-MS: Rt = 1,30 min; MS m/z [M+H-Boc]⁺ 578,3/580,3, m/z [M-H]⁻ 676,3/678,3; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 6,46 min; MS m/z [M+H-Boc]⁺ 578,2/580,2, m/z [M-H]⁻ 676,3/678,2; UPLC-MS 2

HPLC Quiral (C-HPLC 9): Rt = 2,03 min, 99,5% ee

Intermedio G3: terc-butil 4-((7S,9S)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato e Intermedio G4: terc-butil 4-((7R,9R)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato



A una solución agitada de la mezcla racémica de terc-butil 4-((7S,9S)-2-bromo-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato y terc-butil 4-((7R,9R)-2-bromo-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (Intermedio F2) (4,47 g, 3,97 mmol), K₃PO₄ (2,53 g, 11,9 mmol) y aducto PdCl₂(dppf).DCM (162 mg, 199 μmol) en 1,4-dioxano (40 mL) y agua (20 mL) se agregó a RT 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,09 g, 5,17 mmol) y la RM fue agitada a 80°C durante 1 hora. La RM fue diluida con EtOAc y agua, extraída dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado dos

veces por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 80 g, eluyente DCM:EtOAc 100:0 a 20:80), (Columna RediSep: Sílice 80 g, eluyente DCM:EtOAc 100:0 a 20:80). Las fracciones que contienen el producto puro fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida y secadas bajo HV para obtener el compuesto del título (1,66 g, 96% puro, rendimiento: 59%). Las fracciones que contienen el producto impuro fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida y secadas bajo HV para obtener el compuesto del título (1,20 g, 64% puro, rendimiento: 29%).

LC-MS: Rt = 1,32 min; MS m/z [M+H-Boc]⁺ 578,3/580,3, m/z [M-H] – 676,5/678,5; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 6,51 min; MS m/z [M+H-Boc]⁺ 578,3/580,3, m/z [M-H] – 676,5/678,5; UPLC-MS 2

El racemato (1,66 g) fue purificado por SFC quiral preparativa (instrumento: Sepiatec Prep SFC100; columna: OVEN3 Chiralpak IB-N 250 mm x 30 mm 5 µm; eluyente: A: 40% MeOH + 0,1% NH₃, B: 60% scCO₂; caudal: 90,0 mL/min; detección: UV; volumen de inyección: 1,8 mL; gradiente: isocrático A: 40%, B: 60%; BPR: 13 MPa (130 bar)).

Pico 1: terc-butil 4-((7S,9S)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (Intermedio G3)

822 mg, 91% puro, rendimiento: 47%

LC-MS: Rt = 1,33 min; MS m/z [M+H]⁺ 678,3/680,4, m/z [M-H] – 676,3/678,2; UPLC-MS 1

HPLC Quiral (C-HPLC 8): Rt = 0,67 min, 99% ee

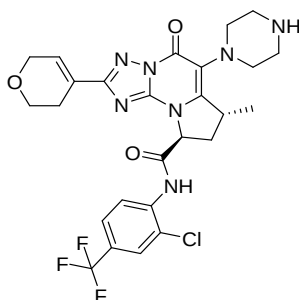
Pico 2: terc-butil 4-((7R,9R)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (Intermedio G4)

712 mg, 100% puro, rendimiento: 45%

LC-MS: Rt = 1,33 min; MS m/z [M+H]⁺ 678,3/680,3, m/z [M-H] – 676,2/678,3; UPLC-MS 1

HPLC Quiral (C-HPLC 8): Rt = 1,87 min, 99,5% ee

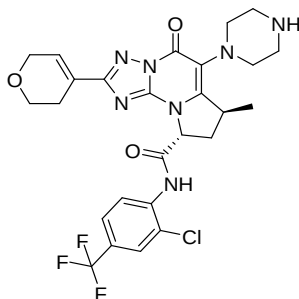
Intermedio H1: (7R,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



4N HCl en 1,4-dioxano (5,00 mL, 20,0 mmol) se agregó a RT a terc-butyl 4-((7R,9S)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (Intermedio G1) (500 mg, 737 μ mol) y la RM fue agitada a RT durante 1 hora. MeOH y DCM se agregaron a la suspensión, que se transformó en una solución. Esta solución fue tratada con NaHCO₃ acuoso y la capa acuosa fue extraída 3 veces con 10% MeOH en DCM y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (466 mg, 90% puro, rendimiento: 98%).

LC-MS: Rt = 0,77 min; MS m/z [M+H]⁺ 578,5/580,5, m/z [M-H]⁻ 576,1/578,1; UPLC-MS 1

Intermedio H2: (7S,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

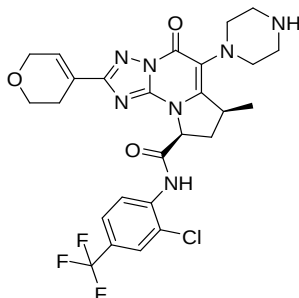


4N HCl en 1,4-dioxano (5,00 mL, 20,0 mmol) se agregó a RT a terc-butyl 4-((7S,9R)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (Intermedio G2) (530 mg, 782 μ mol) y la RM fue agitada a RT durante 1 hora. MeOH y DCM se agregaron a la suspensión, que se transformó en una solución. Esta solución fue tratada con NaHCO₃ acuoso y la capa acuosa fue extraída 3 veces con 10% MeOH en DCM y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y

concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (497 mg, 90% puro, rendimiento: 99%).

LC-MS: Rt = 0,77 min; MS m/z [M+H]⁺ 578,5/580,5, m/z [M-H]⁻ 576,2/578,1; UPLC-MS 1

Intermedio H3: (7S,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

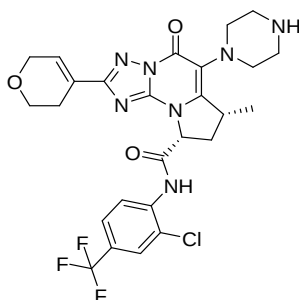


Terc-butil 4-((7S,9S)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (Intermedio G3) (822 mg, 1,10 mmol) en 4N HCl en 1,4-dioxano (5,00 mL, 20,0 mmol) se disolvió a RT durante 20 minutos. La RM fue concentrada, luego el residuo fue diluido con DCM y NaHCO₃ acuoso, extraído dos veces con DCM y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas bajo presión reducida para obtener una espuma blanca. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 24 g, eluyente DCM:7N NH₃ en MeOH 100:0 a 85:15). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida y secadas bajo HV para obtener el compuesto del título (603 mg, 98% puro, rendimiento: 93%).

LC-MS: Rt = 0,76 min; MS m/z [M+H]⁺ 578,4/580,4, m/z [M-H]⁻ 576,1/578,1; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 4,00 min; MS m/z [M+H]⁺ 578,4/580,4, m/z [M-H]⁻ 576,3/578,1; UPLC-MS 2

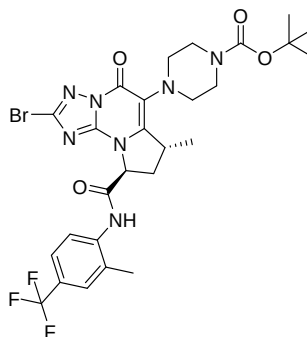
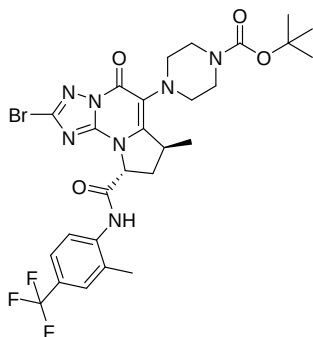
Intermedio H4: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

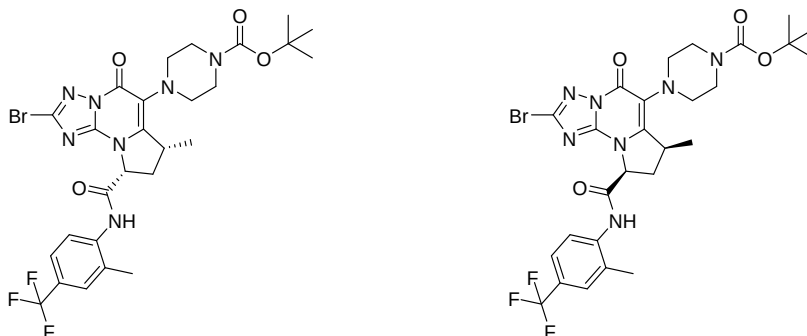


Terc-butil 4-((7R,9R)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (Intermedio G4) (712 mg, 1,05 mmol) en 4N HCl en 1,4-dioxano (5,00 mL, 20,0 mmol) se disolvió a RT durante 1 hora. La RM fue diluida con DCM y NaHCO₃ acuoso, extraída 3 veces con 10% MeOH en DCM y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como una espuma beige (607 mg, 100% puro, rendimiento: 100%).

LC-MS: Rt = 0,78 min; MS m/z [M+H]⁺ 578,4/580,4, m/z [M-H]⁻ 576,3/578,2; UPLC-MS 1

Intermedio I1: terc-butil 4-((7S,9R)-2-bromo-7-metil-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato y terc-butil 4-((7R,9S)-2-bromo-7-metil-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato e Intermedio I2: terc-butil 4-((7S,9S)-2-bromo-7-metil-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato y terc-butil 4-((7R,9R)-2-bromo-7-metil-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato





Una solución amarillo pálido de ácido 2-bromo-6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrólo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxílico (Intermedio B) (189 mg, 372 μmol) y 2-metil-4-(trifluorometil)anilina (71,8 mg, 410 μmol) en DCM (10 mL) se enfrió a -10°C . Luego se agregó Et_3N (413 μL , 2,98 mmol), seguido por la adición por goteo de una solución al 50% de T_3P (443 μL , 745 μmol). La RM fue agitada a RT durante 1 día. Se agregó una solución al 50% de T_3P 50% (443 μL , 745 μmol) y la RM fue agitada a RT durante 1 día. La RM fue diluida con DCM (10 mL) y extraída con NaHCO_3 saturado acuoso (2 x 20 mL) y solución salina (20 mL). La capa acuosa fue lavada con DCM (20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida a 45°C para obtener una resina marrón pálida (288 m g). El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 40 g, eluyente n-heptano:EtOAc 80:20 a 0:100).

Intermedio I1: Todas las fracciones que contenían el pico 1 fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida y secadas bajo HV para obtener el compuesto del título como una mezcla racémica de terc-butil 4-((7S,9R)-2-bromo-7-metil-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrólo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato y terc-butil 4-((7R,9S)-2-bromo-7-metil-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrólo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato como un sólido beige (108 mg, 92% puro, rendimiento: 41%).

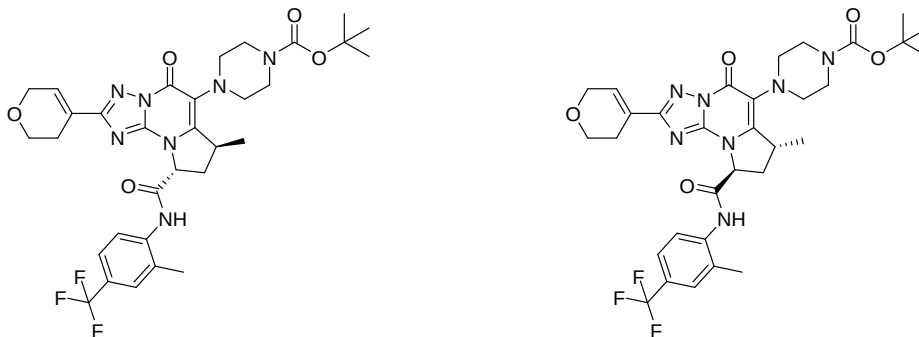
LC-MS: Rt = 6,33 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ 554,5/556,5, m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 652,4/654,4; UPLC-MS 2

Intermedio I2: Todas las fracciones que contenían el pico 2 fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida y secadas bajo HV para obtener el compuesto del título como una mezcla racémica de terc-butil 4-((7S,9S)-2-bromo-7-metil-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrólo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato y terc-butil 4-((7R,9R)-2-bromo-7-metil-9-((2-

metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato como un sólido beige (88,2 mg, 97% puro, rendimiento: 35%).

LC-MS: Rt = 6,41 min; MS m/z [M+H-Boc]⁺ 554,4/556,4, m/z [M-H]⁻ 652,4/654,4; UPLC-MS 2

Intermedio J1: terc-butil 4-((7S,9R)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato e Intermedio J2: terc-butil 4-((7R,9S)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato



La mezcla racémica de terc-butil 4-((7S,9R)-2-bromo-7-metil-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato y terc-butil 4-((7R,9S)-2-bromo-7-metil-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (Intermedio I1) (105 mg, 160 µmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (47,2 mg, 225 µmol) y XPhos Pd G3 (6,79 mg, 8,02 µmol) se disolvió en 1,4-dioxano (12 mL). Luego se agregó K₃PO₄ 1M en agua (481 µL, 481 µmol). La RM fue agitada a 80°C durante 30 minutos. La RM fue extraída con agua (15 mL) y TBME (15 mL). La capa orgánica fue lavada con agua (15 mL) y solución salina (15 mL). La capa acuosa fue lavada con TBME (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida a 45°C para obtener un sólido amarillo (128 mg). El producto crudo fue disuelto en MeOH al 10% en DCM y se agregó SiliaMetS®Thiol. La mezcla fue agitada a 40°C durante 1 hora, luego fue filtrada. La torta fue lavada con DCM. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida a 45°C para obtener un sólido amarillo (121 mg). El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna

RediSep: Sílice 24 g, eluyente n-heptano:EtOAc 50:50 a 0:100). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener una espuma amarilla (98,1 m g).

La espuma amarilla (76,0 m g) fue purificada por HPLC quiral preparativa (instrumento: Waters Prep SFC100 MS; columna: Chiralpak IC 250 mm x 30 mm 5 µm; eluyente: A: 40% MeOH + 0,1% NH₃, B: 60% scCO₂; caudal: 80,0 mL/min; detección: DAD; volumen de inyección: 3,0 mL; gradiente: isocrático A: 40%, B: 60%).

Pico 1: terc-butil 4-((7S,9R)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (Intermedio J1)

sólido amarillo pálido (25,5 mg, 99% puro, rendimiento: 24%)

LC-MS: Rt = 1,28 min; m/z [M-H] – 656,5; UPLC-MS 1

HPLC Quiral (C-HPLC 7): Rt = 1,13 min, 99,5% ee

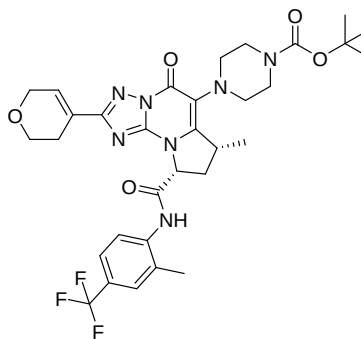
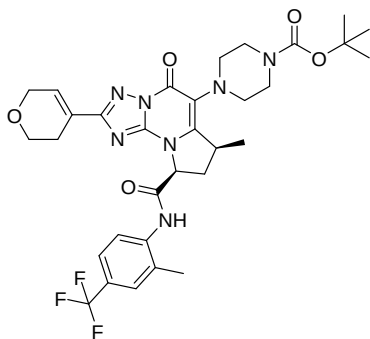
Pico 2: terc-butil 4-((7R,9S)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (Intermedio J2)

sólido amarillo pálido (25,3 mg, 99% puro, rendimiento: 24%)

LC-MS: Rt = 1,28 min; MS m/z [M+H] + 658,4, m/z [M-H] – 656,5; UPLC-MS 1

HPLC Quiral (C-HPLC 7): Rt = 1,99 min, 99,5% ee

Intermedio J3: terc-butil 4-((7S,9S)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato_e Intermedio J4: terc-butil 4-((7R,9R)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato



La mezcla racémica de terc-butil 4-((7S,9S)-2-bromo-7-metil-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a]

pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato y terc-butil 4-((7R,9R)-2-bromo-7-metil-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (Intermedio I2) (86,0 mg, 131 μ mol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (33,1 mg, 158 μ mol) y XPhos Pd G3 (5,56 mg, 6,57 μ mol) se disolvió en 1,4-dioxano (2,5 mL). Luego se agregó K_3PO_4 1M en agua (394 μ L, 394 μ mol). La RM fue agitada a 80°C durante 30 minutos. La RM fue extraída con agua (15 mL) y TBME (15 mL). La capa orgánica fue lavada con agua (15 mL) y solución salina (15 mL). La capa acuosa fue lavada con TBME (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida a 45°C para obtener un sólido amarillo (110 m g). El producto crudo fue disuelto en MeOH al 10% en DCM y se agregó SiliaMetS®Thiol (140 m g). La mezcla fue agitada a 40°C durante 1 hora, luego fue filtrada. La torta fue lavada con DCM. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida a 45°C para obtener un sólido amarillo (106 m g). El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 24 g, eluyente n-heptano:EtOAc 40:60 a 0:100). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener una espuma amarilla (76,1 mg).

La espuma amarilla (76,0 m g) fue purificada por HPLC quiral preparativa (instrumento: Waters Prep SFC100 MS; columna: Chiralpak IB-N 250 mm x 30 mm 5 μ m; eluyente: A: 40% MeOH + 0,1% NH_3 , B: 60% $scCO_2$; caudal: 80,0 mL/min; detección: DAD; volumen de inyección: 4,0 mL; gradiente: isocrático A: 40%, B: 60%; temperatura del horno: 40°C; BPR: 12 MPa (120 bar)).

Pico 1: terc-butil 4-((7S,9S)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (Intermedio J3)

sólido amarillo pálido (33,3 mg, 83% puro, rendimiento: 32%)

LC-MS: R_t = 1,30 min; MS m/z $[M+H-Boc]^+$ 558,6, m/z $[M-H]^-$ 656,6; UPLC-MS 1

HPLC Quiral (C-HPLC 10): R_t = 0,65 min, 99,5% ee

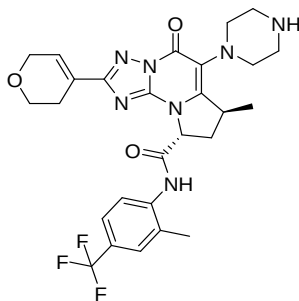
Pico 2: terc-butil 4-((7R,9R)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (Intermedio J4)

sólido amarillo pálido (24,3 mg, 98% puro, rendimiento: 27,5%)

LC-MS: R_t = 1,30 min; MS m/z $[M+H-Boc]^+$ 558,6, m/z $[M-H]^-$ 656,6; UPLC-MS 1

HPLC Quiral (C-HPLC 10): R_t = 2,19 min, 99,5% ee

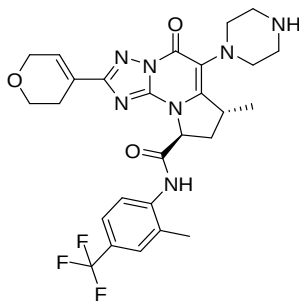
Intermedio K1: (7S,9R)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



A una solución de terc-butil 4-((7S,9R)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (Intermedio J1) (24,0 mg, 36,0 μ mol) en 1,4-dioxano (500 μ L) se agregó 4M HCl en 1,4-dioxano (639 μ L, 2,55 mmol) y la RM fue agitada a RT durante 18 horas. La RM fue concentrada bajo presión reducida a 45°C para obtener el compuesto del título sal de dihidrocloruro como un sólido amarillo (25,5 mg, 95%, cuantitativo).

LC-MS: Rt = 0,78 min; MS m/z [M+H]⁺ 558,6, m/z [M-H]⁻ 556,5; UPLC-MS 1

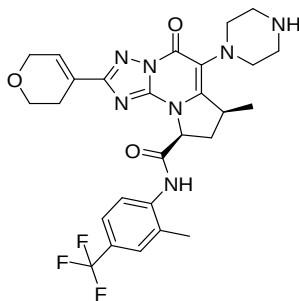
Intermedio K2: (7R,9S)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



A una solución de terc-butil 4-((7R,9S)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (Intermedio J2) (24,0 mg, 36,0 μ mol) en 1,4-dioxano (500 μ L) se agregó 4M HCl en 1,4-dioxano (639 μ L, 2,55 mmol) y la RM fue agitada a RT durante 18 horas. La RM fue concentrada bajo presión reducida a 45°C para obtener el compuesto del título sal de dihidrocloruro como un sólido amarillo pálido (25,4 mg, 95%, cuantitativo).

LC-MS: Rt = 0,77 min; MS m/z [M+H]⁺ 558,6, m/z [M-H]⁻ 556,5; UPLC-MS 1

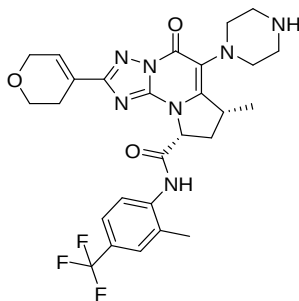
Intermedio K3: (7S,9S)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



A una solución de terc-butil 4-((7S,9S)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (Intermedio J3) (19,3 mg, 29,0 μ mol) en 1,4-dioxano (500 μ L) se agregó 4M HCl en 1,4-dioxano (514 μ L, 2,05 mmol) y la RM fue agitada a RT durante 17 horas. La RM fue concentrada bajo presión reducida a 45°C para obtener el compuesto del título sal de dihidrocloruro como un sólido amarillo (23,0 mg, 95%, cuantitativo).

LC-MS: Rt = 0,75 min; MS m/z [M+H]⁺ 558,3, m/z [M-H]⁻ 556,4; UPLC-MS 1

Intermedio K4: (7R,9R)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

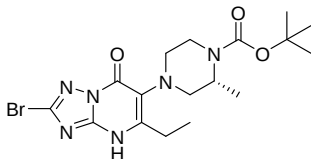


A una solución de terc-butil 4-((7R,9R)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (Intermedio J4) (23,3 mg, 35,0 μ mol) en 1,4-dioxano (500 μ L) se agregó 4M HCl en 1,4-dioxano (531 μ L, 2,13 mmol) y la RM fue agitada a RT durante 17 horas. La RM fue concentrada bajo presión reducida a 45°C para obtener el compuesto del título sal de dihidrocloruro como un sólido amarillo pálido (25,4 mg, 97%, cuantitativo).

LC-MS: Rt = 0,76 min; MS m/z [M+H]⁺ 558,3, m/z [M-H]⁻ 556,4; UPLC-MS 1

Intermedio L: ácido 2-bromo-6-((R)-4-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxílico

Paso 1: terc-butil (R)-4-(2-bromo-5-etil-7-oxo-4,7-dihidro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato

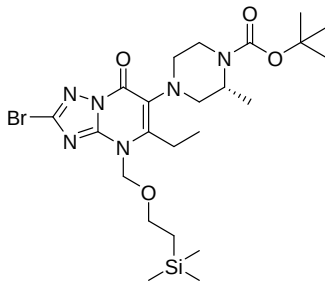


Terc-butil (2R)-4-(1-etoxi-1,3-dioxopentán-2-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (Intermedio AE) (16,8 g, 48,1 mmol) fue disuelto en EtOH (45 mL) y se agregó 3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-amina (Intermedio AI) (7,50 g, 43,7 mmol), seguido por H₃PO₄ (5,29 g, 45,9 mmol). La RM fue agitada a 90°C durante 44 horas. Se agregaron DIPEA (22,9 mL, 131 mmol) y Boc₂O (5,08 mL, 21,9 mmol). La RM fue agitada a RT durante 1,5 horas. La reacción fue inactivada con agua, diluida con EtOAc y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue extraído con EtOAc (3 x 500 mL) y las capas orgánicas fueron lavadas con agua (2 x 50 mL) y solución salina (2 x 50 mL), secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida. Este material se suspendió en Et₂O (1 L) y se agitó a reflujo durante 20 minutos. La suspensión fue filtrada, y el licor madre fue concentrado bajo presión reducida. Este material fue mezclado con hexano (2 x 600 mL), agitado a 40°C, y luego filtrado. La torta se disolvió en DCM y MeOH, se concentró nuevamente y se adsorbió en Isolute y purificó dos veces por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 120 g, eluyente DCM:MeOH 100:0 a 85:15) y (Columna RediSep: Sílice 80 g, eluyente DCM:MeOH 100:0 a 85:15). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido beige 6,61 g, 99% puro, rendimiento: 34%).

LC-MS: Rt = 0,94 min; MS m/z [M+H-Boc]⁺ 341,1, m/z [M-H]⁻ 439,3; UPLC-MS 3

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,27 (s, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,71 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,26 (m, 3H), 1,21 (t, J = 7,5 Hz, 3H)

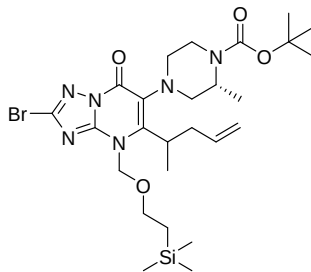
Paso 2: terc-butil (R)-4-(2-bromo-5-etil-7-oxo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato



A *tert*-butil (R)-4-(2-bromo-5-etil-7-oxo-4,7-dihidro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (3,23 g, 7,32 mmol) en THF (60 mL) y DMF (10 mL) bajo nitrógeno a -20°C se agregó en porciones NaH (263 mg, 11,0 mmol). La RM fue agitada a -20°C durante 35 minutos. Luego (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (2,60 mL, 14,7 mmol) se agregó por goteo. La RM fue agitada a -20°C durante 1 hora. Luego se continuó agitando una temperatura entre -20°C y -10°C durante 2 horas. Se agregaron lentamente NaHCO_3 saturado acuoso (30 mL) y TBME (30 mL) lentamente. El baño de enfriamiento fue retirado y la RM fue agitada durante 10 minutos. La RM fue adicionalmente diluida con TBME (50 mL) y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue extraída con TBME (30 mL). El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 80 g, eluyente *n*-heptano:EtOAc 95:5 a 20:80). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida, trituradas con heptano, filtradas y secadas para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro (2,89 g, 100% puro, rendimiento: 69%).

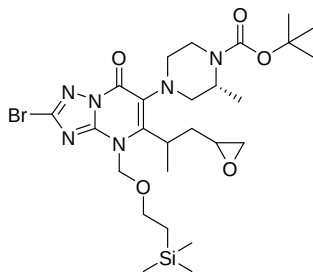
LC-MS: $R_t = 7,50$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+ 471,1/473,1$; UPLC-MS 2

Paso 3: *tert*-butil (2R)-4-(2-bromo-7-oxo-5-(pent-4-en-2-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato



A *tert*-butil (R)-4-(2-bromo-5-etil-7-oxo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (2,87 g, 5,02 mmol) en THF (80 mL) a -78°C se agregó por goteo durante 10 minutos NaHMDS 1M en THF (6,03 mL, 6,03 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a -78°C durante 1 hora 50

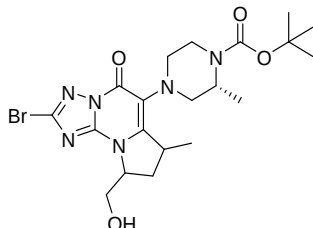
Paso 4: terc-butil (2R)-4-(2-bromo-5-(1-(oxiran-2-il)propan-2-il)-7-oxo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato



A terc-butil (2R)-4-(2-bromo-7-oxo-5-(pent-4-en-2-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidro-[1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (6,32 g, 10,3 mmol) en DCM (100 mL) se agregó en porciones ácido etanoperoxoico (1,76 mL, 10,3 mmol) y la mezcla resultante se disolvió a RT en un matraz tapado durante 20 horas. La RM se continuó agitando a RT durante 20 horas. La RM fue diluida con DCM (50 mL) y vertida en una solución bajo agitación helada de NaHCO₃ saturado acuoso (200 mL) y 1M de Na₂SO₃ acuoso (100 mL). El baño de enfriamiento fue retirado y la mezcla bifásica fue agitada vigorosamente durante 5 minutos. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con DCM (50 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con 1M de Na₂SO₃ acuoso (20 mL) y solución salina (20 mL), secadas Na₂SO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como una espuma incolora (6,16 g, 92% puro, rendimiento: 87%).

LC-MS: Rt = 1,48/1,49 min; MS m/z [M+H-Boc] + 527,2/529,2, MS m/z [M+H] + 627,2/629,2; UPLC-MS 1

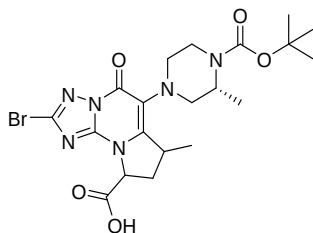
Paso 5: terc-butil (2R)-4-(2-bromo-9-(hidroximetil)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato



A terc-butil (2R)-4-(2-bromo-5-(1-(oxiran-2-il)propan-2-il)-7-oxo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (6,16 g, 9,81 mmol) en DMF (60 mL) se agregó agua (1 mL) seguida por KF (2,85 g, 49,1 mmol). La mezcla fue agitada a 48°C durante 1 hora. Se continuó agitando a 40°C durante 2 horas luego a 35°C durante 72 horas. Se continuó agitando a 60°C durante 5 horas. La RM fue vertida en hielo (200 mL) y se agregó TBME (150 mL). La mezcla fue agitada vigorosamente durante 20 minutos. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con TBME (2 x 100 mL). Los orgánicos fueron combinados, secados sobre Na₂SO₄, filtrados y concentrados bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como una espuma amarilla pegajosa (mezcla de diaestereoisómeros) (5,00 g, 90% puro, rendimiento: 92%).

LC-MS: Rt = 4,53/4,60/4,65 min; MS m/z [M+H-Boc] + 397,1/399,1, m/z [M-H] - 495,2/497,2; UPLC-MS 2

Paso 6: ácido 2-bromo-6-((R)-4-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxílico



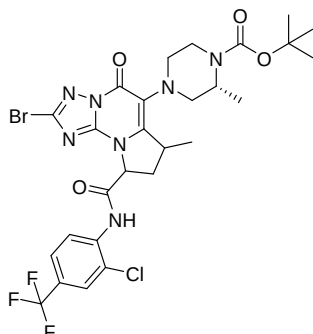
A terc-butil (2R)-4-(2-bromo-9-(hidroximetil)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (4,84 g, 8,76 mmol) en DCM (160 mL) y NaHCO₃ acuoso (159 mL, 88,0 mmol) a 0°C se agregaron KBr (104 mg, 876 μmol), N-metil-N,N-dioctiloctan-1-aminio cloruro (177 mg, 438 μmol) y

TEMPO (14,0 mg, 88,0 μ mol). El pH fue ajustado a pH 8 mediante la adición de 1M de HCl, luego se agregó por goteo por espacio de una hora hipoclorito de sodio (21,6 mL, 21,9 mmol) manteniéndose el pH por debajo de 8,5. La mezcla fue agitada a 0–2°C durante 2 horas. Se agregó hipoclorito de sodio (21,6 mL, 21,9 mmol) por goteo durante 30 minutos y la RM fue agitada a 0–3°C durante 1 hora. Se agregó hipoclorito de sodio (10,0 mL, 10,1 mmol) y la RM se continuó agitando durante 45 minutos. La RM fue diluida con TBME (250 mL) y la mezcla bifásica fue agitada vigorosamente durante 5 minutos. La capa acuosa fue separada. La capa orgánica fue extraída con NaHCO₃ saturado acuoso (2 x 30 mL). Las capas acuosas fueron combinadas y lavadas con TBME (100 mL). La capa acuosa luego fue diluida con DCM (200 mL). La mezcla bifásica fue agitada vigorosamente y lentamente acidificada a pH 2,8 mediante la adición de 4N HCl acuoso monitoreando con un medidor de pH. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con DCM (2 x 50 mL). Las capas de DCM fueron combinadas, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener una espuma de color crema (1,56 g). El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 40 g, eluyente DCM:MeOH:AcOH 100:0:0 a 96:4:0,4). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y azeotropadas con tolueno para obtener el compuesto del título como una espuma blanquecina (mezcla de diaestereoisómeros) (850 mg, 99% puro, rendimiento: 19%).

LC–MS: Rt = 3,79/3,90/3,97 min; MS m/z [M+H–Boc]⁺ 411,1/413,1, MS m/z [M–H][–] 509,1/511,1; UPLC–MS 2

Intermedio M1: terc–butil (R)–4–((7S,9R)–9–((2–cloro–4–(trifluorometil)fenil)carbamoil)–2–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)–7–metil–5–oxo–5,7,8,9–tetrahidropirroló [1,2–c][1,2,4] triazolo [1,5–a] pirimidin–6–il)–2–metilpiperazina–1–carboxilato e Intermedio M2: terc–butil (R)–4–((7R,9R)–9–((2–cloro–4–(trifluorometil)fenil)carbamoil)–2–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)–7–metil–5–oxo–5,7,8,9–tetrahidropirroló [1,2–c][1,2,4] triazolo [1,5–a] pirimidin–6–il)–2–metilpiperazina–1–carboxilato e Intermedio M3: terc–butil (R)–4–((7R,9S)–9–((2–cloro–4–(trifluorometil)fenil)carbamoil)–2–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)–7–metil–5–oxo–5,7,8,9–tetrahidropirroló [1,2–c][1,2,4] triazolo [1,5–a] pirimidin–6–il)–2–metilpiperazina–1–carboxilato e Intermedio M4: terc–butil (R)–4–((7S,9S)–9–((2–cloro–4–(trifluorometil)fenil)carbamoil)–2–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)–7–metil–5–oxo–5,7,8,9–tetrahidropirroló [1,2–c][1,2,4] triazolo [1,5–a] pirimidin–6–il)–2–metilpiperazina–1–carboxilato

Paso 1: terc-butil (2R)-4-(2-bromo-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato

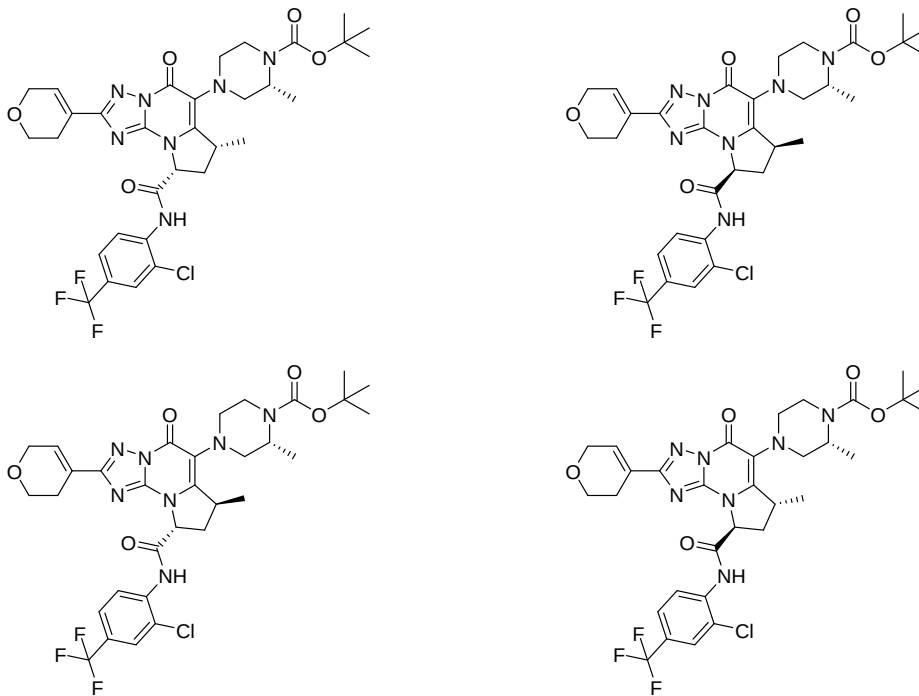


A ácido 2-bromo-6-((R)-4-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxílico (Intermedio L) (850 mg, 1,66 mmol) en DCM (10 mL) a 0°C se agregaron 2-cloro-4-(trifluorometil)anilina (358 mg, 1,83 mmol) y Et₃N (1,39 mL, 9,97 mmol), seguido por la adición por goteo de T₃P 50% en EtOAc (1,98 mL, 3,32 mmol). La RM fue agitada a RT durante la noche. Se agregaron 2-cloro-4-(trifluorometil)anilina (100 mg, 511 µmol) y T₃P 50% en EtOAc (400 µL, 671 µmol) y la RM se continuó agitando a RT durante 4 horas. 2-cloro-4-(trifluorometil)anilina (100 mg, 511 µmol), se agregaron T₃P 50% en EtOAc (400 µL, 671 µmol) y Et₃N (500 µL, 3,59 mmol) y la RM reposó en un matraz tapado en la heladera durante 3 días. La RM fue diluida con DCM (30 mL) y NaHCO₃ saturado acuoso (50 mL) y la mezcla bifásica fue agitada vigorosamente a RT durante 5 horas. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con DCM (10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (10 mL), filtradas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener una goma marrón (1,10 g). El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 2 x 24 g, eluyente n-heptano:EtOAc 90:10 a 0:100). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como una mezcla de 4 diaestereoisómeros como un sólido marrón pálido (550 mg, 95% puro, rendimiento: 46%).

LC-MS: Rt = 1,37/1,38 min; MS m/z [M+H-Boc] + 588,1/590,1/592,1, m/z [M-H] - 686,2/688,2/690,2; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 6,76/6,84/6,92/6,98 min; MS m/z [M+H-Boc] + 588,1/590,1/592,0, m/z [M-H] - 686,2/688,2/690,2; UPLC-MS 2

Paso 2: terc-butil (R)-4-((7R,9S)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato y terc-butil (R)-4-((7S,9R)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato y terc-butil (R)-4-((7S,9S)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato y terc-butil (R)-4-((7R,9R)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato



A terc-butil (2R)-4-(2-bromo-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (550 mg, 798 μ mol), aducto $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$. DCM (32,6 mg, 40,0 μ mol) y K_3PO_4 (508 mg, 2,40 mmol) se agregaron 1,4-dioxano (15 mL) y agua (7 mL) y la RM fue desgasificada y enjuagada con nitrógeno. Se agregó 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (201 mg, 958 μ mol). La RM fue enjuagada nuevamente con nitrógeno y se agitó a 80°C durante 1 hora. La RM se dejó enfriar a RT, luego se diluyó con EtOAc (50 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue extraída con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron

mezcladas con Si-Thiol (2 g) y agitadas a 40°C durante 10 minutos. La fue filtrada, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener una espuma amarilla (750 mg). El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 24 g + 12 g, eluyente n-heptano:EtOAc 90:10 a 0:100). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como una mezcla de 4 diaestereoisómeros como un sólido amarillo pálido (403 mg, rendimiento: 73%). La mezcla fue purificada por SFC quiral preparativa (instrumento: Sepiatec prep SFC100; columna: OVEN4 Chiralpak IC 250 mm x 30 mm 5 µm; eluyente: A: 40% IPA + 0,1% NH₃, B: 60% scCO₂; caudal: 80,0 mL/min; detección: UV; volumen de inyección: 0,8 mL; gradiente: isocrático A: 40%, B: 60%; temperatura del horno: 40°C; BPR: 11 MPa (110 bar)).

Pico 1: terc-butil (R)-4-((7S,9R)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato(Intermedio M1)

sólido blanquecino, 51,8 mg, 99% puro, rendimiento: 9%

LC-MS: Rt = 6,56 min; MS m/z [M+H-Boc]⁺ 592,2/594,2, m/z [M-H]⁻ 690,3/692,3; UPLC-MS 2

HPLC Quiral (C-HPLC 7): Rt = 1,53 min, 99,5% ee

Pico 2: terc-butil (R)-4-((7R,9R)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato(Intermedio M2)

sólido blanquecino, 118 mg, 99% puro, rendimiento: 21%

LC-MS: Rt = 6,74 min; MS m/z [M+H-Boc]⁺ 592,2/594,2, m/z [M-H]⁻ 690,3/692,3; UPLC-MS 2

HPLC Quiral (C-HPLC 7): Rt = 2,08 min, 99,5% ee

Pico 3: terc-butil (R)-4-((7R,9S)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato(Intermedio M3)

sólido blanquecino, 102 mg, 99% puro, rendimiento: 18%

LC-MS: Rt = 6,64 min; MS m/z [M+H-Boc]⁺ 592,2/594,2, m/z [M-H]⁻ 690,3/692,3; UPLC-MS 2

HPLC Quiral (C-HPLC 7): Rt = 2,84 min, 99,5% ee

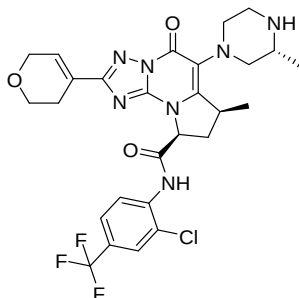
Pico 4: terc-butil (R)-4-((7S,9S)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato(Intermedio M4)

sólido blanquecino, 60,0 mg, 99% puro, rendimiento: 11%

LC-MS: Rt = 6,80 min; MS m/z [M+H-Boc]⁺ 592,2/594,2, m/z [M-H]⁻ 690,3/692,3; UPLC-MS 2

HPLC Quiral (C-HPLC 7): Rt = 4,11 min, 99,5% ee

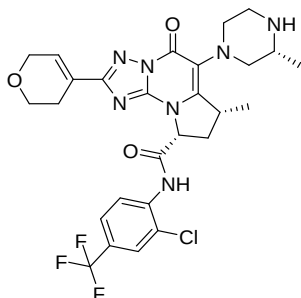
Intermedio N1: (7S,9S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-6-((R)-3-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



Terc-butil (R)-4-((7S,9S)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (Intermedio M4) (60,0 mg, 87,0 μmol) se disolvió en 4N HCl en 1,4-dioxano (2,00 mL, 65,8 mmol) y reposó a RT en un matraz tapado durante 2 horas. La RM fue concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro (se usó directamente en el siguiente paso – véase el Ejemplo 18B).

LC-MS: Rt = 0,78 min; MS m/z [M+H]⁺ 592,3/594,3, m/z [M-H]⁻ 590,2/592,2; UPLC-MS 2

Intermedio N2: (7R,9R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-6-((R)-3-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

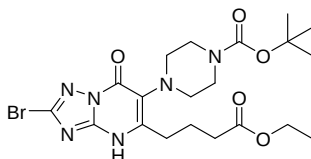


Terc-butil (R)-4-((7R,9R)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (Intermedio M2) (118 mg, 170 μ mol) se disolvió en 4N HCl en 1,4-dioxano (2,00 mL, 65,8 mmol) y reposó a RT en un matraz tapado durante 2 horas. La RM fue concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro (se usó directamente en el siguiente paso – véase el Ejemplo 18A).

LC-MS: Rt = 0,82 min; MS m/z [M+H]⁺ 592,4/594,3, m/z [M-H]⁻ 590,3/592,3; UPLC-MS 2

Intermedio O1: terc-butil (S)-4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato e Intermedio O2: terc-butil (R)-4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato

Paso 1: terc-butil 4-(2-bromo-5-(4-etoxi-4-oxobutil)-7-oxo-4,7-dihidro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato

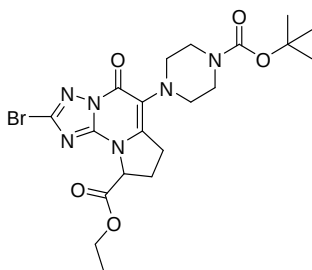


A una solución agitada de 3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-amina (Intermedio AI) (2,23 g, 13,7 mmol) y dietil 2-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-3-oxoheptanodioato (Intermedio AF) (5,67 g, 13,7 mmol) en tolueno (50 mL) se agregó pTsOH (3,90 g, 20,5 mmol) a RT y la RM fue agitada a 110°C durante 72 horas. La RM fue enfriada a RT, se agregó Et₃N (9,54 mL, 68,4 mmol), seguido por di-terc-butil dicarbonato (3,18 mL, 13,7 mmol) en DCM (50 mL) y la RM fue agitada a RT durante 3 horas. La RM fue concentrada, luego redisuelta en DCM. La solución fue lavada dos veces con agua. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida. El residuo

se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 5%. La capa orgánica fue secada a través de un separador de fases y concentrada bajo presión reducida para obtener un sólido marrón. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 80 g, eluyente DCM:MeOH 100:0 a 90:10). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (2,60 g, 90% puro, rendimiento: 33%).

LC-MS: Rt = 1,01 min; MS m/z [M+H]⁺ 513,2/515,2, m/z [M-H]⁻ 511,4/513,4; UPLC-MS 6

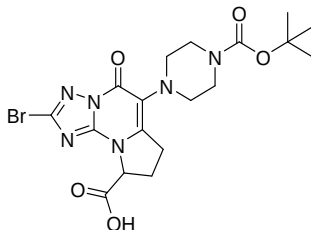
Paso 2: *rac*-etil 2-bromo-6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxilato



Una solución incolora de terc-butil 4-(2-bromo-5-(4-etoxi-4-oxobutil)-7-oxo-4,7-dihidro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (1,00 g, 1,75 mmol) en THF (10 mL) se enfrió a -78°C. Luego se agregó una solución de LiHMDS 1M en THF (12,3 mL, 12,3 mmol) por goteo y la RM fue agitada a -78°C durante 2 horas. Luego se agregó clorotrimetilsilano (1,12 mL, 8,77 mmol) y la RM fue agitada a -78°C durante 2 horas. Se agregó NBS (374 mg, 2,10 mmol) a -78°C y la RM fue agitada a -78°C durante 30 minutos. La RM fue inactivada con agua y extraída dos veces con EtOAc. La capa orgánica fue secada a través de un separador de fases y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 40 g, eluyente ciclohexano:EtOAc 100:0 a 0:100). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (418 mg, 99% puro, rendimiento: 47%).

LC-MS: Rt = 0,97 min; MS m/z [M+H-Boc]⁺ 411,2/413,2, m/z [M+H]⁺ 511,3/513,3; UPLC-MS 6

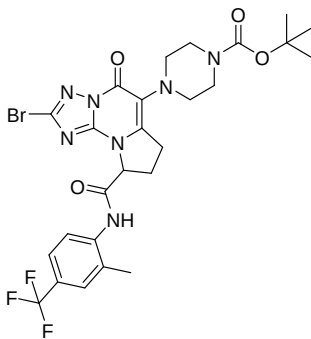
Paso 3: ácido *rac*-2-bromo-6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxílico



A una solución de *rac*-etil 2-bromo-6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxilato (418 mg, 817 μmol) en THF (3 mL) y agua (1,5 mL) se agregó LiOH.H₂O (37,7 mg, 899 μmol). La RM fue agitada a RT durante 5 horas. La solución fue diluida con agua y extraída con EtOAc. La capa acuosa fue acidificada con 1N HCl acuoso y extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (330 mg, 99% puro, rendimiento: 84%).

LC-MS: Rt = 0,64 min; MS m/z [M+H-Boc]⁺ 383,1/385,1, m/z [M-H]⁻ 481,4/483,2; UPLC-MS 6

Paso 4: *rac*-terc-butil 4-(2-bromo-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato



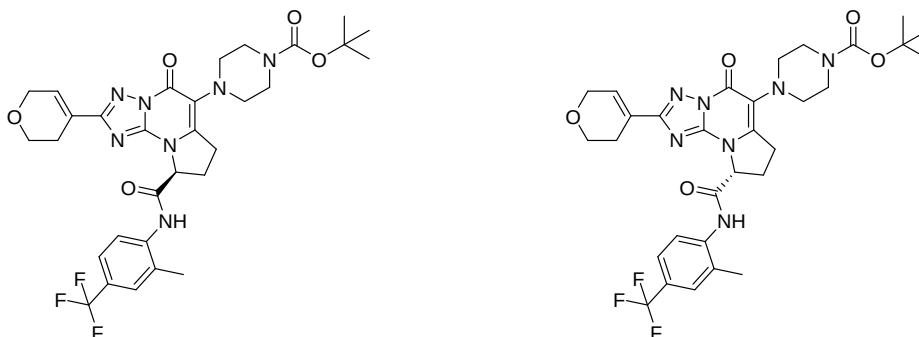
A una solución de ácido *rac*-2-bromo-6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxílico (300 mg, 621 μmol) en DCM (10 mL) se agregó HATU (354 mg, 931 μmol). La RM fue agitada durante 15 minutos. Se agregó 2-metil-4-(trifluorometil)anilina (132 μL , 931 μmol) seguido por BEMP (449 μL , 1,55 mmol). La RM resultante se agitó a 30°C durante 16 horas. La RM fue diluida con DCM y lavada con agua. La capa acuosa fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 12 g, eluyente DCM:MeOH 100:0 a 95:5) para obtener el

compuesto del título (145 mg, 70% puro, rendimiento: 25,5%). Las fracciones impuras fueron adicionalmente purificadas por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 1: 30 a 100% B en 20 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y se eliminó el ACN. El residuo fue basificado con NaHCO_3 acuoso y extraído con EtOAc. La capa orgánica fue secada a través de un separador de fases y concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (88,0 mg, 96% puro rendimiento: 22%).

Total: 233 mg, 80% puro, rendimiento: 48%

LC-MS: Rt = 1,29 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ 540,1/542,1, m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 638,4/640,4; UPLC-MS 6

Paso 5: terc-butil (S)-4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato y terc-butil (R)-4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato



Rac-terc-butil 4-(2-bromo-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (233 mg, 327 μmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (103 mg, 491 μmol), K_3PO_4 acuoso (437 μL , 655 μmol) y XPhos Pd G3 (27,7 mg, 33,0 μmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se desgasicaron con argón y luego se agitaron a 100°C durante 1 hora. La RM fue diluida con EtOAc y lavada con agua. La capa orgánica fue secada a través de un separador de fases y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 24 g oro, eluyente DCM:MeOH 100:0 a 95:5). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (96,0 mg, 85% puro, rendimiento: 39%).

El racemato (96,0 mg) fue purificado por HPLC quiral preparativa (instrumento: Waters Prep SFC100 MS; columna: Chiralpak IB-N 250 mm x 30 mm 5 μ m; eluyente: A: 35% MeOH + 0,1% NH_3 , B: 65% scCO_2 ; caudal: 80,0 mL/min; detección: DAD; volumen de inyección: 3 mL; gradiente: isocrático A: 35%, B: 65%; temperatura del horno: 40°C; BPR: 12 MPa (120 bar)).

Pico 1: terc-butil (S)-4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato(Intermedio O1)

32,0 mg, 99% puro, rendimiento: 39%

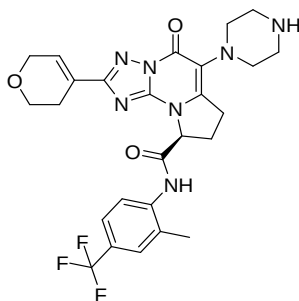
LC-MS: Rt = 1,23 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+ 544,4$, MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^- 642,4$; UPLC-MS 1 HPLC Quiral (C-HPLC 11): Rt = 0,83 min, 99,5% ee

Pico 2: terc-butil (R)-4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato(Intermedio O2)

27,0 mg, 99% puro, rendimiento: 33%

LC-MS: Rt = 1,23 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+ 544,4$, MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^- 642,4$; UPLC-MS 1 HPLC Quiral (C-HPLC 11): Rt = 3,78 min, 99,5% ee

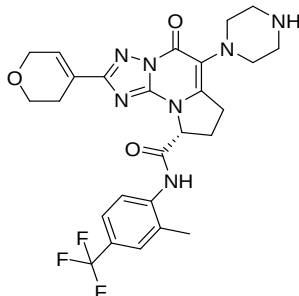
Intermedio P1: (S)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



A una solución de terc-butil (S)-4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (Intermedio O1) (36,5 mg, 57,0 μ mol) en MeOH (1 mL) se agregó 4N HCl en 1,4-dioxano (142 μ L, 567 μ mol). La RM fue agitada a RT durante 16 horas. Se agregó 4N HCl en 1,4-dioxano (710 μ L, 2,84 mmol) y la RM fue agitada a RT durante 24 horas. La RM fue concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (31,0 mg, 99% puro, rendimiento: 99%).

LC-MS: Rt = 1,35 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 544,4$, MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^- 542,2$; UPLC-MS 7

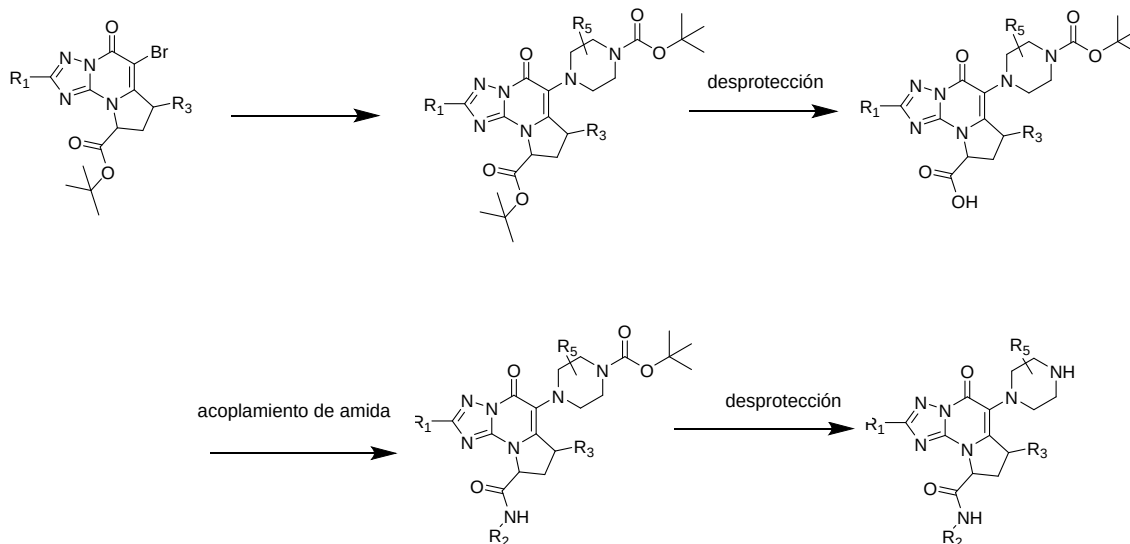
Intermedio P2: (R)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



A una solución de terc-butil (R)-4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-9-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (Intermedio O2) (36,5 mg, 57,0 μ mol) en MeOH (1 mL) se agregó 4N HCl en 1,4-dioxano (1,00 mL, 4,00 mmol). La RM fue agitada a RT durante 18 horas. La RM fue concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (32,0 mg, 97% puro, rendimiento: 99%).

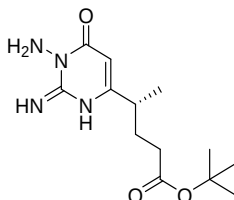
LC-MS: Rt = 1,40 min; MS m/z [M+H]⁺ 544,4, MS m/z [M-H]⁻ 542,2; UPLC-MS 7

Esquema 4: generalidades de los intermedios de la vía 3



Intermedio Q: (7R)-6-((1S,6S)-2,5-diazabicyclo [4.2.0] octan-2-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

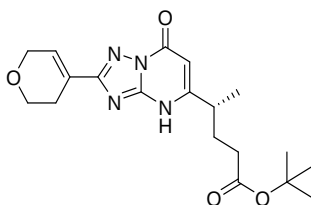
Paso 1: terc-butil (R)-4-(1-amino-2-imino-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)pentanoato



Hidrazinacarboximidamida.HCl (21,0 g, 190 mmol) se suspendió en MeOH (400 mL) y se agregó metanolato de sodio 5,4 molar (38,0 mL, 200 mmol). Luego de 15 minutos a RT se agregó 7-(terc-butil) 1-metil (R)-4-metil-3-oxoheptanodioato (Intermedio AG) (25,0 g, 97,0 mmol) y la RM fue agitada a RT durante 14 horas. Se agregó hidrazinacarboximidamida.HCl (21,0 g, 190 mmol) y la RM fue agitada a RT durante 2 horas. La RM fue inactivada con agua, diluida con EtOAc y agua, extraída dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 120 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (8/2) 100:0 a 40:60). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (15,5 g, 100% puro, rendimiento: 57%).

LC-MS: Rt = 0,68 min; MS m/z [M+H]⁺ 283,3; UPLC-MS 1

Paso 2: terc-butil (R)-4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-oxo-4,7-dihidro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-5-il)pentanoato



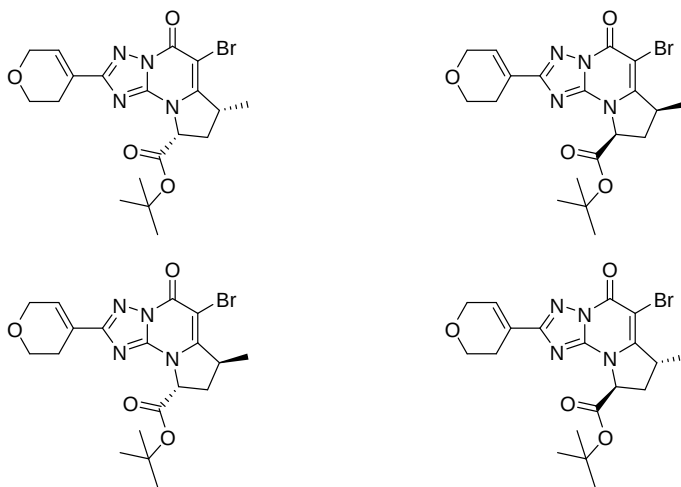
Terc-butil (R)-4-(1-amino-2-imino-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)pentanoato (15,5 g, 55,0 mmol), NMP (40 mL) y cloruro de hierro (III) (17,9 g, 110 mmol) se agregaron a 3,6-dihidro-2H-piran-4-carbaldehído (Intermedio AB) (1 g/mL en NMP) (9,26 g, 82,6 mmol) y la RM fue agitada a 50°C durante 20 horas bajo aire. Se agregó 3,6-dihidro-2H-piran-4-carbaldehído (Intermedio AB) (1 g/mL en NMP) (6,17 g, 55,0 mmol) y la RM fue agitada a 50°C durante 48 horas. La RM fue inactivada con agua, luego se diluyó con DCM y agua, extraída dos veces con DCM y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas bajo presión reducida para obtener un aceite marrón. El producto crudo fue purificado dos veces por cromatografía en columna (Columna RediSep:

Sílice 220 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (8/2) 100:0 a 45:55), (Columna RediSep: Sílice 80 g, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 0:100). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue triturado en Et₂O para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (10,1 g, 100% puro, rendimiento: 49%).

LC-MS: Rt = 0,77 min; MS m/z [M+H]⁺ 375,5, MS m/z [M-H]⁻ 373,4; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 3,71 min; MS m/z [M+H]⁺ 375,3, MS m/z [M-H]⁻ 373,3; UPLC-MS 2

Paso 3: terc-butil (7R,9R)-6-bromo-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxilato y terc-butil (7S,9S)-6-bromo-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxilato y terc-butil (7S,9R)-6-bromo-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxilato y terc-butil (7R,9S)-6-bromo-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxilato



Se agregó 1M de LiHMDS (57,6 mL, 57,6 mmol) a -78°C a una solución agitada de terc-butil (R)-4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-oxo-4,7-dihidro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-5-il)pentanoato (7,19 g, 19,2 mmol) en THF (200 mL) y la RM fue agitada a -78°C durante 2 horas. Luego se agregó por goteo NBS (5,13 g, 28,8 mmol) en THF (60 mL). La RM fue agitada durante 15 minutos. Se agregó NBS (5,13 g, 28,8 mmol) en THF (60 mL) y la RM fue agitada durante 1,75 horas. La RM fue inactivada con NH₄Cl saturado acuoso. La RM fue diluida con EtOAc y Na₂S₂O₃ acuoso al 10%, extraída dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado dos veces por cromatografía en columna

(Columna RediSep: Sílice 80 g, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 10:90), (Columna RediSep: Sílice 120 g, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 40:60). Todas las fracciones que contenían el pico 1 fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue triturado en Et₂O para obtener el compuesto del título (mezcla de terc-butil (7S,9R)-6-bromo-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxilato y terc-butil (7R,9S)-6-bromo-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxilato) como un sólido blanco (600 mg, 70% puro, rendimiento: 5%).

LC-MS: Rt = 0,84 min; MS m/z [M+H]⁺ 451,3/453,3; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 3,98 min; MS m/z [M+H]⁺ 451,1/453,1; UPLC-MS 2

Todas las fracciones que contenían el pico 2 fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue triturado en Et₂O para obtener el compuesto del título (6:4 mezcla de terc-butil (7R,9R)-6-bromo-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxilato y terc-butil (7S,9S)-6-bromo-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxilato) como un sólido blanco (4,40 g, 100% puro, rendimiento: 51%).

LC-MS: Rt = 0,88 min; MS m/z [M+H]⁺ 451,2/453,2; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 4,08 min; MS m/z [M+H]⁺ 451,1/453,1; UPLC-MS 2

Pico 2 (2,00 g) (6:4 mezcla de terc-butil (7R,9R)-6-bromo-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxilato y terc-butil (7S,9S)-6-bromo-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxilato) fue purificado por HPLC quiral preparativa (instrumento: Analytical SFC-MS Waters UPC²; columna: OVEN2 Chiralpak AD-H 250 mm x 30 mm 5 µm; eluyente: A: 20% 0,05% NH₃ en MeOH, B: 80% scCO₂; caudal: 85,0 mL/min; detección: UV; volumen de inyección: 0,9 mL; gradiente: isocrático A: 20%, B: 80%; temperatura del horno: 40°C; BPR: 13 MPa (130 bar)).

Pico 2.1: terc-butil (7R,9R)-6-bromo-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxilato

804 mg, 100% puro, rendimiento: 9%

LC-MS: Rt = 0,86 min; MS m/z [M+H]⁺ 451,2/453,2; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 4,04 min; MS m/z [M+H]⁺ 451,2/453,2; UPLC-MS 2

HPLC Quiral (C-HPLC 12): Rt = 1,15 min, 99,5% ee

Pico 2.2: terc-butil (7S,9S)-6-bromo-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxilato

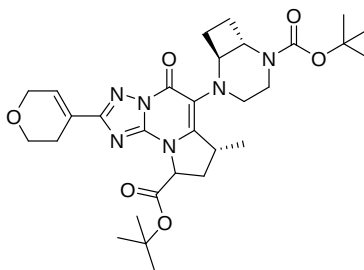
388 mg, 100% puro, rendimiento: 4.%

LC-MS: Rt = 0,85 min; MS m/z [M+H]⁺ 451,3/453,3; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 4,07 min; MS m/z [M+H]⁺ 451,1/453,1; UPLC-MS 2

HPLC Quiral (C-HPLC 12): Rt = 1,60 min, 99,5% ee

Paso 4: terc-butil (7R)-6-((1S,6S)-5-(terc-butoxicarbonil)-2,5-diazabicyclo [4.2.0] octano-2-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxilato



Se agregó acetato de potasio (362 mg, 3,69 mmol) a RT a una solución agitada de terc-butil (7R,9R)-6-bromo-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxilato (Pico 2,1) (555 mg, 1,23 mmol) y terc-butil (1S,6S)-2,5-diazabicyclo [4.2.0] octano-2-carboxilato (Intermedio AH) (783 mg, 3,69 mmol) en ACN (5 mL) y la RM fue agitada a 90°C durante 4 días. La RM fue diluida con EtOAc y agua, extraída dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 40 g, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 0:100). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (mezcla de cis / trans) como una espuma blanca (493 mg, 73% puro, rendimiento: 50%).

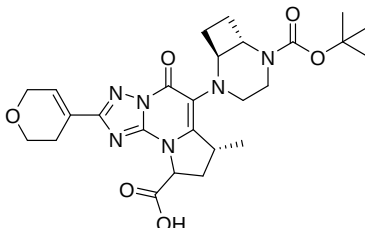
LC-MS: Rt = 1,25 min; MS m/z [M+H]⁺ 583,5; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 5,93 min; MS m/z [M+H]⁺ 583,4; UPLC-MS 2

Alternativamente, se agregó el intermedio AH a una solución agitada de terc-butil (7R,9R)-6-bromo-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrollo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxilato (Pico 2,1) en DMSO y diisopropilamina, y se agitó a 60°C durante aproximadamente 50 horas. La mezcla de reacción fue diluida en

EtOAc/agua, extraídas dos veces con EtOAc y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 y concentrados.

Paso 5: ácido (7R)-6-((1S,6S)-5-(terc-butoxicarbonil)-2,5-diazabicyclo [4.2.0] octan-2-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxílico

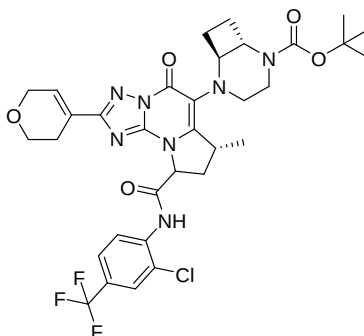


Se agregó TFA (2,00 mL, 26,0 mmol) a RT a terc-butyl (7R)-6-((1S,6S)-5-(terc-butoxicarbonil)-2,5-diazabicyclo [4.2.0] octan-2-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxilato (493 mg, 618 μmol) y la RM fue agitada a RT durante 5 horas. La RM fue concentrada, triturada en Et_2O y reconcentrada para obtener un sólido blanco. Este sólido se disolvió en DCM (10 mL) y se agregó Et_3N (129 μL , 926 μmol), seguido por Boc_2O (213 μL , 926 μmol). La RM fue agitada a RT durante 1 hora. La RM fue diluida con DCM y agua, el pH se ajustó a ~ 2 con 0,1M de HCl y la capa acuosa fue extraída dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida para obtener un sólido blanquecino. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 24 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (8/2) 100:0 a 50:50). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (mezcla de cis / trans) como una espuma blanca (388 mg, 85% puro, rendimiento: 100%).

LC-MS: Rt = 0,88/0,91 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 527,4, MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 525,3; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 4,19/4,37 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 527,3, MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 525,3; UPLC-MS 2

Paso 6: terc-butyl (1S,6S)-5-((7R)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)-2,5-diazabicyclo [4.2.0] octano-2-carboxilato

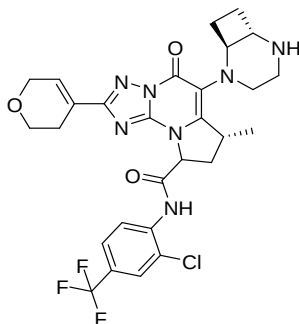


A una solución agitada de ácido (7R)-6-((1S,6S)-5-(terc-butoxicarbonil)-2,5-diazabicyclo [4.2.0] octan-2-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxílico (388 mg, 626 μmol) y 2-cloro-4-(trifluorometil)anilina (159 mg, 814 μmol) se agregó a RT piridina (507 μL , 6,26 mmol) luego T3P 50% en EtOAc (746 μL , 1,25 mmol) y la RM fue agitada a RT durante 1 día. La RM fue diluida con DCM y agua, extraída dos veces con DCM y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 24 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (8/2) 100:0 a 50:50). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (mezcla de cis / trans) como un sólido blanco (420 mg, 86% puro, rendimiento: 82%).

LC-MS: Rt = 1,39 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 704,4/706,3$, MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^- 702,3/704,4$; UPLC-MS 1

LC-MS: Rt = 6,50/6,59 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 704,3/706,3$, MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^- 702,3/704,4$; UPLC-MS 2

Paso 7: (7R)-6-((1S,6S)-2,5-diazabicyclo [4.2.0] octan-2-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

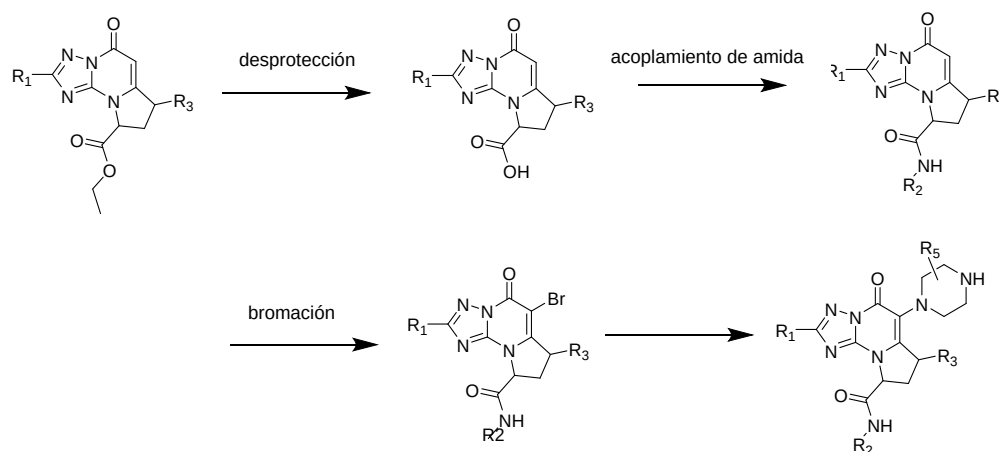


Se agregó cloruro de hidrógeno 4N en 1,4-dioxano (3,00 mL, 12,0 mmol) se agregó a RT a terc-butil (1S,6S)-5-((7R)-9-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)-2,5-diazabicyclo [4.2.0] octano-2-carboxilato (420 mg, 513 μ mol) y la RM fue agitada a RT durante 30 minutos. La RM fue diluida con 10% MeOH en DCM y NaHCO_3 acuoso y extraída dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 12 g, eluyente DCM:DCM/MeOH/ NH_3 (80/18/2) 100:0 a 85:15). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (mezcla de cis / trans) como un sólido blanco (307 mg, 94% puro, rendimiento: 93%).

LC-MS: Rt = 0,83 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 604,2/606,2, MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 602,3/604,2; UPLC-MS 1

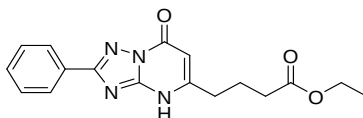
LC-MS: Rt = 3,96/4,03 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 604,3/606,3, MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 602,4/604,4; UPLC-MS 2

Esquema 5: generalidades de los intermedios de la vía 4



Intermedio R: *rac*-5-oxo-2-fenil-6-(piperazin-1-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

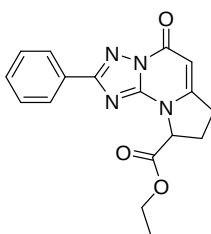
Paso 1: *rac*-etil 4-(7-oxo-2-fenil-4,7-dihidro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-5-il)butanoato



3-Fenil-1H-1,2,4-triazol-5-amina (4,10 g, 25,6 mmol) fue disuelto en EtOH (10 mL). Se agregó dietil 3-oxoheptanodioato (6,30 g, 27,4 mmol). Se agregó ácido acético (10,5 g, 175 mmol) y la RM fue agitada a 110°C durante la noche. La RM fue concentrada bajo presión reducida hasta que apareció un precipitado. El precipitado blanco fue filtrado y lavado con EtOH. El precipitado se mezcló con EtOH y se agitó durante unos pocos minutos, luego fue concentrado bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (4,61 g, 98% puro, rendimiento: 54%).

LC-MS: Rt = 0,78 min; MS m/z [M+H]⁺ 327,2, MS m/z [M-H]⁻ 325,1; UPLC-MS 5

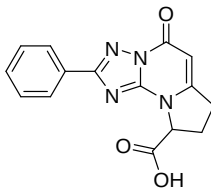
Paso 2: *rac*-etil 5-oxo-2-fenil-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxilato



Rac-etil 4-(7-oxo-2-fenil-4,7-dihidro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-5-il)butanoato (2,42 g, 7,27 mmol) se sometió a vacío y purgó con nitrógeno. El proceso se realizó 3 veces, luego se agregó THF seco (90 mL). La solución fue enfriada a -78°C, luego se agregó 2M de LDA (2,72 g, 25,4 mmol) por goteo durante 9,5 horas. La mezcla anaranjada oscura resultante se agitó a -78°C durante 2 horas. Se agregó bromotrimetilsilano (2,41 g, 15,3 mmol) por goteo a -75°C durante 30 minutos. La RM fue agitada a -75°C durante 30 minutos. La RM fue entibiada a RT, luego se agregó EtOAc. La capa orgánica fue lavada con NaHCO₃ saturado acuoso y concentrada bajo presión reducida. Luego se redisolvió en EtOAc y se lavó dos veces con NH₄Cl saturado acuoso y una vez con solución salina. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y concentrada bajo presión reducida para obtener una espuma anaranjada pálida. El producto crudo fue adsorbido en Isolute y purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 120 g, eluyente heptano:EtOAc 70:30 a 0:100). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida y secadas bajo HV para obtener el compuesto del título (548 mg, 99% puro, rendimiento: 23%).

LC-MS: Rt = 0,86 min; MS m/z [M+H]⁺ 325,1; UPLC-MS 5

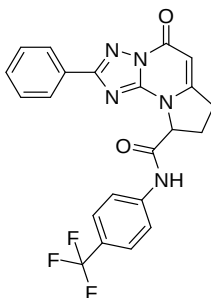
Paso 3: ácido *rac*-5-oxo-2-fenil-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxílico



Rac-etil 5-oxo-2-fenil-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxilato (545 mg, 1,68 mmol) se disolvió en THF (20 mL). Se agregó 376 mM de LiOH acuoso (5,36 mL, 2,01 mmol). La RM fue agitada a RT durante 3 horas. La RM fue concentrada bajo presión reducida para obtener un polvo blanco.

LC-MS: Rt = 0,50 min; MS m/z [M+H]⁺ 297,1, MS m/z [M-H]⁻ 295,1; UPLC-MS 3

Paso 4: rac-5-oxo-2-fenil-N-(4-(trifluorometil)fenil)-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



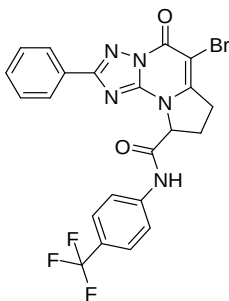
Se mezcló ácido rac-5-oxo-2-fenil-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxílico con DCM (15 mL). Se agregó HBTU (764 mg, 2,02 mmol), seguido por BEMP (1,38 g, 5,04 mmol) y 4-(trifluorometil)anilina (298 mg, 1,85 mmol). La RM fue agitada a RT durante 24 horas. Se agregaron HBTU (764 mg, 2,02 mmol), BEMP (460 mg, 1,68 mmol) y 4-(trifluorometil)anilina (298 mg, 1,85 mmol) nuevamente y la RM fue agitada a RT durante la noche. Se agregaron HBTU (764 mg, 2,02 mmol), BEMP (460 mg, 1,68 mmol) y 4-(trifluorometil)anilina (298 mg, 1,85 mmol) nuevamente y la RM fue agitada a 45°C durante 2 días. Se agregó EtOAc y la capa orgánica fue lavada con NaHCO₃ saturado acuoso, dos veces con agua y nuevamente con NaHCO₃ saturado acuoso, luego fue secada a través de un separador de fases y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por ISCO preparativa en fase inversa (Columna RediSep: C18 86 g, eluyente agua + 0,1% TFA:ACN 90:10 a 0:100 en 20 min), luego en 2 porciones por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 1: 27 a 57% B en 20 min), (RP-HPLC ácida 1: 27 a 57% B en 20 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, basificadas con NaHCO₃ saturado acuoso y extraídas con DCM. La capa orgánica fue secada a través de un separador de fases y concentrada bajo presión

reducida para obtener el compuesto del título como un polvo beige (183 mg, 96% puro, rendimiento: 24%).

LC-MS: Rt = 0,98 min; MS m/z [M+H]⁺ 440,2, MS m/z [M-H]⁻ 438,3; UPLC-MS 3

LC-MS: Rt = 5,30 min; MS m/z [M+H]⁺ 440,1, MS m/z [M-H]⁻ 438,0; UPLC-MS 4

Paso 5: *rac*-6-bromo-5-oxo-2-fenil-N-(4-(trifluorometil)fenil)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida

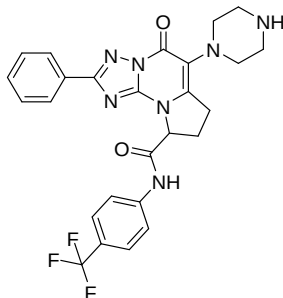


Rac-5-oxo-2-fenil-N-(4-(trifluorometil)fenil)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (180 mg, 409 μmol) se mezcló con NBS (76,0 mg, 413 μmol), seguido por la adición de ácido acético (3 mL). La RM fue agitada a 45°C durante 2,75 horas. El precipitado blanco fue filtrado, lavado con isopropanol y secado bajo HV para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (186 mg, 82% puro, rendimiento: 72%).

LC-MS: Rt = 1,03 min; MS m/z [M+H]⁺ 518,1/520,1, MS m/z [M-H]⁻ 516,2/518,2; UPLC-MS 3

LC-MS: Rt = 5,70 min; MS m/z [M+H]⁺ 518,0/520,0, MS m/z [M-H]⁻ 515,9/517,9; UPLC-MS 4

Paso 6: *rac*-5-oxo-2-fenil-6-(piperazin-1-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



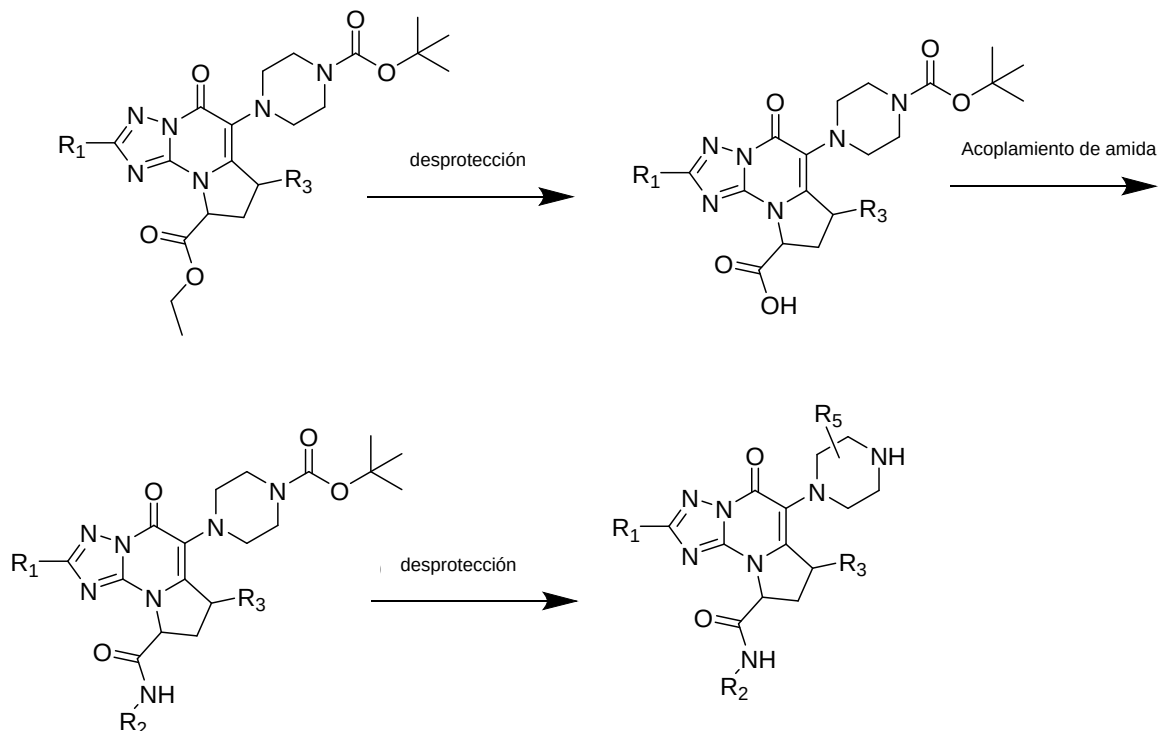
Rac-6-bromo-5-oxo-2-fenil-N-(4-(trifluorometil)fenil)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida (169 mg, 261 μmol) y piperazina (2,70 g, 31,3 mmol) se mezclaron en DMSO seco (3 mL) bajo atmósfera de N₂ y la RM fue agitada a 140°C durante 1,5 horas. Se agregó nuevamente piperazina (2,70 g, 31,3 mmol) y la RM

se continuó agitando a 140°C durante 30 minutos. La RM fue enfriada a RT. Se agregó EtOAc. La capa orgánica fue lavada dos veces con NaHCO₃ saturado acuoso y con solución salina. Apareció un precipitado blanco entre ambas fases, que fue filtrado. El sólido blanco fue secado bajo HV para obtener el compuesto del título (89,3 mg, 99% puro, rendimiento: 65%). El filtrado fue recuperado y ambas fases fueron separadas. La capa orgánica fue secada a través de un separador de fases y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por ISCO preparativa en fase inversa (Prep Atlantis T3 OBD 5 µm, 30x150 mm WATERS, eluyente agua + 0,1% TFA:ACN 76:24 a 46:54 en 20 min). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, basificadas con NaHCO₃ saturado acuoso, extraídas con DCM, secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (20,9 mg, 99% puro, rendimiento: 15%).

Total: 110 mg, 99% puro, rendimiento: 80%

LC-MS: Rt = 0,94 min; MS m/z [M+H]⁺ 524,3, MS m/z [M-H]⁻ 522,3; UPLC-MS 3

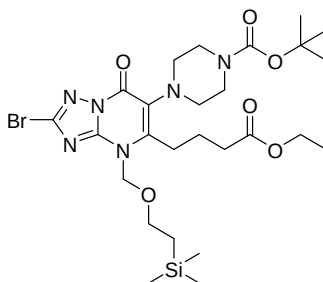
Esquema 6: generalidades de los intermedios de la vía 5



Intermedio S1: terc-butil (S)-4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-oxo-9-((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5,7,8,9-tetrahidropirroló [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a]

pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato e Intermedio S2: terc-butil (R)-4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-oxo-9-((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5,7,8,9-tetrahidropirrol [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato

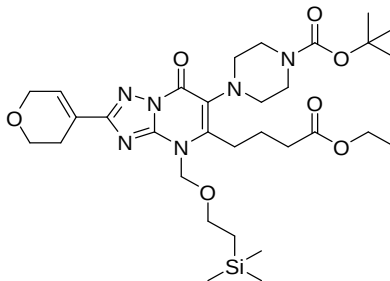
Paso 1: terc-butil 4-(2-bromo-5-(4-etoxi-4-oxobutil)-7-oxo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato



A una solución de 3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-amina (Intermedio AI) (1,35 g, 7,87 mmol) y dietil 2-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-3-oxoheptanodioato (Intermedio AF) (3,26 g, 7,87 mmol) en EtOH (8,41 mL) se agregó TFA (909 μ L, 11,8 mmol). La RM fue agitada a 90°C durante 28 horas. La RM fue enfriada a RT. Luego se agregaron Et₃N (2,74 mL, 19,7 mmol) y di-terc-butil dicarbonato (1,83 mL, 7,87 mmol) y la RM fue agitada a RT durante 1 hora. La RM fue concentrada bajo presión reducida y el residuo fue disuelto en EtOAc y lavado con agua. La capa acuosa fue extraída varias veces con EtOAc, secada sobre un separador de fases y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en DMF (16 mL) y la solución fue enfriada a 0°C. Se agregó NaH al 60% en aceite mineral (378 mg, 9,44 mmol) y la RM fue agitada durante 30 minutos, luego se agregó (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (1,68 mL, 9,44 mmol). La RM fue agitada a 0°C durante 2 horas. La RM fue inactivada con agua y extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 120 g, eluyente ciclohexano:EtOAc 100:0 a 20:80). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida y secadas bajo HV para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (1,27 g, 92% puro, rendimiento: 25%).

LC-MS: Rt = 1,51 min; MS m/z [M+H]⁺ 643,4/645,4; UPLC-MS 6

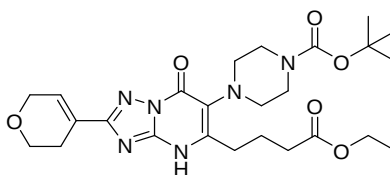
Paso 2: terc-butil 4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-(4-etoxi-4-oxobutil)-7-oxo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato



Terc-butil 4-(2-bromo-5-(4-etoxi-4-oxobutil)-7-oxo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (1,27 g, 1,97 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (622 mg, 2,96 mmol), K_3PO_4 acuoso (2,63 mL, 3,95 mmol) y XPhos Pd G3 (167 mg, 197 μ mol) en 1,4-dioxano (7 mL) se desgasificaron con argón y luego se agitó a 100°C durante 1 hora. La RM fue diluida con EtOAc y lavada con agua. La capa orgánica fue secada a través de un separador de fases y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 24 g, eluyente ciclohexano:EtOAc 100:0 a 50:50). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida y secadas bajo HV para obtener el compuesto del título como un sólido anaranjado (913 mg, 95% puro, rendimiento: 68%).

LC-MS: Rt = 1,45 min; MS m/z [M+H]⁺ 647,6; UPLC-MS 6

Paso 3: terc-butil 4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-(4-etoxi-4-oxobutil)-7-oxo-4,7-dihidro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato

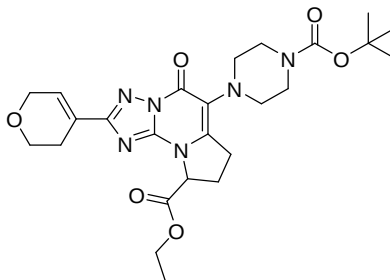


A una solución de terc-butil 4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-(4-etoxi-4-oxobutil)-7-oxo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (1,05 g, 1,54 mmol) en THF (6 mL) se agregó 1M de TBAF en THF (3,08 mL, 3,08 mmol). La RM fue agitada a 50°C durante 5 horas, luego a RT durante la noche. Se agregó nuevamente 1M de TBAF en THF (3,08 mL, 3,08 mmol) y la RM fue agitada a 50°C durante 6 horas. La RM fue enfriada a RT y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 40 g, eluyente ciclohexano:EtOAc 100:0 a 0:100). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida y secadas bajo

HV para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (315 mg, 90% puro, rendimiento: 36%).

LC-MS: Rt = 1,00 min; MS m/z [M+H]⁺ 517,5, MS m/z [M-H]⁻ 515,4; UPLC-MS 6

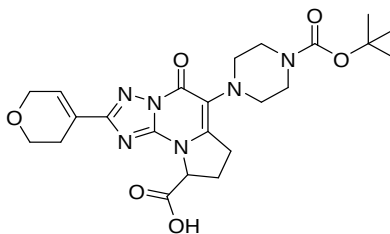
Paso 4: *rac*-etil 6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxilato



Una solución blanca de terc-butil 4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-(4-etoxi-4-oxobutil)-7-oxo-4,7-dihidro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (315 mg, 549 μmol) en THF (3 mL) se enfrió a -78°C. Luego se agregó una solución de LiHMDS 1M en THF (3,84 mL, 3,84 mmol) por goteo y la RM fue agitada a -78°C durante 2,5 horas. Luego se agregó clorotrimetilsilano (351 μL, 2,74 mmol) y la RM fue agitada a -78°C durante 30 minutos. Se agregó NBS (117 mg, 659 μmol) en THF (500 μL) a -78°C y luego la RM se agitó a -78°C durante 30 minutos. La RM fue inactivada con agua y extraída dos veces con EtOAc. La capa orgánica fue secada a través de un separador de fases y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 12 g, eluyente ciclohexano:EtOAc 100:0 a 0:100). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida y secadas bajo HV para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (190 mg, 75% puro, rendimiento: 51%).

LC-MS: Rt = 0,94 min; MS m/z [M+H-Boc]⁺ 415,4, m/z [M+H]⁺ 515,4,; UPLC-MS 6

Paso 5: ácido *rac*-6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxílico

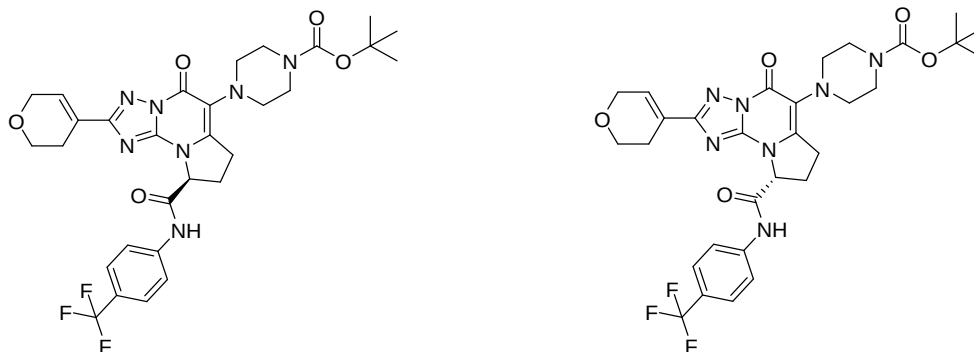


A una solución de *rac*-etil 6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-

carboxilato (190 mg, 277 μ mol) en THF (2 mL) y agua (1 mL) se agregó LiOH.H₂O (12,8 mg, 305 μ mol). La RM fue agitada a RT durante 4 horas. La solución fue diluida con agua y extraída con EtOAc. La capa acuosa fue acidificada con 1N HCl y extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (156 mg, 85% puro, rendimiento: 98%).

LC-MS: Rt = 0,67 min; MS m/z [M-H] – 487,4; UPLC-MS 6

Paso 6: terc-butil (S)-4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-oxo-9-((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato y terc-butil (R)-4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-oxo-9-((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato



A una solución de ácido *rac*-6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxílico (156 mg, 273 μ mol) en DCM (4 mL) se agregó HATU (155 mg, 409 μ mol). La RM fue agitada durante 15 minutos y luego se agregó 4-(trifluorometil)anilina (51,0 μ L, 409 μ mol), seguido por BEMP (197 μ L, 681 μ mol). La RM resultante se agitó a 40°C durante 16 horas. La RM fue diluida con DCM y lavada con agua. La capa acuosa fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 12 g, eluyente DCM:MeOH 100:0 a 95:5). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida y secadas bajo HV (89,0 mg, 94% puro, rendimiento: 52%).

El racemato (89,0 mg) fue purificado por HPLC quiral preparativa (instrumento: Waters Prep SFC100 MS, columna: Chiralpak IB-N 250 mm x 30 mm 5 μ m; eluyente: A: 50% 0,1% NH₃ en MeOH, B: 50% scCO₂; caudal: 80,0 mL/min; detección: UV DAD; volumen de

inyección: 4,0 mL; gradiente: isocrático A: 50%, B: 50%; temperatura del horno : 40°C; BPR: 12 MPa (120 bar)).

Pico 1: terc-butil (S)-4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-oxo-9-((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (Intermedio S1)

Sólido blanco, 36,0 mg, 97% puro, rendimiento: 40%

LC-MS: Rt = 1,26 min; MS m/z [M+H-Boc] + 530,3, m/z [M-H] - 628,6; UPLC-MS 6

HPLC Quiral (C-HPLC 13): Rt = 0,61 min, 99% ee

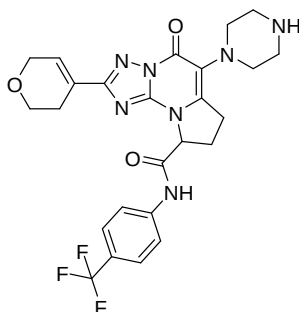
Pico 2: terc-butil (R)-4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-oxo-9-((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (Intermedio S2)

Sólido blanco, 33,0 mg, 100% puro, rendimiento: 37%

LC-MS: Rt = 1,26 min; MS m/z [M+H-Boc] + 530,3, m/z [M-H] - 628,6; UPLC-MS 6

HPLC Quiral (C-HPLC 13): Rt = 2,82 min, 99% ee

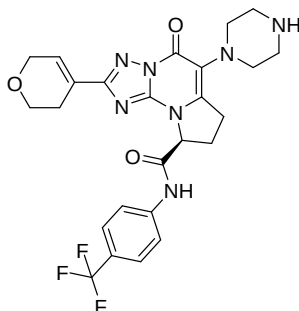
Intermedio T1: 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



Una solución de *rac*-terc-butil 4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-oxo-9-((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (Intermedio S – racemato) (16,0 mg, 25,0 μ mol) en 4M de HCl en 1,4-dioxano (95,0 μ L, 381 μ mol) se disolvió a RT durante 1 hora. La solución fue concentrada bajo presión reducida y secada bajo vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (16,0 mg, 95% puro, rendimiento: 100%).

LC-MS: Rt = 0,68 min; MS m/z [M+H] + 530,4, m/z [M-H] - 528,3; UPLC-MS 6

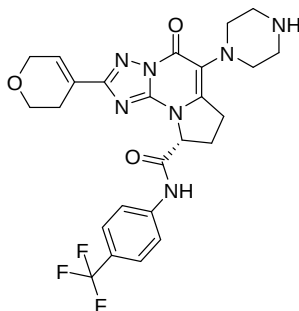
Intermedio T2: (S)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



Una solución de terc-butil (S)-4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-oxo-9-((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (Intermedio S1) (36,0 mg, 57,0 μmol) en 4M HCl en 1,4-dioxano (214 μL , 858 μmol) se disolvió a RT durante 4 horas. La solución fue concentrada bajo presión reducida y el sólido fue secado bajo vacío para obtener el compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo (34,0 mg, 95% puro, rendimiento: 100%).

LC-MS: Rt = 0,70 min; MS m/z [M+H]⁺ 530,3, m/z [M-H]⁻ 528,5; UPLC-MS 6

Intermedio T3: (R)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-oxo-6-(piperazin-1-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina-9-carboxamida



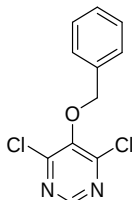
Una solución de terc-butil (R)-4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-oxo-9-((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5,7,8,9-tetrahidropirrolo [1,2-c][1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)piperazina-1-carboxilato (Intermedio S2) (33,0 mg, 52,0 μmol) en 4M HCl en 1,4-dioxano (197 μL , 786 μmol) se disolvió a RT durante 1 hora. La solución fue concentrada bajo presión reducida y el sólido fue secado bajo vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (29,0 mg, 100% puro, rendimiento: 98%).

LC-MS: Rt = 0,72 min; MS m/z [M+H]⁺ 530,3, m/z [M-H]⁻ 528,5; UPLC-MS 6

Preparación de intermedios tempranos

Intermedio U: ácido 5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carboxílico

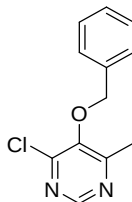
Paso 1: 5-(benciloxi)-4,6-dicloropirimidina



A una solución agitada de 4,6-dicloropirimidin-5-ol (29,5 g, 179 mmol) en DMF (100 mL) se agregó K_2CO_3 (32,1 g, 232 mmol) luego (bromometil)benceno (23,4 mL, 197 mmol) a RT y la RM fue agitada a RT durante 3 horas. La RM fue diluida con EtOAc y agua, extraída una vez con EtOAc y la capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 330 g, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 87:13). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (45,1 g, 100% puro, rendimiento: 99%).

LC-MS: Rt = 1,18 min; no se observó masa; UPLC-MS 1

Paso 2: 5-(benciloxi)-4-cloro-6-metilpirimidina

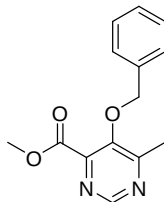


A una solución agitada de 5-(benciloxi)-4,6-dicloropirimidina (32,5 g, 127 mmol), K_3PO_4 (81,0 g, 382 mmol) y $PdCl_2(dppf).DCM$ (5,20 g, 6,36 mmol) en tolueno (350 mL) y agua (100 mL) se agregó ácido metil borónico (9,17 g, 153 mmol) en 1,4-dioxano (45 mL) a 105°C y la reacción se agitó a 105°C durante 18 horas. Se agregó ácido metil borónico (9,17 g, 153 mmol) nuevamente y la RM fue agitada a 105°C durante 8 horas. Se agregó ácido metil borónico (9,17 g, 153 mmol) nuevamente y la RM fue agitada a 105°C durante 4 horas. La RM fue diluida con EtOAc y agua, extraída dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 330 g, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 77:23). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión

reducida para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (21,4 g, 100% puro, rendimiento: 72%).

LC-MS: Rt = 1,03 min; MS m/z [M+H]⁺ 235,2/237,2; UPLC-MS 1

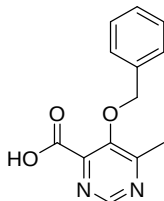
Paso 3: metil 5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carboxilato



Una solución de 5-(benciloxi)-4-cloro-6-metilpirimidina (25,9 g, 110 mmol), PdCl₂(dppf).DCM (4,51 g, 5,52 mmol) y Et₃N (30,8 mL, 221 mmol) en MeOH (25 mL) se agitó a 50°C bajo 1 MPa (10 bar) de CO durante 40 horas. La RM fue filtrada por celita y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue triturado con DCM y el sólido fue filtrado. El filtrado fue purificado por cromatografía en columna (eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 60:40). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (13,0 g, 100% puro, rendimiento: 46%).

LC-MS: Rt = 0,81 min; MS m/z [M+H]⁺ 259,1; UPLC-MS 1

Paso 4: ácido 5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carboxílico

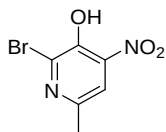


A una solución agitada de metil 5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carboxilato (22,9 g, 88,0 mmol) en THF (100 mL) y MeOH (100 mL) se agregó NaOH 2N en agua (100 mL, 200 mmol) a RT y la RM fue agitada a RT durante 5 minutos. Se eliminaron THF y MeOH bajo presión reducida, luego el residuo acuoso resultante fue acidificado a pH 3 con 2N HCl y la mezcla fue filtrada para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (21,6 g, 100% puro, rendimiento: 100%).

LC-MS: Rt = 0,43 min; MS m/z [M+H]⁺ 245,2, m/z [M-H]⁻ 243,1; UPLC-MS 1

Intermedio V: ácido 3-(benciloxi)-4-fluoro-6-metilpicolínico

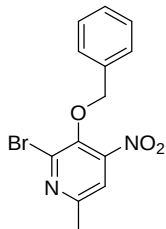
Paso 1: 2-bromo-6-metil-4-nitropiridin-3-ol



2-Bromo-6-metilpiridin-3-ol (15,0 g, 80,0 mmol) se mezcló con H_2SO_4 (44,8 mL, 798 mmol) a 0°C . Se agregó HNO_3 (66%) (6,03 mL, 88,0 mmol) por goteo por espacio de 12 minutos. La solución anaranjada se agitó a 0°C durante 1 hora, luego a RT durante 3 horas. Se agregó HNO_3 (66%) (1,10 mL, 16,0 mmol) y la reacción se disolvió a RT durante 3 horas. La RM fue vertida con agitación vigorosa en hielo. La mezcla fue extraída con EtOAc (3 x 600 mL). La capa orgánica fue lavada con agua (2 x 75 mL) y solución salina (2 x 75 mL), secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue adsorbido en Isolute y purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 40 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (8/2) 100:0 a 0:100). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (10,7 g, 88% puro, rendimiento: 51%).

LC-MS: Rt = 0,53 min; MS m/z [M-H] – 231,0/233,0; LC-MS 1

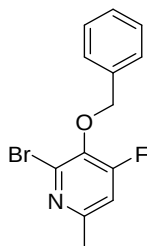
Paso 2: 3-(benciloxi)-2-bromo-6-metil-4-nitropiridina



2-Bromo-6-metil-4-nitropiridin-3-ol (10,4 g, 44,5 mmol) y K_2CO_3 (18,5 g, 134 mmol) se disolvieron en DMF (110 mL) a RT bajo argón. Se agregó (bromometil)benceno (11,7 g, 66,8 mmol) y la RM fue agitada a 45°C durante 17 horas. La RM fue enfriada a RT, filtrada y la torta fue lavada con ACN. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida, el residuo fue adsorbido en Isolute y purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 220 g, eluyente DCM). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite anaranjado (9,30 g, 97% puro, rendimiento: 63%).

LC-MS: Rt = 1,25 min; MS m/z [M+H] + 323,1/325,1; LC-MS 1

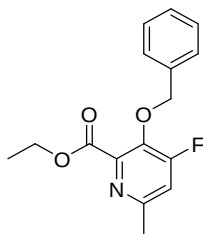
Paso 3: 3-(benciloxi)-2-bromo-4-fluoro-6-metilpiridina



Se disolvió 3-(benciloxi)-2-bromo-6-metil-4-nitropiridina (9,30 g, 28,8 mmol) en DMF (150 mL). El matraz fue sometido a vacío y purgado con argón varias veces. Se agregó 1 M de TBAF en THF (58,0 mL, 58,0 mmol) y la RM fue agitada a RT durante 45 minutos. Se agregó 1M de TBAF en THF (20,0 mL, 20,0 mmol) y la RM fue agitada a RT durante 1,75 horas. La RM fue inactivada con agua (250 mL) y extraída con EtOAc (3 x 400 mL). La capa orgánica fue lavada con agua (200 mL) y solución salina (2 x 150 mL), secada sobre Na₂SO₄ y filtrada. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 220 g, eluyente DCM). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 120 g, eluyente DCM). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido beige (4,93 g, 99% puro, rendimiento: 57%).

LC-MS: Rt = 1,23 min; MS m/z [M+H]⁺ 296,1/298,1; LC-MS 1

Paso 4: etil 3-(benciloxi)-4-fluoro-6-metilpicolinato

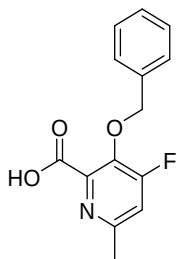


Una solución de 3-(benciloxi)-2-bromo-4-fluoro-6-metilpiridina (4,93 g, 16,7 mmol), PdCl₂(dppf).DCM (680 mg, 832 μmol) y Et₃N (7,03 mL, 49,9 mmol) en EtOH (520 mL) se agitó a 80°C bajo 1,8 MPa (18 bar) de CO durante 20 horas. Se agregó SiliaMetS®Thiol, la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora, fue filtrada y la torta fue lavada con DCM. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida, el producto crudo fue suspendido en DCM, filtrado, lavado con Et₂O y purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 120 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (1/1) 100:0 a 0:100). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida y purificadas adicionalmente por HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC ácida 1: 5 a 95% B en 20 min). Las fracciones

que contenían producto fueron combinadas, basificadas con NaHCO_3 saturado acuoso, extraídas dos veces con DCM, secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (2,05 g, 84% puro, rendimiento: 36%).

LC-MS: $R_t = 1,06$ min; MS m/z $[M+H]^+ 290,3$; LC-MS 1

Paso 5: ácido 3-(benciloxi)-4-fluoro-6-metilpicolínico

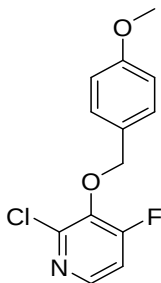


Se disolvió etil 3-(benciloxi)-4-fluoro-6-metilpicolinato (2,05 g, 5,95 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y se agregó NaOH 1M en agua (12,0 mL, 12,0 mmol). La RM fue agitada a 50°C durante 45 minutos. La RM fue concentrada bajo presión reducida y el residuo se mezcló con agua (30 mL), HCl acuoso 1M (25 mL) y DCM (30 mL). La capa acuosa fue lavada con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (1,91 g, 88% puro, cuantitativo).

LC-MS: $R_t = 0,56$ min; MS m/z $[M+H]^+ 262,2$, m/z $[M-H]^- 260,1$; UPLC-MS 1

Intermedio W: ácido 3-(benciloxi)-4-fluoropicolínico

Paso 1: 2-cloro-4-fluoro-3-((4-metoxibencil)oxi)piridina

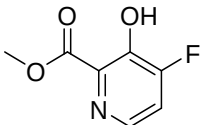


Se disolvieron 2-cloro-4-fluoropiridin-3-ol (3,00 g, 19,3 mmol) y K_2CO_3 (4,00 g, 29,0 mmol) en DMF (55 mL). La RM fue enjuagada con argón, se agregó 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (2,15 mL, 21,3 mmol) y la RM fue agitada a 60°C durante 4 horas. Se agregó EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (2 x 50 mL) y solución salina (50 mL), se secó con Na_2SO_4 , filtró y evaporó. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 80 g, eluyente heptano/EtOAc 100:0 a 75:25). Las fracciones que

contenían producto fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida y secadas bajo HV para obtener el compuesto del título (3,28 g, 93% puro, rendimiento: 59%).

LC-MS: Rt = 1,08 min; MS m/z [M+H]⁺ 268,0/270,0; UPLC-MS 1

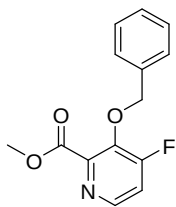
Paso 2: metil 4-fluoro-3-hidroxipicolinato



A una solución agitada y desgasificada de 2-cloro-4-fluoro-3-((4-metoxibencil)oxi)piridina (3,44 g, 12,8 mmol) en Et₃N (3,58 mL, 25,7 mmol) y MeOH (50 mL) se agregó PdCl₂(dppf), DCM (524 mg, 642 μmol) y la RM fue agitada a 50°C bajo 1 MPa (10 bares) de CO hasta la compleción. La RM fue filtrada por celita y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 40 g, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 0:100). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (1,52 g, 100% puro, rendimiento: 75%).

LC-MS: Rt = 0,37 min; MS m/z [M+H]⁺ 172,1; UPLC-MS 1

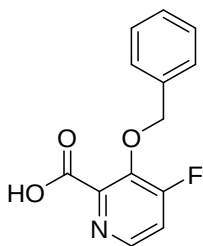
Paso 3: metil 3-(benciloxi)-4-fluoropicolinato



A una solución agitada de metil 4-fluoro-3-hidroxipicolinato (500 mg, 2,92 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron K₂CO₃ (606 mg, 4,38 mmol) y (bromometil)benceno (382 μL, 3,21 mmol) y los reactivos fueron agitados a RT durante 14 horas. La RM fue diluida con EtOAc y agua, extraída con EtOAc y la capa orgánica fue lavada con agua y solución salina, secada sobre Na₂SO₄ y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 24 g, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 50:50). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (750 mg, 100% puro, rendimiento: 98%).

LC-MS: Rt = 0,89 min; MS m/z [M+H]⁺ 262,0; UPLC-MS 1

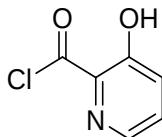
Paso 4: ácido 3-(benciloxi)-4-fluoropicolínico



A una solución agitada de metil 3-(benciloxi)-4-fluoropicolinato (750 mg, 2,87 mmol) en THF (5 mL) y MeOH (5 mL) se agregó NaOH 2N en agua (5,00 mL, 10,0 mmol) a RT y la RM fue agitada a RT durante 30 minutos. Se eliminaron THF y MeOH bajo presión reducida, luego el residuo acuoso resultante fue acidificado a pH 3 con 2N HCl y extraído tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (680 mg, 100% puro, rendimiento: 96%).

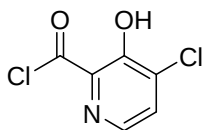
LC-MS: Rt = 0,58 min; MS m/z [M+H]⁺ 248,1, m/z [M-H]⁻ 246,1; UPLC-MS 1

Intermedio X: 3-hidroxipicolinoil cloruro



Se mezclaron ácido 3-hidroxipicolínico (12,0 g, 82,0 mmol) y dicloruro sulfuroso (121 mL, 1,64 mol) bajo argón a RT. El matraz estaba equipado con un condensador y un tubo de secado (CaCl₂) y la suspensión se disolvió a RT durante 5 días. Luego se filtró y la torta fue lavada varias veces con TBME. El sólido fue secado a 30°C bajo HV y almacenado bajo argón (13,9 g, 92% puro, rendimiento: 99%).

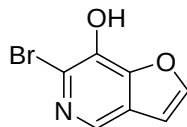
Intermedio Y: 4-cloro-3-hidroxipicolinoil cloruro



Una suspensión de ácido 4-cloro-3-hidroxipicolínico (100 mg, 576 μmol) en cloruro de tionilo (1,00 mL, 13,7 mmol) se disolvió a RT durante 6 días. La RM fue azeotrópicamente evaporada bajo vacío con tolueno. El sólido fue secado bajo HV durante la noche para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo.

Intermedio Z: ácido 7-(metoximetoxi)-2,3-dihidrofuro [3,2-c] piridina-6-carboxílico

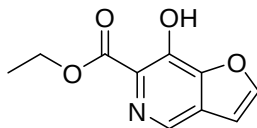
Paso 1: 6-bromofuro [3,2-c] piridin-7-ol



El matraz fue secado a la llama *in vacuo* y retrolenado con argón. El matraz enjuagado con argón seco fue cargado con 6-bromo-7-metoxifuro [3,2-c] piridina (5,00 g, 20,8 mmol) y DCM anhidro (69,4 mL). La RM fue enfriada a -78°C y luego se agregó 1M de BBr_3 en DCM (125 mL, 125 mmol) por goteo. Luego de la adición completa la suspensión amarilla resultante fue entibiada a RT y agitada durante 13,5 horas. La RM fue enfriada a -78°C y luego se agregó MeOH anhidro (17,0 mL, 417 mmol) por goteo. La reacción fue concentrada a sequedad. Se agregó MeOH (10 mL) seguido por Et_2O (150 mL). La suspensión marrón fue sonicada y filtrada. El sólido fue lavado con Et_2O (2 x 100 mL) y secado a 40°C bajo vacío durante la noche para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (4,58 g, 98% puro, rendimiento: 73%).

LC-MS: Rt = 0,36 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 214,0/216,0$, m/z $[\text{M}-\text{H}]^- 212,1/214,0$; UPLC-MS 1

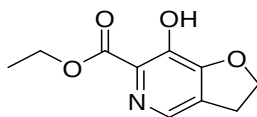
Paso 2: etil 7-hidroxifuro [3,2-c] piridina-6-carboxilato



El reactor fue cargado con 6-bromofuro [3,2-c] piridin-7-ol (4,58 g, 15,3 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (624 mg, 764 μmol), Et_3N (8,60 mL, 61,1 mmol) y EtOH anhidro (50 mL). El autoclave fue sometido a tres ciclos de evacuación-retrolenado con argón. Luego se llenó con 1 MPa (10 bar) de CO a RT y luego se calentó a 80°C durante 24 horas. Se introdujo ISOLUTE® Si-TMT (15,6 g, 7,64 mmol) y la suspensión se agitó a 40°C durante 1 hora. La mezcla fue filtrada sobre una almohadilla de Celite. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue adsorbido en Isolute y purificado por cromatografía en fase normal (Buchi® FlashPure ID HP silica cartridge 120 g, eluyente heptano:DCM/MeOH (8:2) 100:0 a 20:80). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (2,06 g, 98% puro, rendimiento: 64%).

LC-MS: Rt = 0,54 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 208,2$; UPLC-MS 1

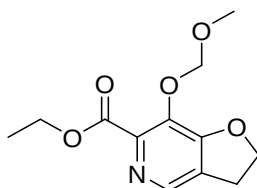
Paso 3: etil 7-hidroxi-2,3-dihidrofuro [3,2-c] piridina-6-carboxilato



El reactor fue cargado con Pd-C 10 % en peso (518 mg, 487 μ mol) y una solución de etil 7-hidroxifuro [3,2-c] piridina-6-carboxilato (2,06 g, 9,74 mmol) en EtOH anhidro (32,5 mL). El autoclave fue sometido a tres ciclos de evacuación-retrolenado con nitrógeno. Luego se llenó con 0,5 MPa (5 bar) de hidrógeno (20,0 mg, 9,74 mmol) a RT y se agitó durante 5 días. La RM fue filtrada sobre una almohadilla de Celite. La torta fue lavada con EtOH (25 mL). El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue adsorbido en Isolute y purificado por cromatografía en fase normal (Buchi® FlashPure ID HP silica cartridge 80 g, eluyente DCM:DCM/MeOH (8:2) 100:0 a 70:30). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (1,37 g, 98% puro, rendimiento: 66%).

LC-MS: Rt = 0,38 min; MS m/z [M+H]⁺ 210,2; UPLC-MS 1

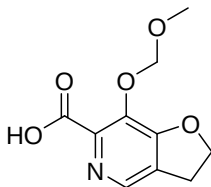
Paso 4: etil 7-(metoximetoxi)-2,3-dihidrofuro [3,2-c] piridina-6-carboxilato



A una solución incolora de etil 7-hidroxi-2,3-dihidrofuro [3,2-c] piridina-6-carboxilato (1,12 g, 5,23 mmol) y DMAP (130 mg, 1,05 mmol) en DCM anhidro (52,3 mL), previamente purgada/sometida a vacío con argón se agregó DIPEA (1,38 mL, 7,84 mmol). La mezcla incolora fue enfriada a 0°C luego se agregó MOMCl (662 μ L, 7,84 mmol) por goteo (la solución incolora progresivamente se transformó en una solución anaranjada oscura). La RM anaranjada oscura se agitó a 0°C durante 1,5 horas, el baño de hielo fue retirado y la RM resultante se disolvió a RT durante 3,25 horas. La RM fue inactivada con NaHCO₃ acuoso (100 mL). La capa acuosa fue extraída dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un separador de fases, concentradas y secadas bajo alto vacío. El residuo fue adsorbido en Isolute y purificado por cromatografía en fase normal (Columna RediSep: Sílice 40 g, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 10:90). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (1,19 g, 73% puro, rendimiento: 66%).

LC-MS: Rt = 0,48 min; MS m/z [M+H]⁺ 254,2; UPLC-MS 1

Paso 5: ácido 7-(metoximetoxi)-2,3-dihidrofuro [3,2-c] piridina-6-carboxílico

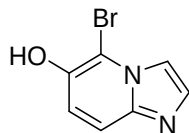


A una solución incolora de etil 7-(metoximetoxi)-2,3-dihidrofuro [3,2-c] piridina-6-carboxilato (1,19 g, 3,42 mmol) en ACN (46 mL) se agregó 1M de NaOH en agua (4,60 mL, 4,60 mmol). La RM incolora resultante se disolvió a RT durante 73 horas. La suspensión blanca fue filtrada. La torta fue lavada con un poco de agua y secada bajo vacío. El filtrado fue congelado y liofilizado. EL sólido blanco resultante fue disuelto en agua y extraído dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas por un separador de fases, concentradas y secadas bajo vacío para obtener el compuesto del título como una sal de sodio (871 mg, 95% puro, rendimiento: 97%).

LC-MS: Rt = 0,25 min; MS m/z [M+H]⁺ 226,3; UPLC-MS 10

Intermedio AA: ácido 6-(benciloxi)imidazo [1,2-a] piridina-5-carboxílico

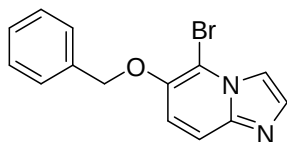
Paso 1: 5-bromoimidazo [1,2-a] piridin-6-ol



El matraz fue secado a la llama *in vacuo* y retrolenado con argón. El matraz enjuagado con argón seco fue cargado con 5-bromo-6-metoxiimidazo [1,2-a] piridina (1,00 g, 4,18 mmol) y DCM anhidro (14 mL). La mezcla resultante fue enfriada a -78°C y luego 1M de BBr₃ en DCM (20,9 mL, 20,9 mmol) se agregó por goteo. Luego de la adición completa la suspensión marrón profundo resultante fue entibiada a RT. La RM fue agitada a RT durante 18 horas. La RM fue enfriada a -78°C y luego se agregó lentamente MeOH anhidro (3,42 mL, 84,0 mmol). La RM fue concentrada a sequedad. Se agregó MeOH (5 mL) seguido por Et₂O (100 mL). La suspensión marrón fue sonicada y el sólido fue filtrado. El sólido fue lavado con Et₂O (2 x 50 mL) y secado bajo vacío para obtener el compuesto del título como un polvo rosado (1,19 g, 98% puro, rendimiento: 95%).

LC-MS: Rt = 0,23 min; MS m/z [M+H]⁺ 213,2/215,2, MS m/z [M-H]⁻ 210,9/212,9; UPLC-MS 7

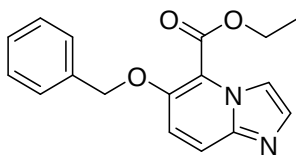
Paso 2: 6-(benciloxi)-5-bromoimidazo [1,2-a] piridina



El matraz fue secado a la llama *in vacuo* y retrolenado con argón. El matraz enjuagado con argón seco fue cargado con 5-bromoimidazo [1,2-a] piridin-6-ol (1,19 g, 3,97 mmol) y carbonato de potasio (1,66 g, 11,9 mmol). Los contenidos se suspendieron en DMF anhidro (9,92 mL) y la mezcla resultante fue tratada con (bromometil)benceno (626 μ L, 5,16 mmol). La RM fue agitada a RT durante 21 horas. La reacción fue particionada entre agua (35 mL) y EtOAc (30 mL). La capa orgánica fue recolectada y la capa acuosa fue retro-extraída con EtOAc (3 x 25 mL). Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con solución salina (50 mL) y secadas a través de un separador de fases. El disolvente fue reducido a sequedad para proporcionar un aceite amarronado (668 m g). El producto crudo fue purificado por cromatografía en fase normal (Buchi® FlashPure ID HP silica cartridge 24 g, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 15:85). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas para obtener el compuesto del título como un polvo beige (94,6 mg, 98% puro, rendimiento: 8%).

LC-MS: Rt = 0,80 min; MS m/z [M+H]⁺ 303,1/305,1; UPLC-MS 1

Paso 3: etil 6-(benciloxi)imidazo [1,2-a] piridina-5-carboxilato

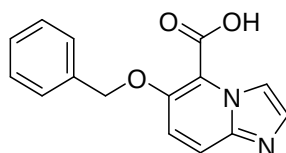


El reactor fue cargado con 6-(benciloxi)-5-bromoimidazo [1,2-a] piridina (94,0 mg, 304 μ mol), aducto PdCl₂(dppf).DCM (12,4 mg, 15,0 μ mol), Et₃N (128 μ L, 912 μ mol) y EtOH anhidro (10 mL). El autoclave fue sometido a tres ciclos de evacuación-retrolenado con argón. Luego se llenó con 2 MPa (20 bares) de CO a RT y luego se calentó a 80°C durante 20 horas. Se introdujeron aducto PdCl₂(dppf).DCM (12,4 mg, 15,0 μ mol) y Et₃N (128 μ L, 912 μ mol) y la RM fue calentada a 90°C durante 20 horas. Se introdujo ISOLUTE® Si-TMT (62,0 mg, 30,0 μ mol) a la mezcla y se dejó agitando a RT. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de Celite. Los volátiles fueron eliminados bajo presión para obtener un sólido marrón amarillento (175 m g). Un vial enjuagado con argón seco fue cargado con el sólido marrón amarillento (175 m g) del paso previo y K₂CO₃ (42,4 mg, 304 μ mol). Los contenidos fueron suspendidos con DMF anhidro (2 mL) y (bromometil)benceno (26,0 μ L, 213 μ mol). El vial fue sellado y la mezcla resultante se dejó reaccionar a RT durante 16 horas. Se

introdujo (bromometil)benceno (13,0 μL , 106 μmol) y la RM fue agitada a RT durante 22,5 horas. La reacción fue particionada entre agua (10 mL) y EtOAc (5 mL). La capa orgánica fue recolectada y la capa acuosa fue retro-extraída con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con solución salina (20 mL) y secadas a través de un separador de fases. El disolvente fue reducido a sequedad para obtener un aceite amarronado (107 mg). El producto crudo fue adsorbido en Isolute y purificado por cromatografía en fase normal (Buchi® FlashPure ID HP silica cartridge 12 g, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 0:100). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas para obtener el compuesto del título como un sólido beige (37,3 mg, 98% puro, rendimiento: 41%).

LC-MS: Rt = 0,79 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 297,4; UPLC-MS 1

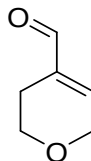
Paso 4: ácido 6-(benciloxi)imidazo [1,2-a] piridina-5-carboxílico



Se disolvió etil 6-(benciloxi)imidazo [1,2-a] piridina-5-carboxilato (36,0 mg, 119 μmol) en ACN (1,19 mL) y la mezcla fue tratada con 1M de NaOH en agua (119 μL , 119 μmol). La mezcla resultante se disolvió a RT durante 23,5 horas. Se agregó 1M de NaOH en agua (11,9 mL, 119 μmol) y la RM fue agitada a RT durante 21,5 horas. La RM fue congelada en una mezcla de hielo seco/acetona y liofilizada para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (33,7 mg, 98% puro, rendimiento: 95%).

LC-MS: Rt = 0,56 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 269,3, MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 267,1; UPLC-MS 10

Intermedio AB: 3,6-dihidro-2H-piran-4-carbaldehído



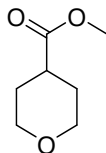
De acuerdo con la referencia Org. Lett. 2014, 16, 4142-4145.

A una mezcla de tetrahidro-4H-piran-4-ona (30,0 g, 300 mmol) y agua (300 mL), se agregó NaCN (15,4 g, 315 mmol) a 5°C seguido por NaHSO_4 hasta alcanzar un pH = 4-5. La reacción se agitó a 10°C durante 1 hora, luego se agregó NaCl (17,5 g, 300 mmol) a 25°C seguido por 2-MeTHF. Las capas orgánicas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída dos veces con 2-MeTHF. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con

solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 , concentradas bajo presión reducida y se cambió el disolvente por tolueno (300 mL) para obtener 4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo. Se agregó piridina (48,5 mL, 599 mmol) a 65°C, seguido por la adición lenta de POCl_3 (27,9 mL, 300 mmol). La RM fue agitada a 65°C durante 1 hora, luego fue enfriada a RT y se agregó agua. Las capas fueron separadas, y la capa acuosa fue extraída dos veces con tolueno. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida para obtener 3,6-dihidro-2H-piran-4-carbonitrilo. El residuo se mezcló con tolueno (300 mL) y se agregó DIBAL-H (46,9 g, 330 mmol) a -10°C. La reacción se agitó a -10°C durante 1 hora, luego se agregaron 4M de HCl. Las dos capas fueron separadas, y la capa acuosa fue extraída dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina y secadas sobre Na_2SO_4 . Luego la solución orgánica fue concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como una solución en tolueno (no estable al concentrarse) (~14% en peso, no estable al concentrarse). Rendimiento general: 63%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,46 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 2,16 (m, 2H).

Intermedio AB: 3,6-dihidro-2H-piran-4-carbaldehído

Paso 1: metil tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato

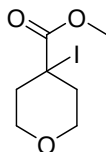


De acuerdo con la referencia WO2013/66729, 2013, A1

A una solución de ácido oxano-4-carboxílico (50,0 mg, 380 μmol) en MeOH (10 mL) se agregó cloruro de tionilo (46,0 mg, 390 μmol) por goteo con agitación a RT. La solución resultante se disolvió a RT durante 3 horas. La RM fue concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título, que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional (aceite marrón).

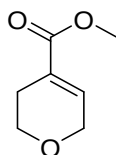
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,81 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,56 (m, 2H).

Paso 2: metil 4-yodotetrahydro-2H-piran-4-carboxilato



A una solución de DIPEA (528 mL, 3,03 mol) en THF (3,5 L) se agregó por goteo 2M de n-BuLi en hexano (1,52 L, 3,03 mmol) a $-10^{\circ}\text{C} \sim -5^{\circ}\text{C}$. La RM fue agitada a $-10^{\circ}\text{C} \sim -5^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. Se agregó metil tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato (370 g, 2,43 mol) en THF (700 mL) por goteo a la RM a -70°C . La RM fue agitada durante a -70°C durante 1 hora. Se agregó yodo (1,23 g, 4,85 mol) en THF (2,4 L) por goteo en la RM a -70°C . La RM fue agitada durante a -70°C durante 1 hora. La mezcla se agregó por goteo en 1N HCl (1,5 L) y TBME (1,5 L) y se agitó durante 30 minutos. El orgánico fue lavado con $\text{Na}_2\text{O}_3\text{S}_2$ acuoso al 30% (1,8 L) y solución salina (700 mL). La capa orgánica fue concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (500 g, 87% puro, rendimiento: 66%).

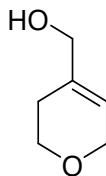
Paso 3: metil 3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato



A una solución de metil 4-yodotetrahidro-2H-piran-4-carboxilato (500 g, 1,61 mol) en TBME (10 L) se agregó por goteo DBU (486 mL, 3,22 mol) a RT. La RM fue agitada durante a RT 2 horas, luego fue filtrada y al filtrado se agregó HCl 9% (1,7 L). La mezcla fue agitada durante 30 minutos. El pH del orgánico se ajustó a 7 lavando con solución salina (2 x 1,5 L). La fase acuosa combinada fue extraída con TBME (1,5 L). Luego de la concentración, el residuo fue purificado por destilación a 55°C para obtener el compuesto del título (195 g, 82% puro, rendimiento: 70%).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,92 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,69 (m, 5H), 2,25 (m, 2H).

Paso 4: (3,6-dihidro-2H-piran-4-il)metanol

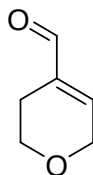


Se mezcló metil 3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato (50,0 g, 288 mmol) en THF (900 mL) bajo nitrógeno. La solución fue enfriada a -10°C , seguido por la adición de DIBAL-H 1M en hexano (721 mL, 721 mmol) por goteo. La RM fue agitada a 0°C durante 2 horas, luego fue inactivada mediante la adición de 3N de solución de sal de Rochelle (700 mL) y MeOH (117

mL). La solución bifásica fue agitada durante 16 horas, y la fase orgánica fue aislada. La fase acuosa fue extraída con DCM:MeOH 10:1 (5 x 200 mL) y las fases orgánicas combinadas fueron concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un líquido (36,0 g, 83% puro, rendimiento: 90%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5,61 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 1,97 (m, 2H).

Paso 5: 3,6-dihidro-2H-piran-4-carbaldehído

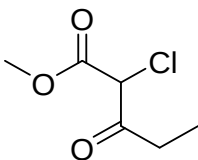


A una solución de DMP (122 g, 288 mol) en IPAc (600 mL) bajo nitrógeno se agregó por goteo (3,6-dihidro-2H-piran-4-il)metanol (36,0 g, 262 mmol) a 0°C. La RM fue agitada a RT durante 3 minutos. La suspensión fue filtrada y lavada con IPAc (36 mL). El pH del filtrado fue ajustado a 8 lavando con Na₂CO₃ al 10% (500 mL). La fase acuosa fue extraída con IPAc (2 x 150 mL). La fase orgánica combinada fue concentrada bajo presión reducida a un volumen de 1/2 para obtener el compuesto del título como una solución en IPAc (20,4 g, 96% puro, rendimiento: 67%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,46 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 2,16 (m, 2H).

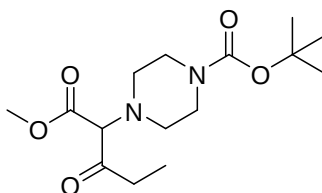
Intermedio AC: terc-butil 4-(1-metoxi-1,3-dioxopentan-2-il)piperazina-1-carboxilato

Paso 1: metil 2-cloro-3-oxopentanoato



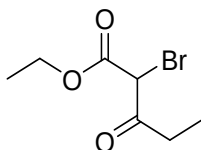
A una solución de metil 3-oxopentanoato (10,4 kg, 80,0 mol) en DCM (67 L) se agregó SO₂Cl₂ (14,0 kg, 104 mol) a RT durante 2,5 horas. La reacción se dejó entibiar a RT y se agitó durante 16 horas. La RM fue concentrada bajo presión reducida y el residuo se disolvió en DCM (20 L) y se lavó con agua (10 L), solución salina (10 L), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un líquido amarillo claro. (14,4 kg, 73% puro, rendimiento: 80%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl₃- d) δ 4,65 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,59 (m, 2H), 0,96 (t, 3H)

Paso 2: terc-butil 4-(1-metoxi-1,3-dioxopentan-2-il)piperazina-1-carboxilato

A una solución de metil 2-cloro-3-oxopentanoato (12,1 kg, 53,7 mol) en ACN seco (53 L) se agregó Et₃N (22,3 L, 161 mol) durante 1,5 horas, seguido por la adición por goteo de terc-butil piperazina-1-carboxilato (10,0 kg, 53,7 mol) en ACN (50 L) durante 2,5 horas. La reacción se agitó a 60°C durante 16 horas. La RM fue filtrada y lavada con EtOAc (10 L). El filtrado luego fue concentrado bajo presión reducida y el residuo fue disuelto en EtOAc (45 L) y lavado con agua (45 L), secado sobre Na₂SO₄ y filtrado. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía en columna (columna de sílice 150 mm x 800 mm x 70 mm, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 90:10) para obtener el compuesto del título. (16,1 kg, 93% puro, rendimiento: 89%).

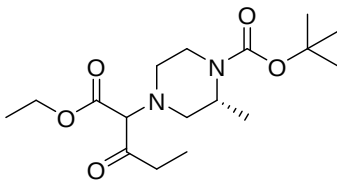
HPLC: Rt = 3,681/5,513 min; HPLC 1

Intermedio AD: etil 2-bromo-3-oxopentanoato

Se disolvió etil 3-oxopentanoato (10,0 g, 65,9 mmol) en DCM (100 mL), se agregó NBS (12,3 g, 69,2 mmol), seguido por TsOH.H₂O (2,53 g, 13,2 mmol). La RM fue agitada a RT durante 2,5 horas. La RM fue filtrada por Hyflo y lavada con DCM. El filtrado fue extraído con agua (3 x 50 mL). La capa orgánica fue lavada con DCM (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un separador de fases y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un líquido incoloro (15,9 g, 90% puro, rendimiento: 97%).

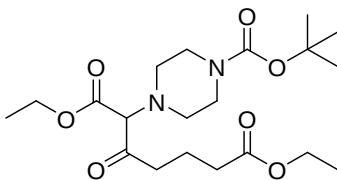
LC-MS: Rt = 0,90 min; MS m/z [M-H] – 221,1/223,1; UPLC-MS 5

Intermedio AE: terc-butil (2R)-4-(1-etoxi-1,3-dioxopentan-2-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato



Se mezclaron etil 2-bromo-3-oxopentanoato (Intermedio AD) (15,6 g, 62,9 mmol) y terc-butil (R)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (13,2 g, 66,1 mmol) en ACN (250 mL) y se agregó K_2CO_3 (17,4 g, 126 mmol). La reacción se disolvió a RT durante 4,5 horas. La suspensión fue filtrada y la torta fue lavada con ACN. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El aceite amarillo fue extraído con DCM (4 x 200 mL) y agua (2 x 150 mL). La capa orgánica fue secada a través de un separador de fases y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue adsorbido en Isolute y purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 330 g, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 75:25) Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (17,3 g, 99% puro, rendimiento: 79%). LC-MS: Rt = 1,20/1,42 min; MS m/z $[M+H]^+$ 343,3, m/z $[M-H]^-$ 341,1; UPLC-MS 5

Intermedio AF: dietil 2-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-3-oxoheptanodioato

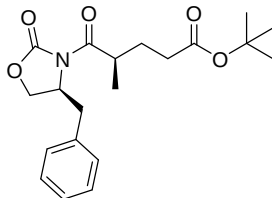


Se purgó 1M de litio bis(trimetilsilil)amida en THF (72,0 mL, 72,0 mmol) con argón a -78°C . Una solución de terc-butil 4-(2-etoxi-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato (10,0 g, 36,0 mmol) en THF (90 mL) se agregó por goteo por espacio de 15 minutos. La RM fue agitada a -40°C durante 1,5 horas. La RM fue enfriada a -78°C y se agregó etil 5-cloro-5-oxopentanoato (7,07 g, 39,6 mmol) por goteo en 20 minutos. La RM se dejó entibiar a RT y se disolvió a RT durante 5 horas, luego se inactivó con agua (150 mL). La RM fue extraída con EtOAc (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (2 x 75 mL) y secadas a través de un separador de fases. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida para obtener un aceite (16,6 g). El producto crudo fue adsorbido en Isolute y purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 120 g, eluyente heptano:EtOAc 95:5 a 85:15). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como a aceite ligeramente amarillo (8,29 g, 99% puro, rendimiento: 55%).

LC-MS: Rt = 1,07/1,23 min; MS m/z [M+H]⁺ 415,4, m/z [M-H]⁻ 413,3; UPLC-MS 8

Intermedio AG: 7-(terc-butil) 1-metil (R)-4-metil-3-oxoheptanodioato

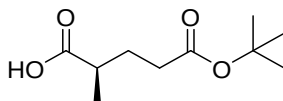
Paso 1: terc-butil (R)-5-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-4-metil-5-oxopentanoato



Ti(OiPr)₄ (8,82 mL, 29,8 mmol) y TiCl₄ en DCM (92,0 mL, 92,0 mmol) se agregaron a DCM seco (500 mL) a 0°C bajo nitrógeno. Luego de 10 minutos, se agregó DIPEA (21,0 mL, 120 mmol). La solución marrón resultante fue agitada durante 10 minutos y se agregó (S)-4-bencil-3-propioniloxazolidin-2-ona (26,7 g, 115 mmol) como un sólido. La RM fue agitada a 0°C durante 1,5 horas, luego se agregó terc-butil acrilato (24,9 mL, 172 mmol) por goteo. La RM fue agitada a RT durante 16 horas. La RM fue inactivada con NH₄Cl saturado acuoso y extraída con DCM. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 330 g, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 35:65). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida y secadas bajo HV para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (30,0 g, 100% puro, rendimiento: 73%).

LC-MS: Rt = 1,23 min; no se observó masa; UPLC-MS 1

Paso 2: ácido (R)-5-(terc-butoxi)-2-metil-5-oxopentanoico

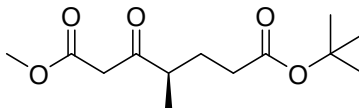


A una solución agitada de terc-butil (R)-5-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-4-metil-5-oxopentanoato (30,0 g, 83,0 mmol) en THF (300 mL) y agua (100 mL) se agregó a 0°C peróxido de hidrógeno al 30% en agua (35,6 mL, 581 mmol), seguido por una solución de LiOH.H₂O (6,97 g, 166 mmol) en agua (50 mL) y la RM fue agitada durante 1 hora. La RM fue inactivada a 0°C con solución de Na₂SO₃ al 10%. Se evaporó el THF. Al residuo acuoso resultante se agregó 2N NaOH (6 mL) y la mezcla acuosa fue extraída dos veces con DCM. La capa acuosa fue enfriada a 0°C y acidificada a pH 1-2 con 2N HCl, luego extraída dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y

concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro.

(16,3 g, 100% puro, rendimiento: 97%).

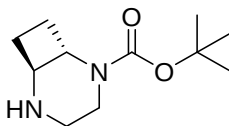
Paso 3: 7-(terc-butil) 1-metil (R)-4-metil-3-oxoheptanodioato



A una solución agitada de ácido (R)-5-(terc-butoxi)-2-metil-5-oxopentanoico (16,3 g, 80,0 mmol) en THF (150 mL) se agregó CDI (19,6 g, 121 mmol) a RT y la RM fue agitada a RT durante 16 horas. Una solución de metil potasio malonato (25,1 g, 161 mmol), cloruro de magnesio en polvo (15,3 g, 161 mmol), DMAP (983 mg, 8,04 mmol) y Et₃N (44,9 mL, 322 mmol) en THF (150 mL) se disolvió a RT durante 2 horas, luego se agregó la primera solución y la RM fue agitada a 80°C durante 22 horas. La RM fue diluida con EtOAc y agua, extraída dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (Columna RediSep: Sílice 220 g, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 60:40). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, concentradas bajo presión reducida y secadas bajo HV para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (16,0 g, 100% puro, rendimiento: 77%).

LC-MS: Rt = 0,93 min; no se observó masa; UPLC-MS 1

Intermedio AH: terc-butil (1S,6S)-2,5-diazabicyclo [4.2.0] octano-2-carboxilato



Terc-butil 2,5-diazabicyclo [4.2.0] octano-2-carboxilato (2,20 g, 10,0 mmol) fue purificado por SFC quiral preparativa (instrumento: SEPIATEC PREP SFC 100; columna: Chiralpak IG 250 mm x 30 mm 5 µm; eluyente: A: 13% MeOH + 0,05% NH₃, B: 87% scCO₂; caudal: 80,0 mL/min; detección: UV; volumen de inyección: 1,2 mL; gradiente: isocrático A: 13%, B: 87%; temperatura del horno: 40°C; BPR: 13 MPa (130 bar)).

Pico 1: terc-butil (1S,6S)-2,5-diazabicyclo [4.2.0] octano-2-carboxilato (Intermedio AH)

Cristales incoloros (927 mg, 99% puro, rendimiento: 42%)

HPLC Quiral (C-HPLC 14): Rt = 1,82 min, 99,5% ee

Pico 2: terc-butil (1R,6R)-2,5-diazabicyclo [4.2.0] octano-2-carboxilato

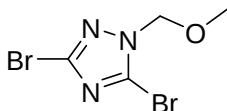
Cristales incoloros (913 mg, 99% puro, rendimiento: 42%)

HPLC Quiral (C-HPLC 14): Rt = 3,31 min, 99,5% ee

La estereoquímica del intermedio AH se determinó por rayos X de cristal único.

Intermedio AI: 3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-amina

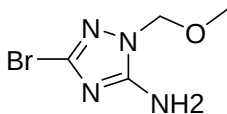
Paso 1: 3,5-dibromo-1-(metoximetil)-1H-1,2,4-triazol



A una solución de NaH (846 g, 21,2 mol, 60%) en DMF (12 L) se agregó 3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol (4,00 kg, 17,6 mol) a 10°C. La solución resultante se agitó a 10°C durante 1 hora. Esto fue seguido por la adición de cloro(metoxi)metano (1,70 kg, 21,2 mol) por goteo a 20°C. La mezcla fue agitada a RT durante la noche. La reacción fue inactivada con H₂O (20 L). La solución resultante fue extraída con TBME (2 x 7 L). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con 10% NaCl (2 x 7 L), secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas bajo presión reducida a 40°C. El residuo fue triturado con heptano (3 L) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. (4,20 kg, 94% puro, rendimiento: 83%).

HPLC: Rt = 3,042 min; HPLC 1

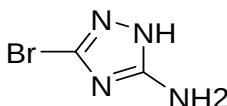
Paso 2: 3-bromo-1-(metoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina



Se disolvió 3,5-dibromo-1-(metoximetil)-1H-1,2,4-triazol (800 g, 2,78 mol) en NH₃·H₂O al 25% (2,89 L, 16,3 mol) y MeOH (80 mL) a RT. La mezcla fue agitada a 120°C durante 18 horas. La mezcla fue enfriada a 5~10°C, los sólidos fueron recolectados por filtración y lavados con agua (200 mL). La torta fue secada bajo vacío a 60°C para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (440 g, 91% puro, rendimiento: 70%).

HPLC: Rt = 1,701 min; HPLC 1

Paso 3: 3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-amina



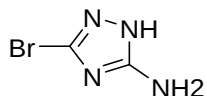
A una solución de 3-bromo-1-(metoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (329 g, 1,45 mol) en MeOH (1,5 L) se agregó HBr (4,39 kg, 21,7 mol) a RT. La mezcla fue agitada a 100°C durante 18 horas. La mezcla se ajustó a pH = 7,0~7,5 con NaOH al 10% a 20~30°C y

extraída con EtOAc (10 x 3 L). La fase orgánica combinada fue secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida a 50°C para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. (177 g, 95% puro, rendimiento: 71,5%).

HPLC: $R_t = 0,702$ min; HPLC 1

HPLC: $R_t = 1,902$ min; HPLC 2

Intermedio AI: 3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-amina

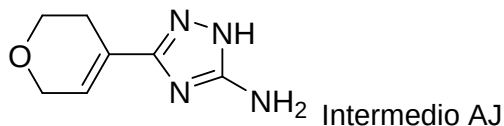


A una solución de 1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (300 g, 3,03 mol) en HBr/ H_2O (2,4 L) se agregó por goteo NaNO_2 (313 g, 4,54 mol) en agua (782 mL) a 0°C durante 1,5 horas. La reacción se dejó entibiar a RT y se agitó durante 1 hora. La reacción se agitó a 100°C y durante 16 horas. La RM fue enfriada a RT, filtrada y el pH de la mezcla (66 lotes combinados) se ajustó a 4 mediante la adición de NaOH al 10%. La mezcla fue extraída con EtOAc (2 x 55 L), secada sobre Na_2SO_4 y filtrada. La fase orgánica fue concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (3,40 kg, 49% puro, rendimiento: 5%). El pH de la fase acuosa fue ajustado a 7–7,5 mediante NaOH al 10%. Luego fue extraída con EtOAc (10 x 35 L), secada sobre Na_2SO_4 y filtrada. La fase orgánica fue concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (6,00 kg, 77% puro, rendimiento: 14%). Total rendimiento: 19%.

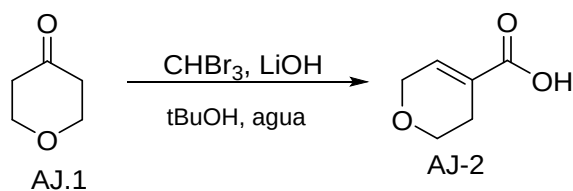
HPLC: $R_t = 1,933$ min; HPLC 2

Intermedio AJ:

A continuación se proporciona una vía sintética para proporcionar el intermedio AJ:

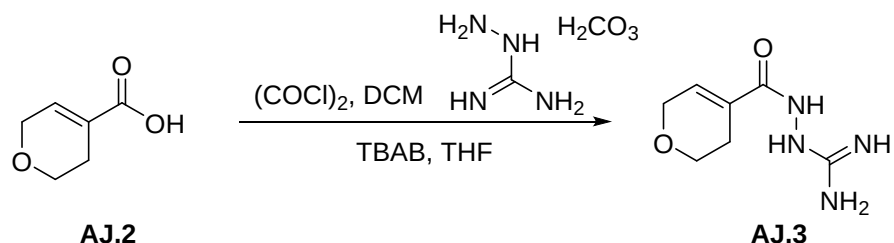


AJ.1 a AJ-2



Se cargó agua y se agitó a 25°C, luego se agregó LiOH·H₂O y la mezcla fue enfriada 25°C. t-BuOH y posteriormente se agregó bencil trietilamonio cloruro, luego la mezcla fue calentada a 45 °C. AJ-1 y CHBr₃ se agitaron junto a 25°C durante 10 minutos, luego esta mezcla fue agregada por goteo a la primera mezcla acuosa a una temperatura ≤ 55 °C. La mezcla resultante fue enfriada a 45 °C y agitada a 45 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción fue filtrada, y el líquido madre concentrado. El residuo fue enfriado a 0 °C y se agregó HCl concentrado por goteo. La mezcla resultante fue extraída usando acetato de etilo (EA), luego se agregó Na₂SO₄ y se agitó durante 30 min. El sólido fue filtrado y el líquido madre concentrado bajo presión reducida. Se obtuvo un sólido marrón, y se agregó EA al sólido. La mezcla fue calentada a 65°C– 58 °C y se agitó durante 2 horas como mínimo, luego se agregó por goteo heptano y la mezcla fue enfriada lentamente bajo agitación. Luego el producto fue filtrado y secado bajo vacío, 41,57% rendimiento.

AJ-2 a AJ-3



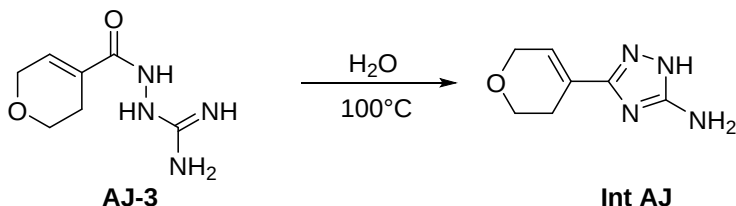
TBAB significa bromuro de tetrabutil amonio

Un matraz fue cargado con el intermedio AJ.2, DMF y DCM. Se agregó cloruro de oxalilo por goteo luego la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla fue concentrada bajo vacío y el cloruro ácido fue usado sin purificación adicional.

Hidrazinacarboximidamida carbonato y tetrabutil amonio bromuro se cargaron a un matraz. Luego se agregó 1,4-dioxano y la mezcla fue agitada bajo N₂ a 0 °C. Una solución del cloruro de acilo recién preparado conforme lo descrito precedentemente en 1,4-dioxano

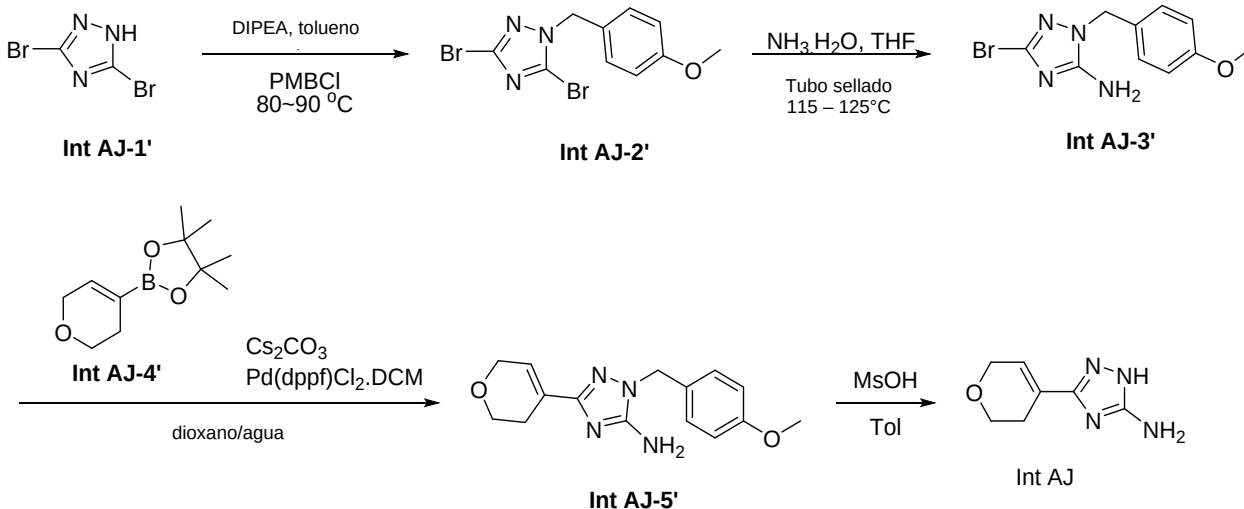
se agregó por goteo durante 30 min. La mezcla de reacción fue entibiada a temperatura ambiente y agitada durante la noche. La mezcla fue filtrada, la torta húmeda fue lavada con THF. El producto fue obtenido como un sólido blanco, 88,2% rendimiento.

AJ-3 a Int AJ:



El Intermedio AJ-3 y agua se cargaron a un matraz. La suspensión fue calentada a 100 °C, luego la solución transparente se agitó a 100 °C durante 18 horas. Se agregó NaCl a la mezcla que luego fue filtrada lentamente a 20 °C. Luego de la filtración y secado, se obtuvo un sólido blanco del Int AJ. 75,38% rendimiento.

A continuación se proporciona una síntesis alternativa del intermedio AJ:



Paso AJ-1' a AJ-2'

En un matraz de tolueno se cargó el compuesto AJ-1', DIPEA y PMBCl (para-metoxibencil cloruro). La mezcla fue calentada a 80-90 °C durante 2,5 horas, luego fue enfriada a 10-20 °C. Se cargó acetato de etilo seguido por agua. La capa orgánica fue separada y lavada con una solución acuosa al 7% de Na₂SO₄, luego la capa orgánica fue concentrada, luego

tratada con MeOH. La mezcla fue calentada a 40 °C durante 30 minutos. Se agregó agua, luego la mezcla fue enfriada a 10–20 °C. La suspensión resultante fue filtrada para obtener el compuesto AJ–2' como un sólido (87% rendimiento).

Paso AJ–2' a AJ–3'

Un tubo sellado fue cargado con THF, $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y compuesto AJ–2'. El tubo fue firmemente sellado y calentado a 120°C durante 20 horas. La mezcla luego fue enfriada, concentrada bajo vacío, luego la suspensión resultante fue filtrada. El producto fue redissuelto en DCM, secado con Na_2SO_4 luego filtrado. La solución resultante fue concentrada y se obtuvo Int AJ–3' por recristalización en heptano como un sólido (83,4% rendimiento).

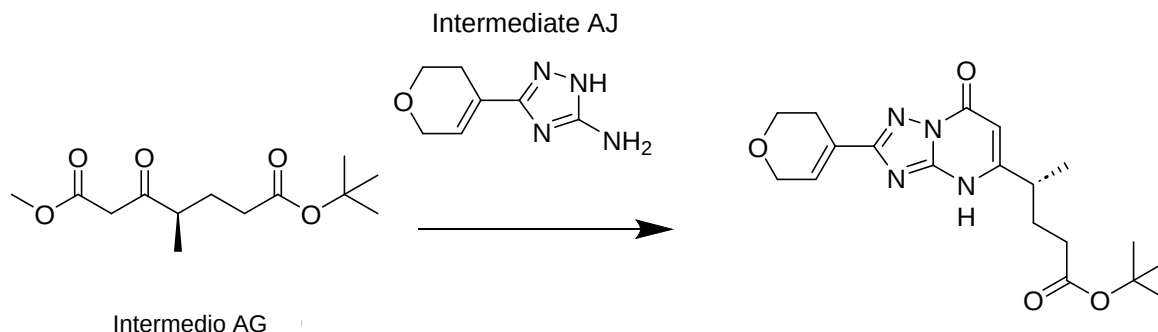
Paso AJ–3' a AJ–5'

Un matraz bajo atmósfera de nitrógeno fue cargado con dioxano, agua, compuesto AJ–3', compuesto AJ–4', Cs_2CO_3 y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$. La mezcla fue calentada a 80–90 °C durante 2 horas luego enfriada a temperatura ambiente. La suspensión fue agitada durante 1 hora más y luego filtrada. El compuesto AJ–5' se obtuvo por filtración como un sólido (64,4% rendimiento).

Paso AJ–5' a AJ–6'

Un matraz fue cargado con tolueno, compuesto AJ–5', y MeOH. La mezcla fue calentada a 65–75 °C durante 3 horas y luego enfriada. La capa superior fue retirada y la capa inferior fue tratada con agua y Na_2CO_3 a pH 8–9. La fase acuosa luego fue extraída con DCM y MeTHF. La capa orgánica combinada fue secada mediante Na_2SO_4 y luego filtrada. La solución fue concentrada para obtener el compuesto crudo AJ–6', luego fue purificada en heptano durante 30 minutos para obtener el compuesto AJ–6' como un sólido (75,6% rendimiento).

Vía alternativa para el Intermedio Q, producto paso 2:

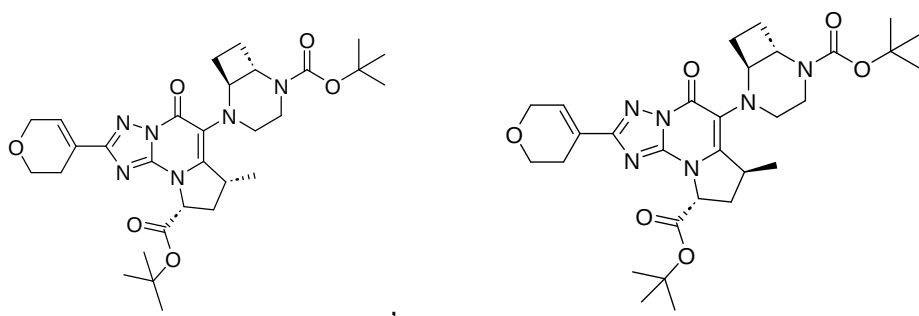


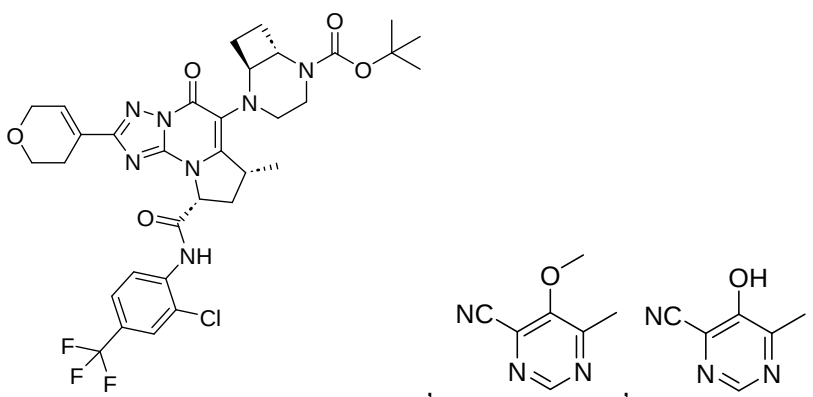
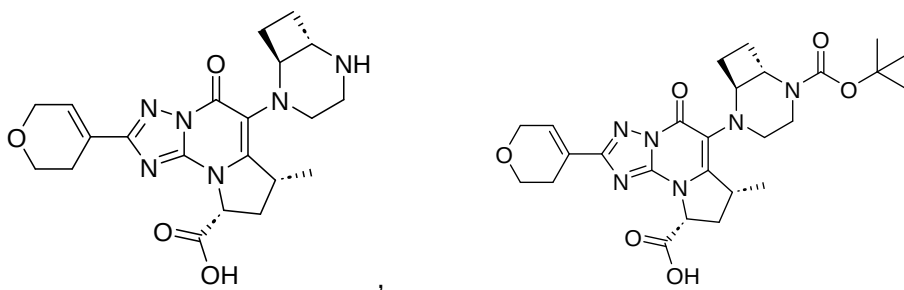
A un tubo sellado se agregaron Int AJ (1,0 eq.) e Int AG (1,6 eq.). Luego se agregaron t-butanol (2,7V), y TEOS (tetraetil ortosilicato, 2,0 eq.). A la mezcla bajo agitación se agregó lentamente ácido trifluoroacético (1,0 eq.). La suspensión formada se agitó a 85°C durante 18 h y se agregó Int AJ (1,6 eq.). La mezcla fue adicionalmente calentada a 85 °C durante otras 64 h, y fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada bajo vacío. El aceite obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna (MeOH/DCM = 0–5%). Se obtuvo un sólido amarillo claro.

Esta vía alternativa tiene las ventajas significativas de evitar compuestos intermedios inestables y reducir el número de pasos de los procesos. Sorprendentemente, la adopción de TEOS como reactivo ha permitido lograr un buen rendimiento junto con un buen exceso enantiomérico.

La separación de los enantiómeros puede tener lugar en varias etapas del proceso sintético. Los grupos protectores también pueden ser usados en las distintas etapas del proceso de acuerdo con procedimientos bien conocidos por el químico sintético.

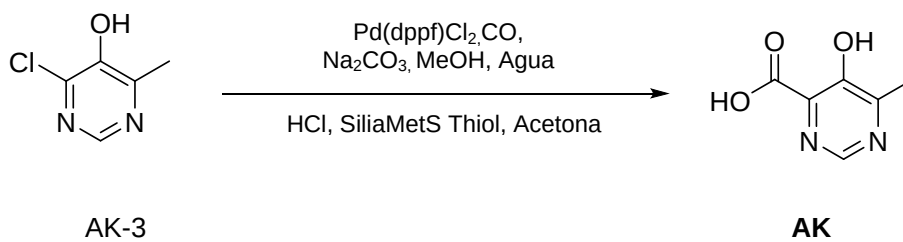
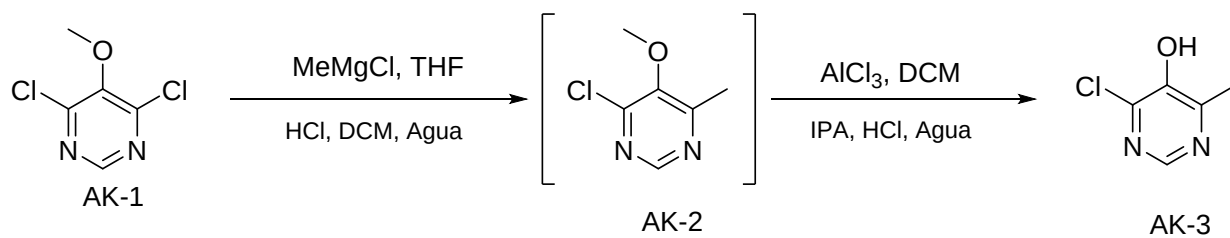
Los siguientes intermedios también pueden ser empleados en los procesos para elaborar los compuestos de la invención:





Intermedio AK:

El Intermedio AK, que es similar al intermedio U, puede elaborarse de acuerdo con el siguiente procedimiento:



Paso AK-1 a AK-2

Se disolvió 4,6-dicloro-5-metoxipirimidina (50,0 g, 279 mmol) en THF (400 mL) bajo nitrógeno y se enfrió a 5°C. Se agregó cloruro de metilmagnesio 3M (102 mL, 307 mmol) por goteo. La RM fue agitada a 5°C durante 1 hora, luego fue inactivada mediante la adición de HCl 1N (250 mL) y extraída dos veces con TBME (2 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (250 mL) y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue tratado con MeOH para obtener el AK-2 en solución.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,66 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,50 (s, 3H)

Paso AK-2 a AK-3

En un matraz cargado con solución de AK-2 (10,0 g por contenido de AK-2) en THF, se cambió el disolvente por DCM (100 mL) bajo presión reducida. La mezcla luego fue enfriada a 0 °C seguido por la carga de AlCl₃ (11,2 g, 1,5 eq.) y la mezcla fue agitada a 35 – 45 °C durante 17 horas. Luego de finalizada la reacción, la mezcla fue enfriada a 0 °C e inactivada con HCl (1N en agua). Luego se cargó MeOH (50 mL), y la mezcla fue extraída mediante DCM/MeOH (1/9, 130 mL) cuatro veces. La capa orgánica combinada fue secada sobre Na₂SO₄ y concentrada bajo presión reducida. Se aisló el producto AK-3 por cromatografía en columna como un sólido (8,4 g).

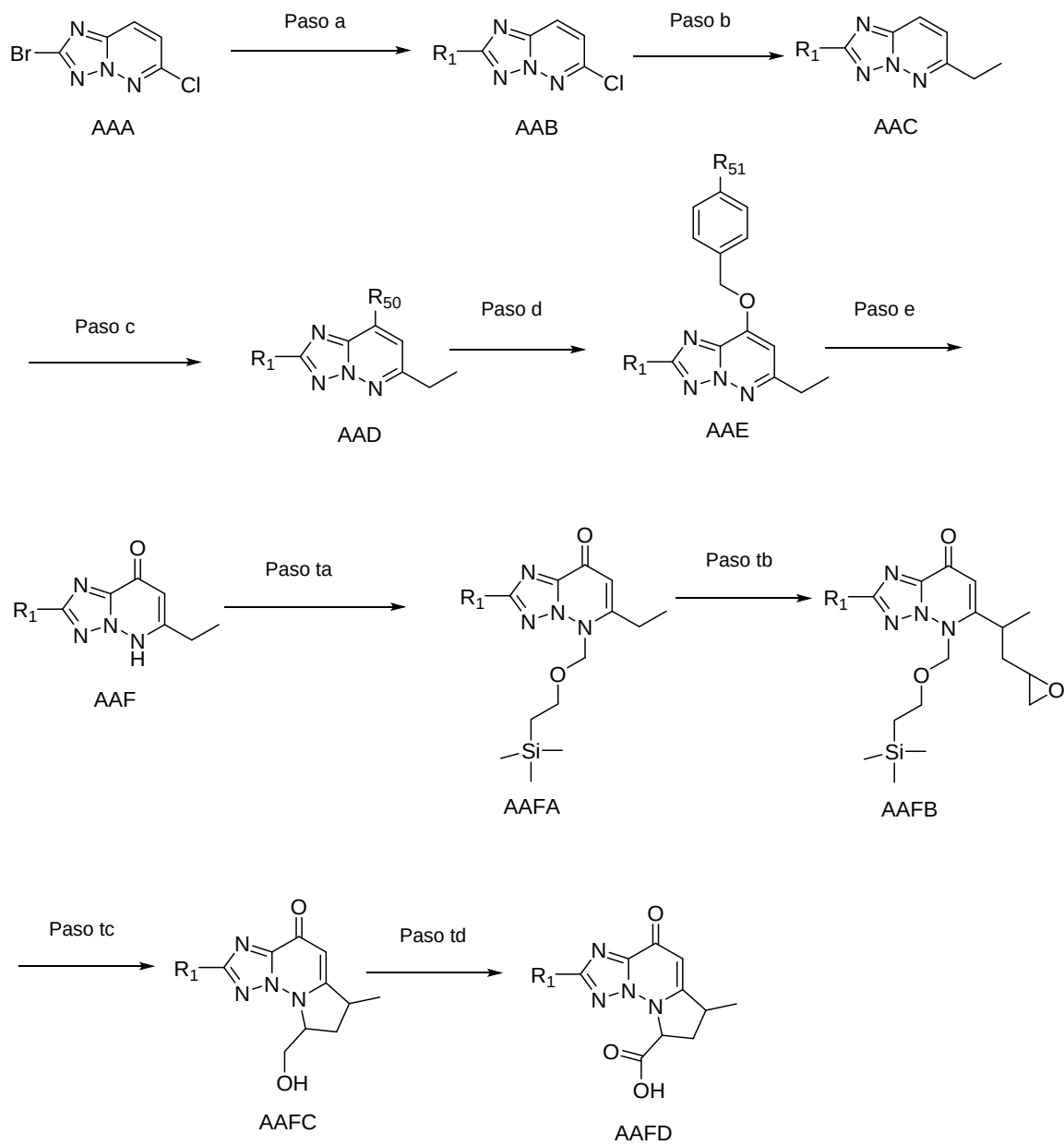
Paso AK-3 a AK

Se cargó AK-3 (20 g, 1,0 eq) en un vial, se agregó 0,5 mol% de Pd(dppf)Cl₂, Na₂CO₃ (1,1 eq.) y H₂O (4,0 eq.) y MeOH (10 V). La mezcla fue calentada a 100 °C bajo 1,2 MPa (12 bar) de atmósfera de CO durante 30 horas. La solución fue tratada con MeOH y depurador de Pd, luego fue filtrada. La solución transparente fue concentrada y tratada con agua, a lo que siguió la adición de HCl (2,0 eq.). La suspensión fue filtrada y se obtuvo AK como un sólido blanco (84% rendimiento).

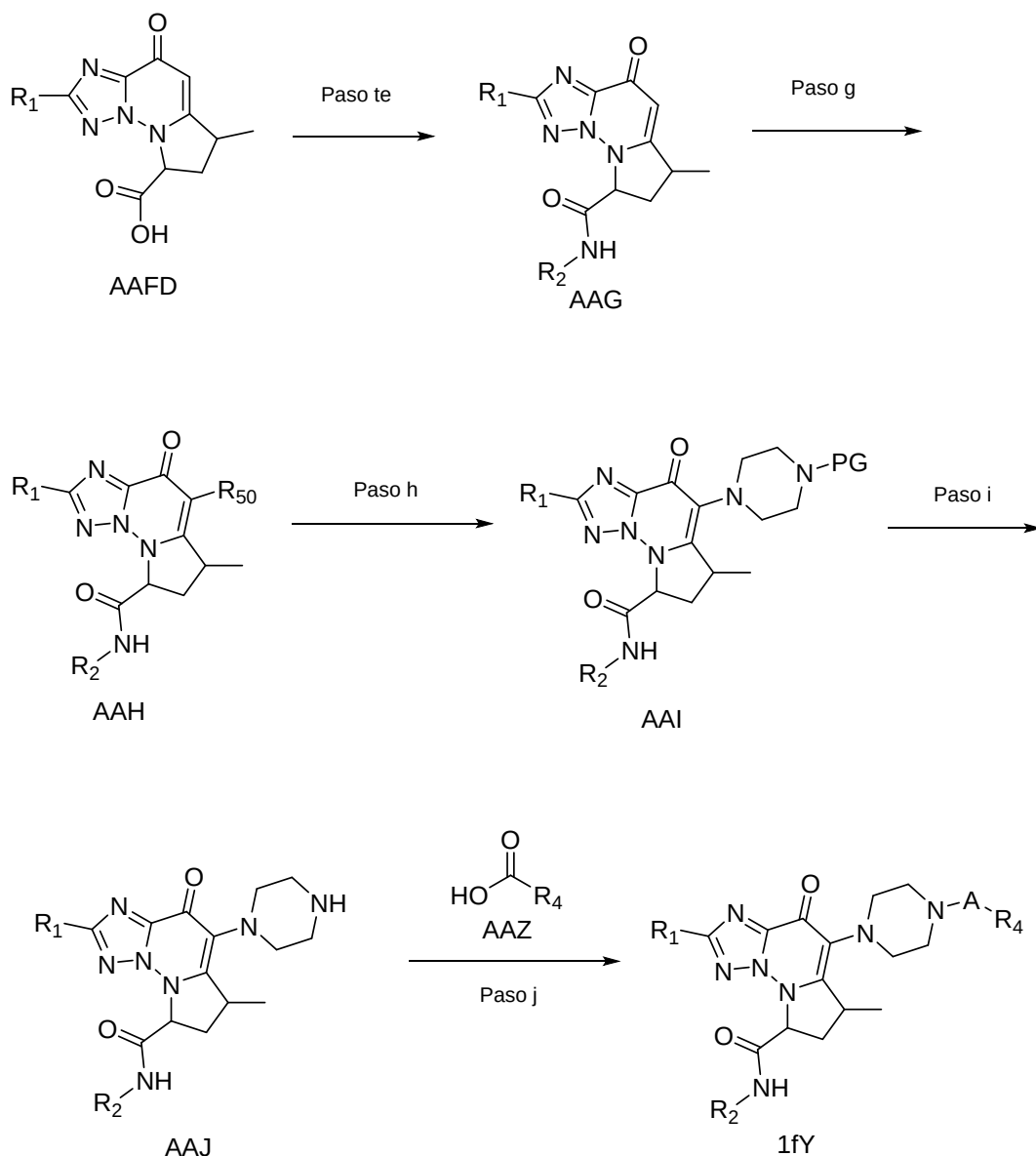
Esquemas sintéticos para los compuestos de las fórmulas 1b, 1c, 1d, 1e y 1f

Se proporcionan procesos para elaborar los compuestos de las fórmulas 1b, 1c, 1d, 1e y 1f. Salvo indicación en contrario, los grupos de los esquemas de procesos son los definidos en las formas de realización y preferencias establecidas. Las síntesis pueden modificarse para elaborar variantes bajo la fórmula (I), de acuerdo con procedimientos conocidos por el químico experto.

Esquema XI



Esquema XI (continuación)



Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula 1fY (Esquema XI) comprende los pasos a, b, c, d, e, ta, tb, tc, td, te, g, h, i, y j. Se entiende que el orden de los pasos del proceso a, b, c, d, e, ta, tb, tc, td, te, g, h, i, y j pueden modificarse para optimizar la síntesis en la medida de lo necesario. El compuesto de la fórmula 1fY puede obtenerse mediante el paso de reacción de acoplamiento j haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula AAJ con el compuesto AAZ en donde R₄ ha sido definido previamente. La reacción de acoplamiento puede ser una formación de amidas. La reacción de acoplamiento puede ejecutarse sin por ejemplo HATU ((1- [Bis(dimetilamino)metileno] -1H-1,2,3-triazolo [4,5-b] piridinio 3-óxido hexafluorofosfato) o alternativamente reactivo de Ghosez (2-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina) preferentemente en un procedimiento de

uno o dos pasos. Alternativamente, otros métodos de acoplamiento de amidas son conocidos en la técnica. Por ejemplos sobre las formaciones de enlaces amida, véase Mantalbeti, C.A.G.N and Falque, V., *Amide bond formation and peptide coupling*, Tetrahedron, 2005, 61(46), pp10827–10852 y las referencias allí citadas.

El compuesto de la fórmula AAJ puede prepararse mediante el paso i de desprotección de PG a partir del compuesto de la fórmula AAI, en donde PG representa un grupo protector adecuado, preferentemente un grupo BOC en tanto los demás sustituyentes han sido definidos previamente. Hay muchas formas conocidas de desprotección de grupos BOC. El paso de desprotección puede llevarse a cabo con por ejemplo TFA o HCl en un disolvente por ejemplo diclorometano o dioxano.

El compuesto de la fórmula AAI puede prepararse mediante el paso h comenzado a partir de compuesto de la fórmula AAH en donde R_{50} representa halo, en particular bromo y en donde PG representa un grupo protector adecuado por ejemplo un grupo BOC en tanto los demás sustituyentes han sido definidos previamente. El Paso h puede ser una reacción de sustitución aromática nucleofílica y puede ejecutarse combinando el compuesto de la fórmula AAH con una amina por ejemplo terc-butil piperazina-1-carboxilato o alternativamente piperazina. Es posible usar un exceso estequiométrico de la amina, preferentemente entre 2 y 50 equivalentes molares en un disolvente orgánico por ejemplo DMSO o NMP. La reacción preferentemente se agita a una temperatura de aproximadamente 80–140°C y puede ejecutarse en un tubo tapado. Un método alternativo para el paso h puede usar condiciones de Buchwald–Hartwig empleando una amina por ejemplo terc-butil piperazina-1-carboxilato, un ligando como Brettphos o RuPhos o RuPhos híbrido con un catalizador de paladio como RuPhos Pd G1, RuPhos Pd G4 o [PdCl(alilo)] 2 en presencia de una base como K_2CO_3 o Cs_2CO_3 o terc-BuONa en un disolvente orgánico como dioxano o THF. La reacción preferentemente se agita a una temperatura de aproximadamente 80–120°C, y es preferentemente llevada a cabo bajo un gas inerte como nitrógeno o argón. Alternativamente, otros métodos de acoplamiento de Buchwald–Hartwig se conocen en la técnica, por ejemplos de métodos, véase B. T. Ingoglia *et al* Biaryl monophosphine ligands in palladium-catalyzed C–N coupling: An updated User's guide, Tetrahedron, 2019, 75(32), pp4199–4211 y las referencias allí citadas.

El compuesto de la fórmula AAH puede prepararse mediante el paso g en donde el compuesto de la fórmula AAG en donde los sustituyentes son los definidos precedentemente es halogenado. El Paso g puede ejecutarse usando un reactivo halogenante como N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida en un disolvente por ejemplo

DMF o acetonitrilo. La reacción preferentemente se agita a una temperatura de aproximadamente 20–80°C.

El compuesto de la fórmula AAG puede prepararse mediante los pasos ta, tb, tc, td y te comenzando a partir del compuesto de la fórmula AAF en donde los sustituyentes son los definidos precedentemente usando condiciones análogas para los pasos ta, tb, tc, td y te como las descriptas.

El compuesto de la fórmula AAF puede prepararse mediante el paso e comenzando a partir del compuesto de la fórmula AAE en donde R_{51} representa H o metoxi en tanto los demás sustituyentes han sido definidos previamente. Muchos métodos para escindir grupos bencilo o para-metoxibencilo se conocen en la técnica. El Paso e puede ejecutarse en presencia de un ácido como TFA o HCl o HBr, preferentemente en exceso estequiométrico en un disolvente como diclorometano o dioxano y preferentemente se agita a una temperatura de aproximadamente 20–80°C. Un método alternativo para el paso e puede usar condiciones de hidrogenación en presencia de una atmósfera de hidrógeno y un catalizador como Pd/C o hidróxido de paladio/C. La reacción preferentemente se agita a una temperatura de aproximadamente 20–50°C en un disolvente orgánico como etanol o metanol.

El compuesto de la fórmula AAE puede prepararse mediante el paso d comenzando a partir del compuesto de la fórmula AAD en donde R_{50} representa halo, en particular bromo en tanto los demás sustituyentes han sido definidos previamente. Paso d comprende someter a una reacción 2–10 equivalentes molares de un alcohol por ejemplo alcohol bencílico o alcohol para metoxi bencílico con 2–5 equivalentes molares de una base como hidruro de sodio en un disolvente orgánico como THF o dioxano con agitación a una temperatura de aproximadamente 20–40°C, preferentemente 20°C durante aproximadamente 10–60 minutos. Luego se agrega un compuesto de la fórmula AAD y se continúa agitando a una temperatura de aproximadamente 20–100°C, preferentemente 20–60°C. La reacción es preferentemente llevada a cabo bajo un gas inerte como nitrógeno o argón. Un ejemplo de método está descrito en WO2021/222522, 2021, A1 página 574.

El compuesto de la fórmula AAD en donde R_{50} representa halo, en particular bromo o yodo, en tanto los demás sustituyentes han sido definidos previamente, puede prepararse mediante el paso c comenzando a partir del compuesto de la fórmula AAC. El Paso c comprende someter a una reacción un compuesto de la fórmula AAC con una base como LiTMP (tetrametilpiperidina de litio) o LDA (diisopropilamida de litio) con agitación en un

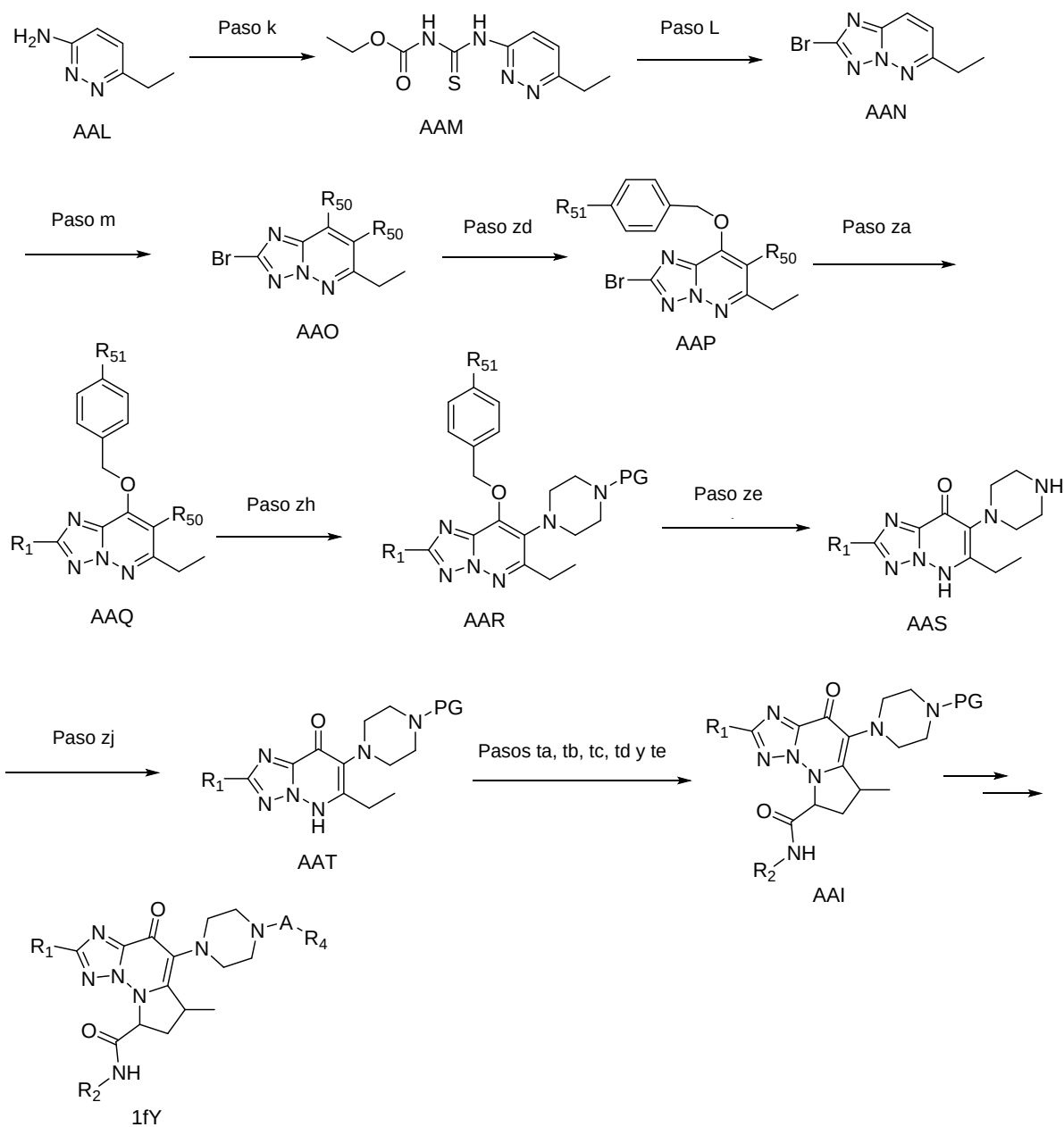
disolvente como THF a una temperatura de aproximadamente -78°C a 20°C bajo un gas inerte como nitrógeno o argón. Luego de la agitación durante un lapso apropiado, aproximadamente 30 minutos a 3 horas, se agrega un reactivo halogenante como bromo o yodo a una temperatura de aproximadamente -78°C a 20°C y se continúa agitando. Otros agentes halogenantes adecuados se conocen en la técnica.

El compuesto de la fórmula AAC en donde R_1 y R_3 han sido definidos previamente puede prepararse mediante el paso b comenzando a partir del compuesto de la fórmula AAB. El Paso b puede ser una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki o Negishi o Stille o Kumada y comprende someter a una reacción un compuesto de la fórmula AAB con $R_3n\text{-MX}$ en donde R_3 ha sido definido previamente, n es 1,2, 3 o 4 y MX representa por ejemplo B(OH)_2 , BPin (Pin representa éster de pinacol de ácido borónico) BF_3K , B(MIDA) , Sn, Zn, Mg-Halo. Los ejemplos de reacciones de acoplamiento cruzado de Negishi comprenden hacer reaccionar un compuesto de la fórmula AAD con un zincato de alquilo por ejemplo dietilzinc, preferentemente en exceso estequiométrico por ejemplo 2–10 equivalentes molares, en presencia de un catalizador como $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ o $\text{Pd(PPh}_3)_4$ en un disolvente adecuado como THF a una temperatura de aproximadamente $20\text{--}120^{\circ}\text{C}$, preferentemente $20\text{--}80^{\circ}\text{C}$ bajo un gas inerte como nitrógeno o argón.

El compuesto de la fórmula AAB en donde R_1 ha sido definido previamente puede prepararse mediante el paso a a partir del compuesto AAA. El Paso a puede ser una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki o Negishi o Stille o Kumada y comprende someter a una reacción un compuesto de la fórmula AAA con $R_1n\text{-MX}$ en donde R_1 ha sido definido previamente, n es 1,2,3 o 4 y MX representa por ejemplo B(OH)_2 , BPin (Pin representa éster de pinacol de ácido borónico) BF_3K , Sn, Zn, Mg-Halo. Los ejemplos de condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki comprenden hacer reaccionar un compuesto de la fórmula AAA con $R_1\text{-BPin}$ en presencia de un catalizador como $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ o $\text{Pd(PPh}_3)_4$ y una base como K_3PO_4 o carbonato de potasio en una mezcla de disolventes adecuados como DMF, THF o dioxano o agua a una temperatura de aproximadamente $20\text{--}120^{\circ}\text{C}$, preferentemente $20\text{--}80^{\circ}\text{C}$ bajo un gas inerte como nitrógeno o argón. Un ejemplo de método está descripto en CN112707908 A página 32.

El compuesto de la fórmula AAA se puede preparar de acuerdo con el método descripto en CN112707908 A página 31.

Esquema XII



Alternativamente el compuesto de la fórmula 1fY se puede preparar de acuerdo con la vía indicada en el Esquema XII que comprende los pasos k, L, m, zd, za, zh, ze, zj, ta, tb, tc, td y te para elaborar el intermedio AAI que puede ser luego convertido en el compuesto 1fY usando los métodos descritos en la presente. Los métodos que comprenden los pasos zd, za, zh, ze, zj y zf para preparar los compuestos de las fórmulas AAP, AAQ, AAR, AAS y AAT pueden ser ejecutados aplicando condiciones análogas a las descritas precedentemente para el Esquema XI. Se entiende que el orden de los pasos del proceso

k, L, m, zd, za, zh, ze, zj, ta, tb, tc, td y te puede cambiarse para optimizar la síntesis en la medida de lo necesario.

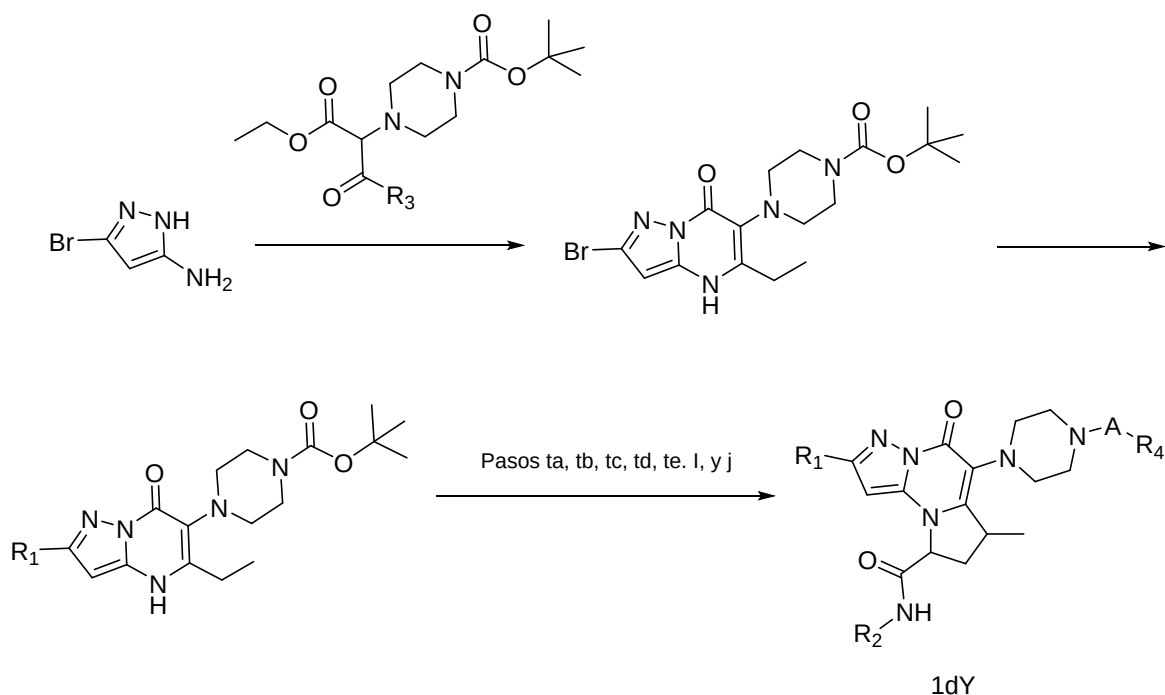
El compuesto de la fórmula AAO en donde R_{50} representa halo, en particular bromo o cloro, en tanto los demás sustituyentes han sido definidos previamente, puede prepararse mediante el paso m comenzando a partir del compuesto de la fórmula AAN. El Paso m comprende someter a una reacción un compuesto de la fórmula AAN con un agente halogenante como PCl_5 o PBr_3 en exceso estequiométrico por ejemplo 2–10 equivalentes molares en un tubo sellado a una temperatura de aproximadamente 200–270°C, preferentemente 250–270°C durante aproximadamente 1–10 horas. Un ejemplo de método está descrito en *J. Org. Chem.*, Vol. 39, No. 15, 1974, página 2146.

El compuesto de la fórmula AAN en donde R_3 ha sido definido previamente, puede prepararse mediante el paso L comenzando a partir del compuesto de la fórmula AAM. El Paso L comprende someter a una reacción un compuesto de la fórmula AAM con hidroxilamina en presencia de una base como trietilamina y un disolvente como etanol o metanol a una temperatura de aproximadamente 60–100°C. El producto de esta reacción luego se hace reaccionar con terc–butil nitrito en presencia de $CuBr_2$ en un disolvente como acetonitrilo a una temperatura de aproximadamente 20–50°C. Un ejemplo de método está descrito en CN112707908 A página 31.

El compuesto de la fórmula AAM en donde R_3 ha sido definido previamente, puede prepararse mediante el paso k comenzando a partir de AAL. El Paso k comprende someter a una reacción un compuesto de la fórmula AAL con etoxycarbonil isotiocianato en un disolvente como diclorometano a una temperatura de aproximadamente 0–20°C durante 2–18 horas.

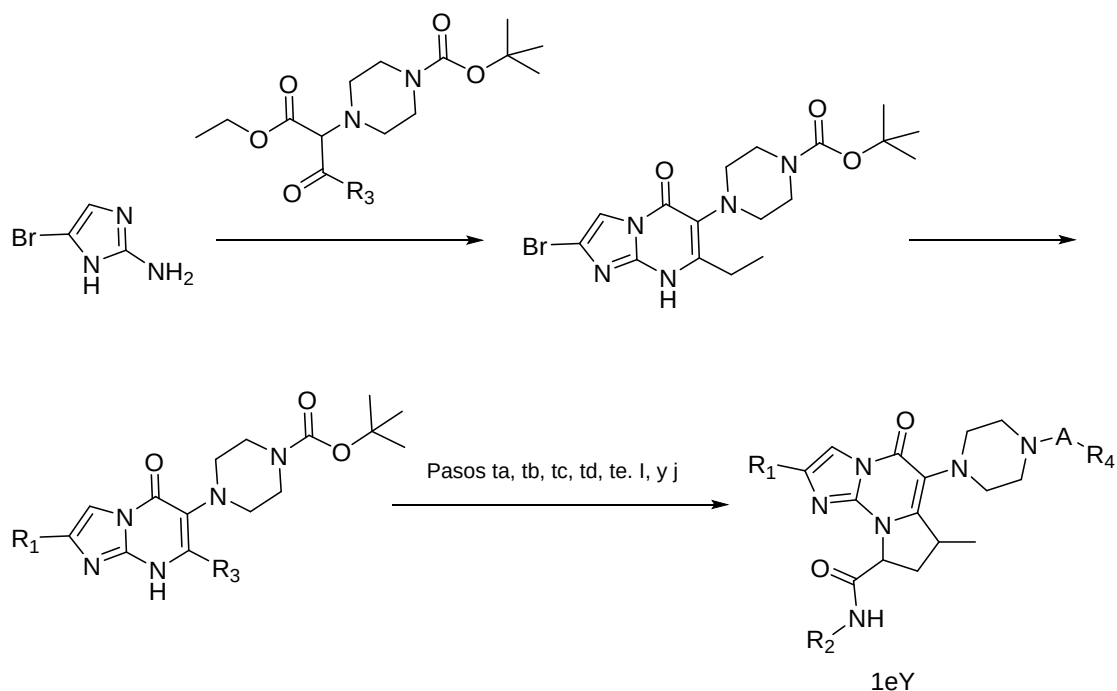
El compuesto de la fórmula AAL se comercializa en el mercado, o los métodos para su preparación se conocen en la técnica.

Esquema XIII



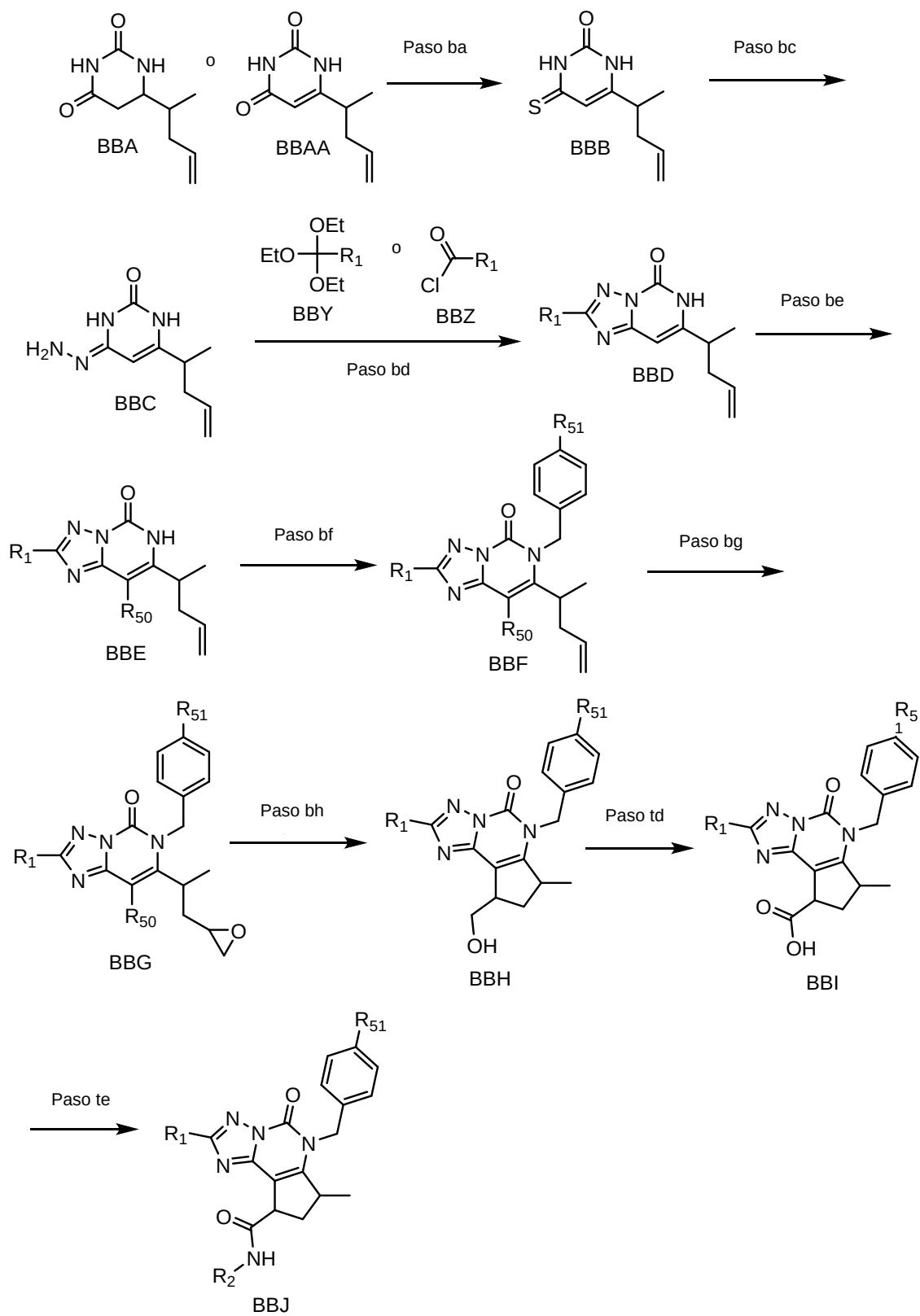
El compuesto de la fórmula 1dY se puede preparar de acuerdo con la vía de ejemplo que se ilustra en el Esquema XIII usando métodos análogos a los descritos en el Esquema XI y métodos análogos a los descritos en la presente. En consecuencia es posible adaptar métodos análogos conocidos por los químicos expertos. Se entiende que el orden de los pasos del proceso que se ilustra en el Esquema XIII puede cambiarse para optimizar la síntesis en la medida de lo necesario.

Esquema XIV

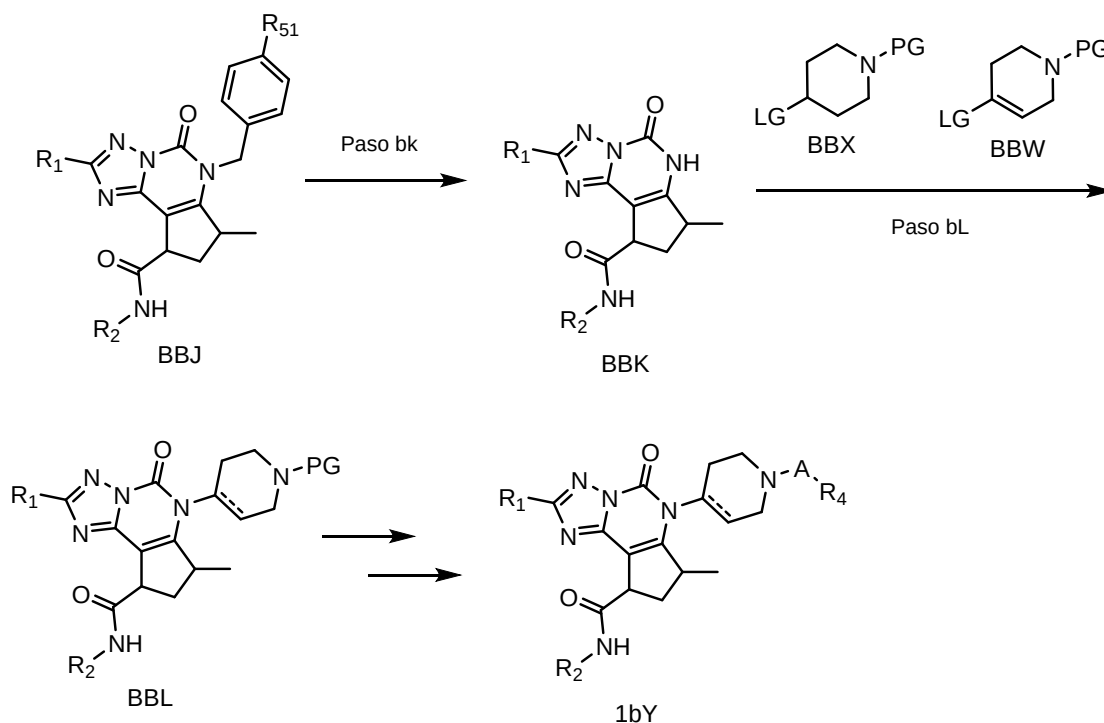


El compuesto de la fórmula 1eY se puede preparar de acuerdo con la vía de ejemplo que se ilustra en el Esquema XIII usando métodos análogos a los descritos en el Esquema XI y métodos análogos a los descritos en la presente. En consecuencia es posible adaptar métodos análogos conocidos por los químicos expertos. Se entiende que el orden de los pasos del proceso que se ilustra en el Esquema XIII puede cambiarse para optimizar la síntesis en la medida de lo necesario.

Esquema XV



Esquema XV (continuación)



Proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula BBL (Esquema XV) que comprende los pasos ba, bc, bd, be, bf, bg, bh, td, te, bk y bL. El compuesto de la fórmula BBL luego puede ser convertido en el compuesto de la fórmula 1bY mediante métodos análogos a los descritos en la presente. Se entiende que el orden del proceso ba, bc, bd, be, bf, bg, bh, td, te, bk y bL puede cambiarse para optimizar la síntesis en la medida de lo necesario.

El compuesto de la fórmula BBL puede prepararse mediante el paso bL comenzando a partir del compuesto BBK en donde los sustituyentes son los definidos precedentemente con el compuesto BBX o el compuesto BBW en donde PG ha sido definido previamente y LG está representado por halo, en particular yodo o bromo u OH o OMs (metanosulfonato) u OTs (p-toluenosulfonato) u OTf (trifluorometanosulfonato) o B(OH)₂, BPin (Pin representa éster de pinacol de ácido borónico) BF₃K. El Paso bL puede ejecutarse combinando el compuesto de la fórmula BBK con el compuesto BBX en presencia de una base como hidruro de sodio o K₂CO₃ o DBU o NaOtBu o base fosfazeno P2-Et. Es posible usar un exceso estequiométrico de BBX, preferentemente entre 2 y 50 equivalentes molares en un disolvente orgánico por ejemplo DMF o NMP. La reacción preferentemente se agita a una temperatura de aproximadamente 80–150°C y puede ejecutarse en un tubo tapado. Un método alternativo para el paso bL puede usar una reacción tipo Ullmann. Los ejemplos de

condiciones de acoplamiento cruzado tipo Ullmann comprenden hacer reaccionar un compuesto de la fórmula BBK con el compuesto BBW en presencia de un catalizador como yoduro de cobre (I), un ligando como N-(2-cianofenil)piridina-2-carboxamida o 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina o N1,N2-dibenciletano-1,2-diamina y una base como K_3PO_4 o K_2CO_3 en una mezcla de disolventes adecuados como DMSO o DMF a una temperatura aproximada de 80–150°C. Es posible usar un exceso estequiométrico de BBX, preferentemente entre 2 y 50 equivalentes molares. Un método alternativo para el paso bL puede comprender hacer reaccionar un compuesto de la fórmula BBK con el compuesto BBW usando condiciones de Buchwald–Hartwig por ejemplo aplicando un método análogo a los descritos para el paso h (Esquema XI). Otras condiciones de acoplamiento cruzado se conocen en la técnica, por ejemplos de métodos, véase De Meijere *et al.* *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley, 2014 y las referencias allí citadas.

El compuesto de la fórmula BBK puede prepararse mediante el paso bk comenzando a partir del compuesto de la fórmula BBJ y los sustituyentes han sido definidos precedentemente. El Paso bk comprende someter a una reacción un compuesto de la fórmula BBJ con un exceso estequiométrico de L-metionina por ejemplo 3 a 5 equivalentes molares en un disolvente como ácido metanosulfónico a una temperatura aproximada de 20–80°C.

El compuesto de la fórmula BBJ puede prepararse mediante el pasos td y te comenzando a partir del compuesto de la fórmula BBH en donde los sustituyentes son los definidos precedentemente usando métodos análogos a los descritos en la presente.

El compuesto de la fórmula BBH puede prepararse mediante el paso bh comenzando a partir del compuesto de la fórmula BBG en donde los sustituyentes son los definidos precedentemente. El Paso bh comprende someter a una reacción un compuesto de la fórmula BBG con una base como n-butilitio o metilitio o terc-butilitio en un disolvente como THF a una temperatura aproximada de –100 a 0°C. Alternativamente, el compuesto de la fórmula BBG se puede tratar con una base como complejo de cloruro de isopropilmagnesio – cloruro de litio en un disolvente como THF a una temperatura aproximada de –78 a 25°C.

El compuesto de la fórmula BBG puede prepararse mediante el pasos bg comenzando a partir del compuesto de la fórmula BBF en donde los sustituyentes son los definidos precedentemente usando métodos análogos a los descritos en la presente.

El compuesto de la fórmula BBF puede prepararse mediante el paso bf comenzando a partir del compuesto de la fórmula BBE en donde los sustituyentes son los definidos

precedentemente. El Paso bf comprende someter a una reacción un compuesto de la fórmula BBE con una base como hidruro de sodio a una temperatura aproximada de 0–20°C en un disolvente como DMF durante aproximadamente 5 a 30 minutos bajo un gas inerte como nitrógeno o argón. Luego se agrega un compuesto como 1–(bromometil)–4–metoxibenceno y la reacción se agita a una temperatura de aproximadamente 0–20°C.

El compuesto de la fórmula BBE puede prepararse mediante el paso be en donde el compuesto de la fórmula BBD en donde los sustituyentes son los definidos precedentemente es halogenado. El paso be puede ser ejecutado usando un reactivo halogenante como N–bromosuccinimida o N–yodosuccinimida en un disolvente por ejemplo DMF o acetonitrilo. La reacción preferentemente se agita a una temperatura de aproximadamente 20–80°C.

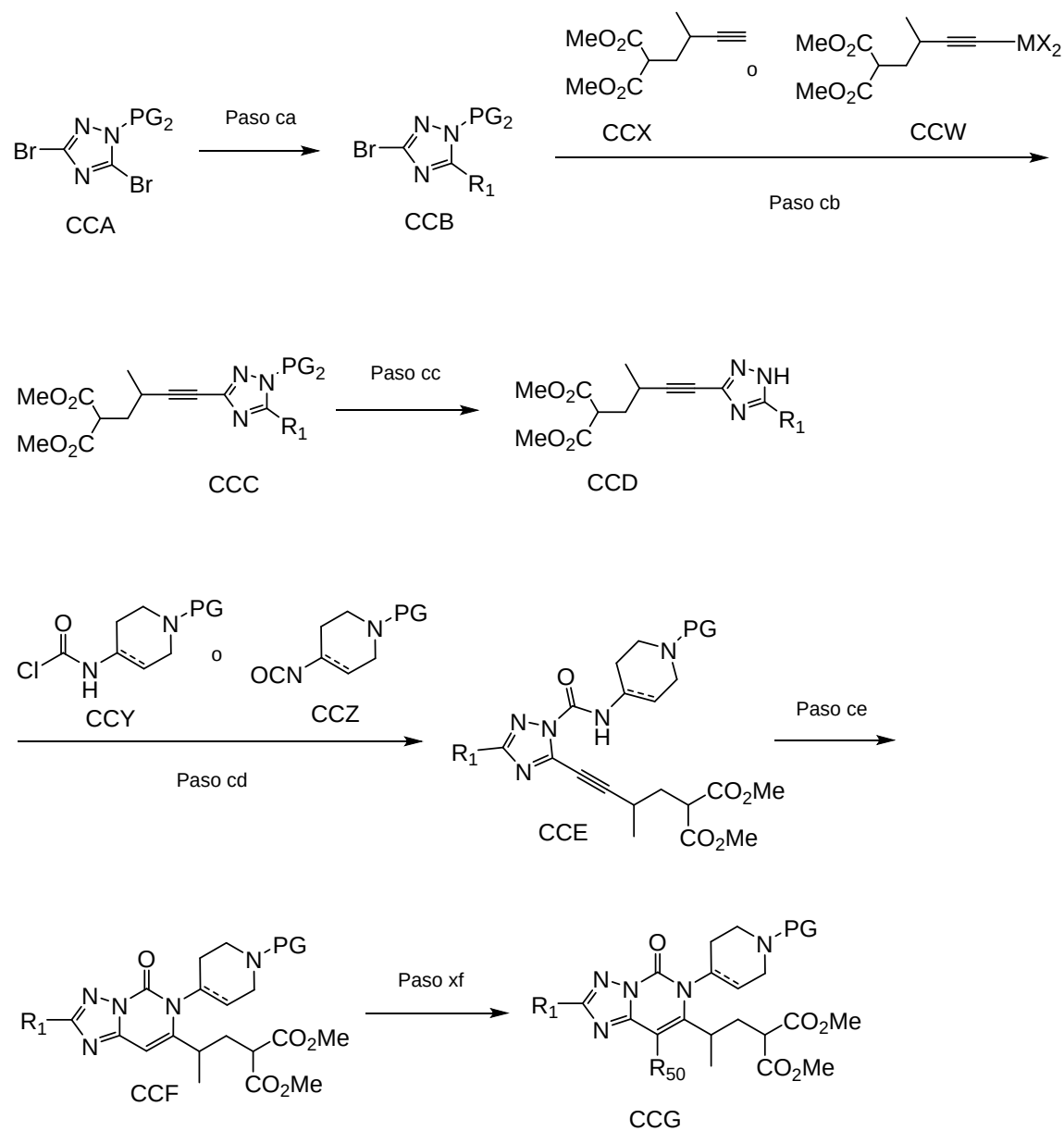
El compuesto de la fórmula BBD puede prepararse mediante el paso bd comenzando a partir del compuesto de la fórmula BBC en donde los sustituyentes son los definidos precedentemente. El Paso bd comprende someter a una reacción un compuesto de la fórmula BBC con un compuesto de la fórmula BBY en donde R_1 ha sido definido precedentemente en un disolvente como DMF o tolueno o dioxano a una temperatura de aproximadamente 80–150°C. Un método alternativo para el paso bd puede comprender hacer reaccionar un compuesto de la fórmula BBC con un compuesto de la fórmula BBZ en donde R_1 ha sido definido precedentemente en un disolvente como dicloroetano o DMF o tolueno o dioxano a una temperatura de aproximadamente 0–20°C. Es posible agregar una base como trietilamina. La reacción luego se agita a una temperatura aproximada de 80–150°C.

El compuesto de la fórmula BBC puede prepararse mediante el paso bc comenzando a partir del compuesto de la fórmula BBB en donde los sustituyentes son los definidos precedentemente. El Paso bc comprende someter a una reacción un compuesto de la fórmula BBB con un exceso estequiométrico de hidrato de hidrazina por ejemplo 2 a 5 equivalentes molares en un disolvente como etanol. La reacción preferentemente se agita a una temperatura de aproximadamente 60–100°C.

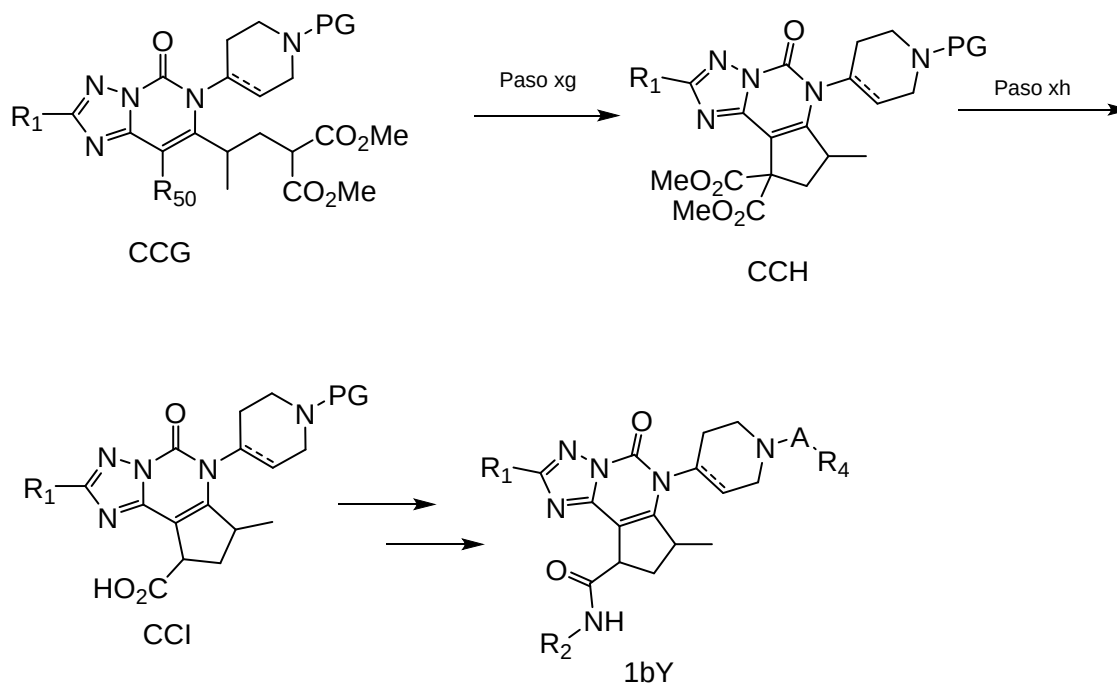
El compuesto de la fórmula BBB puede prepararse mediante el paso ba comenzando a partir del compuesto de la fórmula BBA o BBAA en donde los sustituyentes son los definidos precedentemente. Los métodos de preparación del compuesto de la fórmula BBA o BBAA se conocen en la técnica. El Paso ba comprende someter a una reacción un compuesto de la fórmula BBA o BBAA con un reactivo P_2S_5 o de lawesson en un disolvente como dioxano

o piridina. La reacción preferentemente se agita a una temperatura de aproximadamente 80–120°C.

Esquema XVI



Esquema XVI (continuación)



El compuesto de la fórmula CCI puede prepararse de acuerdo con la vía que se ilustra en el Esquema XVI que comprende los pasos ca, cb, cc, cd, ce, xf, xg y xh. El compuesto de la fórmula CCI luego puede ser convertido en el compuesto de la fórmula 1bY mediante métodos análogos a los descriptos en la presente. Se entiende que el orden del proceso ca, cb, cc, cd, ce, xf, xg y xh puede cambiarse para optimizar la síntesis en la medida de lo necesario. Los métodos que comprenden los pasos xg, xh, xi, xj, xk, xe o xi y xj para preparar los compuestos de las fórmulas CCG, CCH, CCI, CCJ, CCL, CCM y CCN pueden ejecutarse aplicando condiciones análogas a las descriptas precedentemente para los pasos bf, bg, bh, bi, e, i y j para el Esquema XI y Esquema XV.

El compuesto de la fórmula CCI puede prepararse mediante el paso xh comenzando a partir del compuesto de la fórmula CCH en donde los sustituyentes son los definidos precedentemente. El Paso xh comprende someter a una reacción un compuesto de la fórmula CCH con 6M de HCl (acuoso) o HCl concentrado (acuoso) a una temperatura de aproximadamente 40–100°C. Alternativamente, el compuesto de la fórmula CCH se puede tratar con un exceso de hidróxido de sodio a una temperatura de aproximadamente 20–50°C en un disolvente como dimetilacetamida y luego se trata con 6M de HCl (acuoso) o HCl concentrado (acuoso) para obtener un pH 1–4 y se agitó a una temperatura de aproximadamente 40–100°C.

El compuesto de la fórmula CCH puede prepararse mediante el paso xg comenzando a partir del compuesto de la fórmula CCG en donde los sustituyentes son los definidos

precedentemente. El Paso xg comprende someter a una reacción un compuesto de la fórmula CCG con un catalizador como yoduro de cobre (I) en presencia de un ligando como ácido 2-picolínico y una base como carbonato de cesio en un disolvente como dimetilacetamida o THF a una temperatura de aproximadamente 40–120°C. Opcionalmente se puede agregar 1 equivalente estequiométrico de agua. Alternativamente, el paso xg comprende someter a una reacción un compuesto de la fórmula CCG con un catalizador como Pd(PPh₃)₄ o XPhos Pd G4 en presencia de una base como carbonato de cesio o hidruro de sodio en un disolvente como dimetilacetamida o THF a una temperatura de aproximadamente 40–140°C.

El compuesto de la fórmula CCG puede prepararse mediante el paso xf en donde el compuesto de la fórmula CCF en donde los sustituyentes son los definidos precedentemente es halogenado. El Paso xf puede ejecutarse usando un reactivo halogenante como N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida en un disolvente por ejemplo DMF o acetonitrilo. La reacción preferentemente se agita a una temperatura de aproximadamente 20–80°C.

El compuesto de la fórmula CCF en donde PG representa un grupo protector adecuado como BOC o para-metoxibencilo o bencilo en tanto los demás sustituyentes han sido definidos previamente puede prepararse mediante el paso ce comenzando a partir del compuesto de la fórmula CCE en donde los sustituyentes han sido definidos previamente. El Paso ce comprende someter a una reacción un compuesto de la fórmula CCE con un catalizador de oro (I) de Echavarren en un disolvente como THF a una temperatura de aproximadamente 60–140°C, preferentemente 80–120°C en un tubo sellado. Un ejemplo de método está descrito en *Org. Lett.* 2013, 15, 11, 2616–2619. Un método alternativo de preparación del compuesto de la fórmula CCF comprende someter a una reacción el compuesto de la fórmula CCE con una base como hidruro de sodio en un disolvente como DMF o THF o dioxano a una temperatura de aproximadamente 60–140°C, preferentemente 80–120°C bajo un gas inerte como nitrógeno o argón en un tubo sellado.

El compuesto de la fórmula CCE puede prepararse mediante el paso cd comenzando a partir del compuesto CCD en donde los sustituyentes son los definidos precedentemente. El Paso cd comprende someter a una reacción un compuesto de la fórmula CCD con el compuesto de la fórmula CCY o CCZ en donde PG representa un grupo protector adecuado como BOC o para-metoxibencilo o bencilo en presencia de una base como trietilamina o N-etil-N,N-diisopropilamina en un disolvente como THF o dioxano o DMF a una temperatura de aproximadamente 20–140°C preferentemente 60–120°C. . El compuesto

de la fórmula CCY o CCZ se comercializa en el mercado, o los métodos para su preparación se conocen en la técnica.

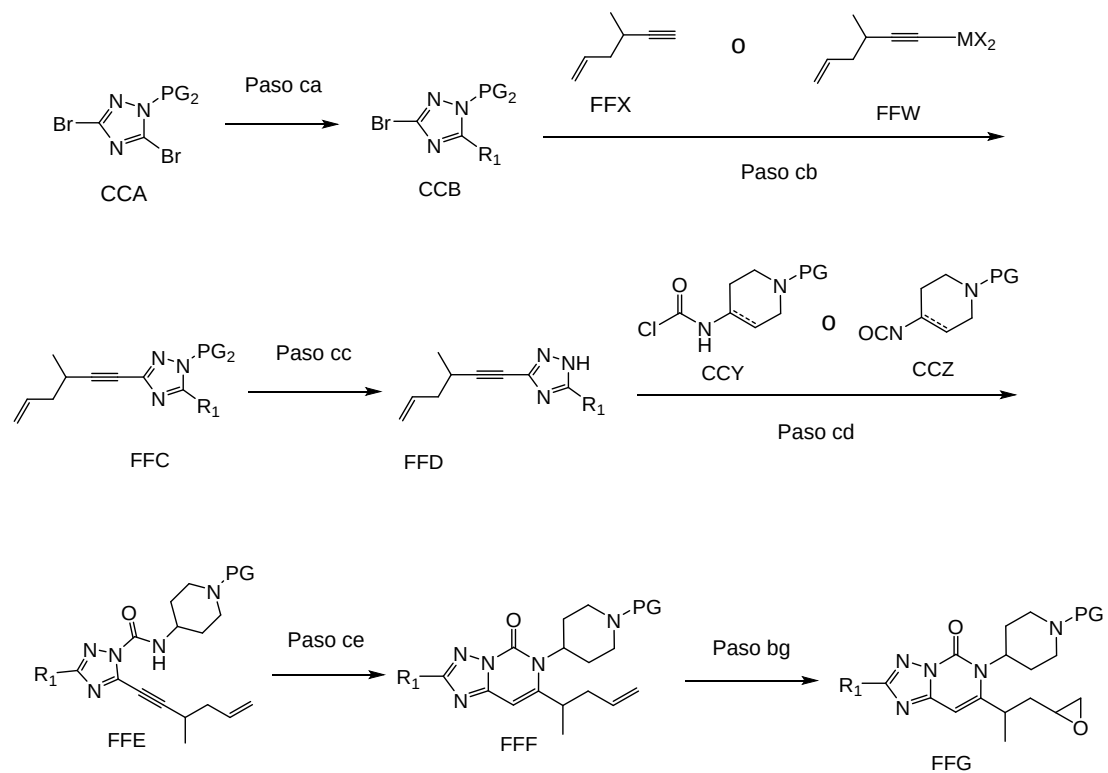
El compuesto de la fórmula CCD puede prepararse mediante el paso cc comenzando a partir del compuesto CCC en donde PG2 representa un grupo protector como MOM (metoximetilo) o SEM (trimetilsililo)etoximetilo) en tanto los demás sustituyentes han sido definidos previamente. El Paso cc comprende someter a una reacción un compuesto de la fórmula CCC con un ácido como HCl o TFA en un disolvente como dioxano o diclorometano a una temperatura de aproximadamente 0–80°C preferentemente 20–60°C. Los métodos alternativos para la desprotección de grupos SEM o MOM se conocen en la técnica.

El compuesto de la fórmula CCC puede prepararse mediante el paso cb comenzando a partir del compuesto de la fórmula CCB en donde los sustituyentes son los definidos precedentemente. El Paso cb puede ser una reacción Sonogashira mediante la cual se hace reaccionar un compuesto de la fórmula CCB con un compuesto de la fórmula CCX en donde R₃ ha sido definido previamente en presencia de un catalizador como Pd(PPh₃)₄ y un catalizador de cobre como yoduro de cobre (I) y una base como trietilamina o carbonato de litio en un disolvente como dioxano o DMF o acetonitrilo o THF a una temperatura de aproximadamente 20–120°C, preferentemente 80–120°C bajo un gas inerte como nitrógeno o argón. El Paso cb puede ser alternativamente una reacción de acoplamiento de Suzuki o Stille y comprende someter a una reacción un compuesto de la fórmula CCB con un compuesto de la fórmula CCW en donde MX₂ representa B(OH)₂, BPin (Pin representa éster de pinacol de ácido borónico) BF₃K, B(MIDA), tributyl estaño y R₃ ha sido definido previamente. Los métodos para las reacciones de Sonogashira, Suzuki o Stille se conocen en la técnica. Por ejemplos de métodos, véase Molnar *et al.* Palladium–Catalyzed Coupling Reactions, Wiley, 2013 y las referencias allí citadas.

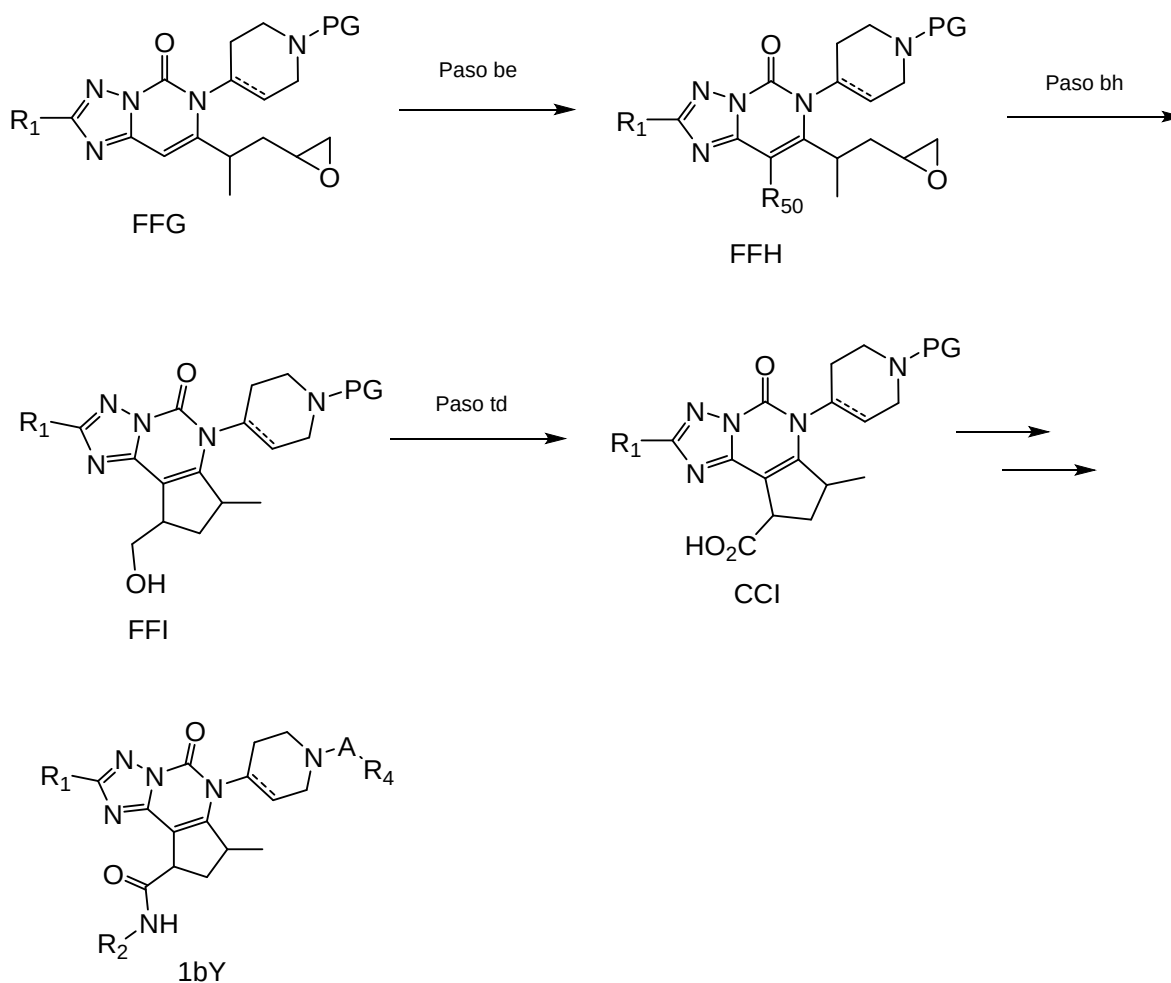
El compuesto de la fórmula CCB puede prepararse mediante el paso ca comenzando a partir del compuesto de la fórmula CCA en donde los sustituyentes son los definidos precedentemente. El Paso a puede ser una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki y comprende someter a una reacción un compuesto de la fórmula CCA con R₁n–MX en donde R₁ ha sido definido previamente, n es 1,2,3 o 4 y MX representa por ejemplo B(OH)₂, BPin (Pin representa éster de pinacol de ácido borónico) BF₃K. Los ejemplos de condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki comprenden hacer reaccionar un compuesto de la fórmula CCA con R₁–BPin en presencia de un catalizador como PdCl₂(dppf) o Pd(PPh₃)₄ y una base como K₃PO₄ o carbonato de potasio en una mezcla de disolventes adecuados como DMF, THF o dioxano o agua a una temperatura de aproximadamente 20–120°C, preferentemente

60–120°C bajo un gas inerte como nitrógeno o argón. El compuesto de la fórmula CCA es comercializado en el mercado, o los métodos para su preparación se conocen en la técnica.

Esquema XVII



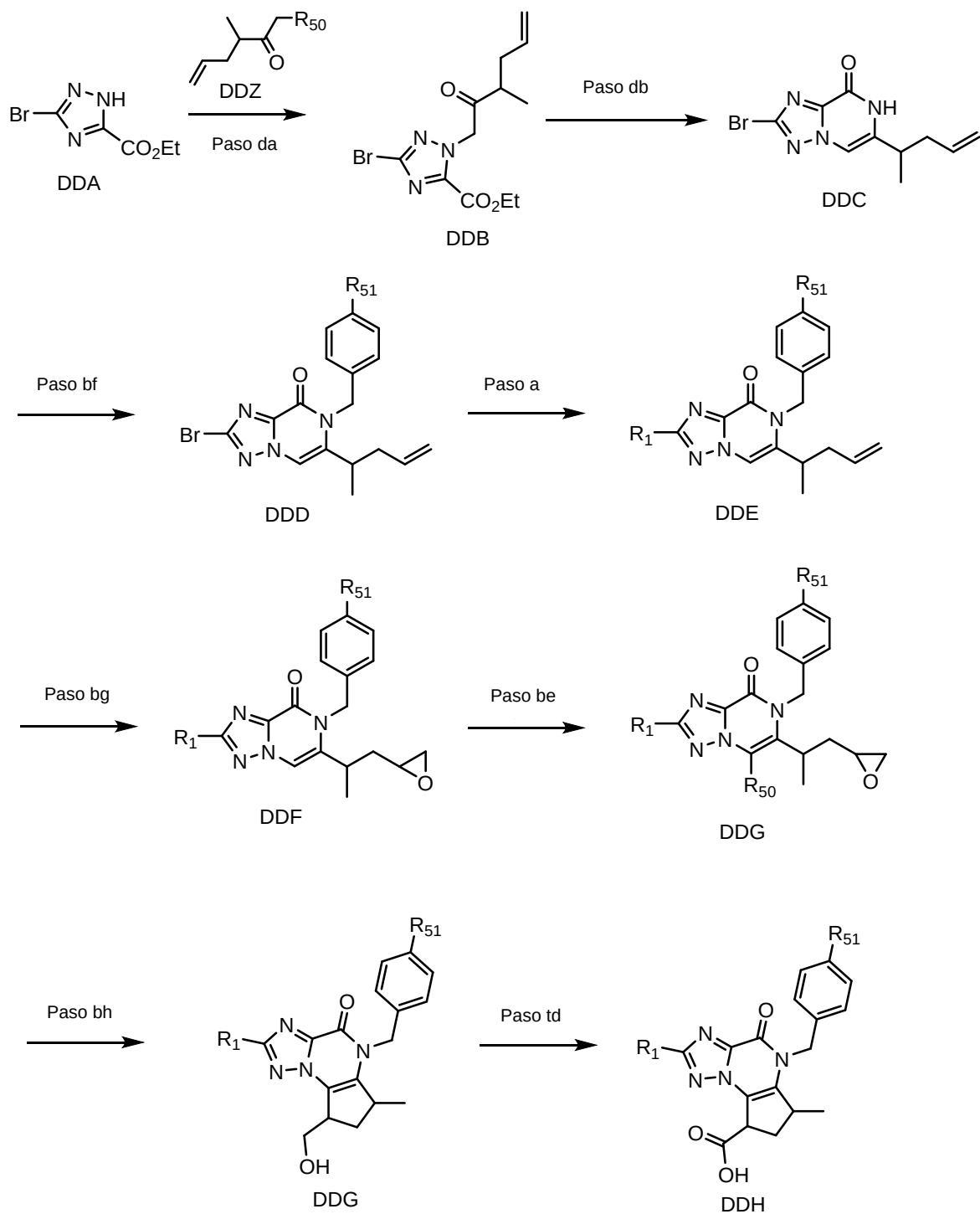
Esquema XVII (continuación)



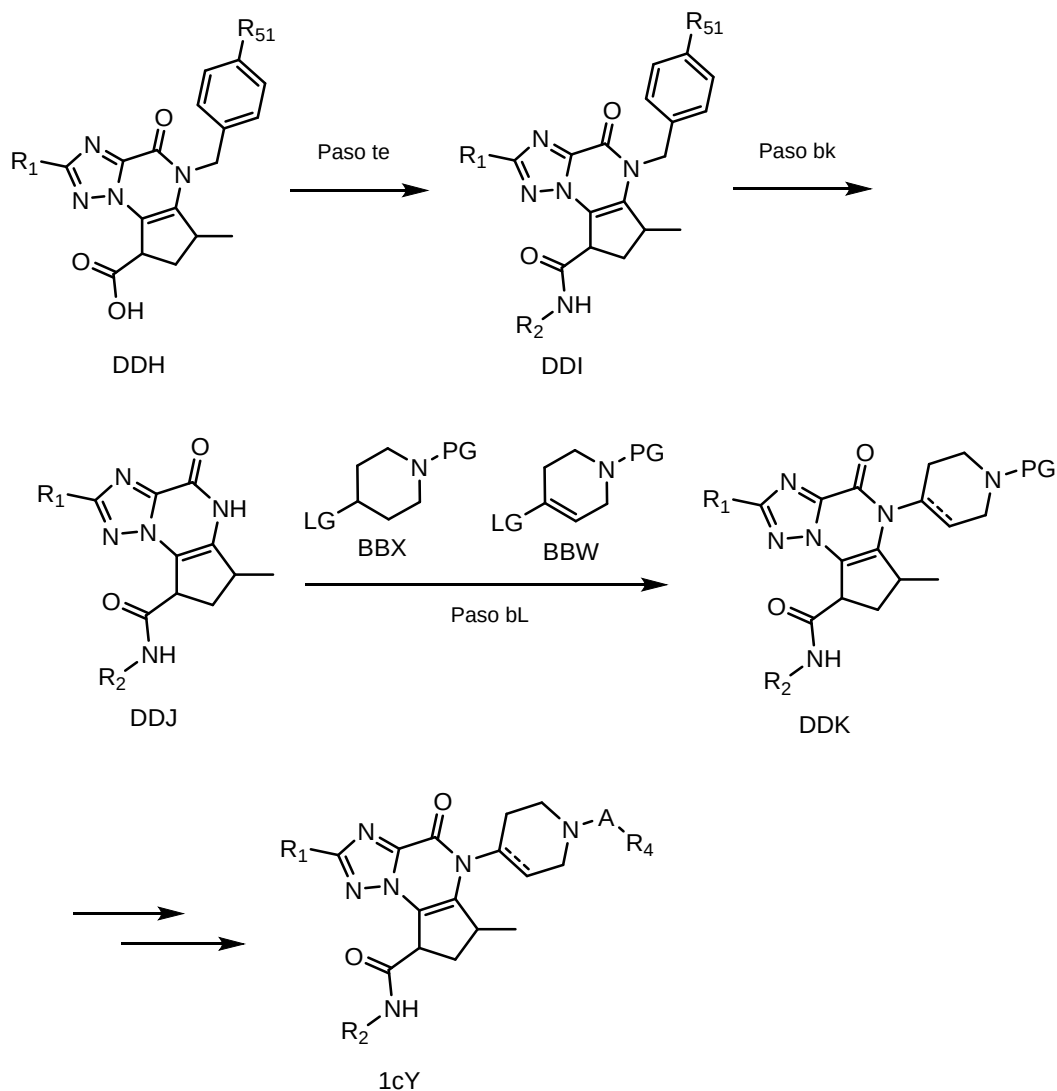
Alternativamente, el compuesto de la fórmula CCI puede prepararse de acuerdo con la vía que se ilustra en el Esquema XVII que comprende los pasos ca, cb, cc, cd, ce, bg, be, bh y bi usando condiciones análogas a las descritas en el Esquema XV y XVI y la presente. Se entiende que el orden del proceso ca, cb, cc, cd, ce, bg, be, bh y bi puede cambiarse para optimizar la síntesis en la medida de lo necesario.

El compuesto de la fórmula FFC se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula CCB con el compuesto de la fórmula FFX o FFW. Los métodos para la preparación de los compuestos de la fórmula FFX y FFW se conocen en la técnica.

Esquema XVIII



Esquema XVIII (continuación)



El compuesto de la fórmula DDK puede prepararse de acuerdo con la vía que se ilustra en el Esquema XVIII que comprende los pasos da, db, bf, a, bg, be, bh, td, te, bk y bL. El compuesto de la fórmula DDK luego puede ser convertido en el compuesto de la fórmula 1cY mediante métodos análogos a los descritos en la presente. Se entiende que el orden del proceso da, db, bf, a, bg, be, bh, td, te, bk y bL. puede cambiarse para optimizar la síntesis en la medida de lo necesario.

El compuesto de la fórmula DDC en donde los sustituyentes son los definidos precedentemente puede prepararse mediante el paso db comenzando a partir del compuesto de la fórmula DDB en donde los sustituyentes son los definidos precedentemente. El Paso db comprende someter a una reacción un compuesto de la fórmula DDB con un exceso estequiométrico de una sal de amonio como acetato de amonio por ejemplo 3 a 100 equivalentes molares en particular 10 a 20 equivalentes molares en un

disolvente como ácido acético a una temperatura aproximada de 60–130°C, preferentemente 80–120°C.

El compuesto de la fórmula DDB en donde los sustituyentes son los definidos precedentemente puede prepararse mediante el paso da comenzando a partir del compuesto de la fórmula DDA. El Paso da comprende someter a una reacción un compuesto de la fórmula DDA con el compuesto de la fórmula DDZ en donde R_{50} representa halo en particular cloro o bromo en tanto los demás sustituyentes son los definidos precedentemente en presencia de una base como carbonato de potasio en un disolvente como acetona o acetonitrilo a una temperatura aproximada de 0–50°C, preferentemente 0–20°C. Los métodos de preparación del compuesto de la fórmula DDZ se conocen en la técnica.

"Grupo Protector":

En los métodos descritos anteriormente, los grupos funcionales que están presentes en los materiales de partida y que no están destinados a participar en la reacción, están presentes en forma protegida de ser necesario, y los grupos protectores que están presentes se escinden, por lo que también pueden presentarse dichos compuestos de partida en forma de sales siempre que esté presente un grupo formador de sal y sea posible una reacción en forma de sal. En los pasos de procesamiento adicionales, llevados a cabo según se desee, los grupos funcionales de los compuestos de partida que no deberían tomar parte en la reacción pueden estar presentes en forma desprotegida o pueden estar protegidos, por ejemplo, por uno o más grupos protectores. A continuación, los grupos protectores se eliminan total o parcialmente de acuerdo con uno de los métodos conocidos. Los grupos protectores y la forma en que se introducen y eliminan están descritos, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York 1973, y en "Methoden der organischen Chemie", Houben–Weyl, 4th edition, Vol. 15/1, Georg–Thieme–Verlag, Stuttgart 1974 y en Theodora W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York 1981. Una característica de los grupos protectores es que pueden eliminarse fácilmente, es decir, sin que se produzcan reacciones secundarias no deseadas, por ejemplo, por solvólisis, reducción, fotólisis o alternativamente en condiciones fisiológicas.

La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en las que se utiliza como material de partida un producto intermedio obtenible en cualquier etapa de los mismos y se llevan a cabo los pasos restantes, o en las que los materiales de partida se

forman in situ en las condiciones de reacción, o en las que los componentes de la reacción se utilizan en forma de sus sales o antípodas ópticamente puras.

Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir entre sí de acuerdo con métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

Los productos intermedios y finales se pueden procesar y/o purificar de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo, usando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-) cristalización y similares.

Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados anteriormente y en adelante. Todos los pasos de los procesos antes mencionados pueden llevarse a cabo en condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, incluidas las mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de disolventes o diluyentes, incluidos, por ejemplo, disolventes o diluyentes que sean inertes frente a los reactivos utilizados y los disuelva, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo, intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo en la forma H^+ , dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un rango de temperatura de aproximadamente $-100\text{ }^{\circ}C$ a aproximadamente $190\text{ }^{\circ}C$, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente $-80\text{ }^{\circ}C$ a aproximadamente $150\text{ }^{\circ}C$, por ejemplo de -80 a $-60\text{ }^{\circ}C$, a temperatura ambiente, de -20 a $40\text{ }^{\circ}C$ o a temperatura de reflujo, a presión atmosférica o en recipiente cerrado, en su caso a presión, y/o en atmósfera inerte, por ejemplo bajo atmósfera de argón o nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se forman pueden separarse en los isómeros individuales, por ejemplo, diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla deseada de isómeros, por ejemplo, racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo, de manera análoga a los métodos descritos precedentemente.

Los disolventes entre los que se pueden seleccionar aquellos disolventes que sean adecuados para cualquier reacción en particular incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, como alcanos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo, acetato de etilo, éteres, como éteres alifáticos, por ejemplo éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, como benceno o tolueno, alcoholes, como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, como el cloruro de metileno o el cloroformo, amidas ácidas, como dimetilformamida o dimetil acetamida, bases, como bases nitrogenadas

heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácidos carboxílicos, como anhídridos de ácidos alcanoicos inferiores, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metilciclohexano o mezclas de estos disolventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procesos. Dichas mezclas de disolventes también se pueden utilizar en la elaboración, por ejemplo, mediante cromatografía o partición.