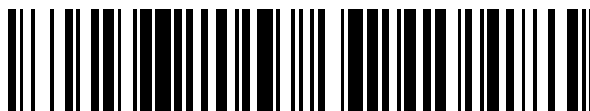


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 653**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/5025** (2006.01)

**A61P 3/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2013 PCT/US2013/031242**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.09.2013 WO13138565**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2013 E 13712102 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 2825541**

54 Título: **Moduladores del receptor X del hígado**

30 Prioridad:

**16.03.2012 US 201261612051 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**30.01.2017**

73 Titular/es:

**VITAE PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
502 West Office Center Drive  
Fort Washington, PA 19034, US**

72 Inventor/es:

**DONG, CHENGGUO;  
FAN, YI;  
LEFTHIS, KATERINA;  
LOTESTA, STEPHEN;  
SINGH, SURESH B.;  
TICE, COLIN;  
ZHAO, WEI;  
ZHENG, YAJUN y  
ZHUANG, LINGHANG**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 598 653 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Moduladores del receptor X del hígado

**Referencia con solicitudes relacionadas**

5 Esta solicitud reclama el beneficio de la fecha de presentación de la solicitud provisional de U.S. No. 61/612,051, presentada el 16 de marzo de 2012.

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos que modulan la actividad de los receptores X del hígado.

**Antecedentes de la invención**

10 La aterosclerosis es la causa principal de muerte en los países desarrollados, y se predice que la aterosclerosis será la causa principal de muerte en los países en desarrollo en el siglo XXI. Los receptores X del hígado (LXR) son factores de transcripción activados por ligando que desempeñan una función crucial en la regulación de la expresión de genes implicados en el metabolismo de los lípidos y homeostasis del colesterol celular. Se ha mostrado que los agonistas de LXR intensifican el transporte inverso del colesterol (RCT), facilitando el tráfico del colesterol desde la periferia de vuelta al hígado para su procesamiento y excreción. El RCT ocurre mediante la regulación al alza de transportadores de colesterol (casetes de unión de ATP: ABCA1 y ABCG1) en macrófagos periféricos. El RCT activo tiene el potencial de inhibir la progresión de la aterosclerosis.

15 Existen dos isoformas de LXR, LXR $\alpha$  (NR1H3) y LXR $\beta$  (NR1H2) que están codificadas por genes separados. La expresión de LXR $\alpha$  es selectiva de tejido, detectable en el hígado, intestino, riñón, tejido adiposo y glándulas adrenales, todos los cuales son importantes para la homeostasis de lípidos, mientras que LXR $\beta$  se expresa de forma ubicua. Ambos LXR requieren el receptor retinoide X (RXR) como una pareja heterodimérica obligada para reconocer a, y unirse cooperativamente con, elementos de respuesta de LXR (LXRE), que consisten en dos repeticiones directas de una secuencia hexamérica de núcleo espaciadas por cuatro nucleótidos (DR4). Los dominios de unión de ligando de los dos LXR están bastante bien conservados (~78% de homología de aminoácidos) y responden a ligandos endógenos que consisten en derivados oxidados de colesterol (oxiesteroles) que sirven como intermedios en la síntesis de hormonas esteroideas y ácido biliar. Entre ellos, el 22(R)-hidroxicolesterol, 24(S)-hidroxicolesterol y 24(S), 25-epoxicolesterol son los más potentes. Estos datos sugieren que probablemente los LXR desempeñan una función importante en la regulación del colesterol, lo que fue confirmado posteriormente por medio de estudios de inactivación génica en ratones. También se han identificado ligandos no esteroideos y, usando éstos como sondas químicas, se han descubierto muchos genes regulados por LXR. Varios genes que contienen LXRE están implicados en el metabolismo del colesterol, transporte inverso del colesterol (RCT) y lipogénesis. Otros genes implicados en la inflamación y el metabolismo de los carbohidratos carecen de LXRE, pero se reprimen por LXR de manera dependiente de ligando. Sobre la base de estos descubrimientos, los receptores X del hígado han surgido recientemente como dianas sin precedentes que actúan como sensores intracelulares del colesterol, proporcionando la base para el tratamiento de una variedad de enfermedades, incluyendo aterosclerosis, diabetes, enfermedad de Alzheimer, trastornos de la piel, trastornos reproductores y cáncer (Viennois *et al.*, 2011, Expert Opin. Ther. Targets, 15(2):219-232). Adicionalmente, se ha determinado que los agonistas de LXR modulan los transportadores de fosfato de sodio (NaPi) intestinales y renales y, a su vez, los niveles de fosfato en el suero (Caldas *et al.*, 2011, Kidney International, 80:535-544). De esta manera, el LXR también es una diana para los trastornos del riñón, y en particular para la prevención de hiperfosfatemia y complicaciones cardiovasculares asociadas. Recientemente, se ha identificado a los LXR como dianas en el tratamiento de la osteoporosis y enfermedades relacionadas (Kleyer *et al.*, 2012, J. Bone Miner. Res., 27(12):2442-51).

20 La enfermedad de Alzheimer es una de las formas más comunes de demencia, caracterizada por la acumulación y deposición de péptidos beta amiloides (A $\beta$ ) en el cerebro, dando lugar a la perturbación de la función sináptica y pérdida neuronal en los cerebros de los individuos afectados. Las neuronas del cerebro producen péptidos A $\beta$  por medio de la escisión de la proteína precursora de amiloide (APP), y normalmente los péptidos A $\beta$  se aclaran a través de eflujo a la circulación periférica y por degradación por proteinasas dentro del cerebro.

25 La apolipoproteína E (apoE) está asociada con riesgo de enfermedad de Alzheimer relacionada con la edad y desempeña papeles críticos en la homeostasis del A $\beta$ . El LXR incrementa la expresión de apoE e incrementa la lipidación de apoE. La degradación de A $\beta$  tanto intracelular como extracelularmente aumenta por apoE lipidada. El tratamiento con agonista de LXR estimuló la degradación proteolítica de A $\beta$ , redujo la patología de la placa, y mejoró la memoria en ratones transgénicos que expresan APP (Jiang *et al.*, 2008, Neuron, 58:681-693).

30 En la piel, los queratinocitos son un componente crítico de la epidermis. La capa externa, el estrato córneo, es responsable principalmente de la barrera de permeabilidad al tránsito de agua y electrolitos. Los queratinocitos de la

epidermis experimentan diferenciación que culmina en la cornificación del queratinocito (“los ladrillos”) y en la formación de membranas lamelares extracelulares enriquecidas en lípidos (“el mortero”) en el estrato córneo. Tanto LXR $\alpha$  como LXR $\beta$  se expresan en los queratinocitos, y la expresión y activación de LXR promueve la función de barrera de la epidermis. La activación de LXR está implicada en la diferenciación del queratinocito, formación de la membrana lamelar y mejora global de la función de barrera epidérmica. De esta manera, se espera que la activación de LXR resulte en una diferenciación de los queratinocitos incrementada, secreción de lípidos incrementada (vía ABCA1, ABCA12), y formación del cuerpo lamelar incrementada, dando lugar a una epidermis sana (piel suave).

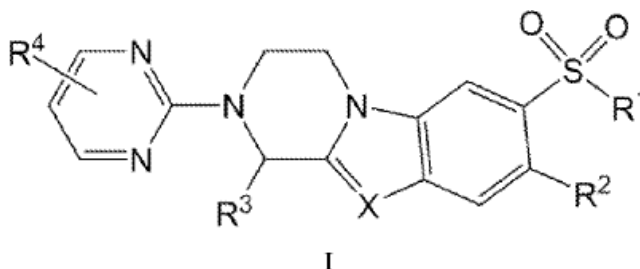
La utilidad terapéutica potencial de los agonistas de LXR ha dado lugar al desarrollo de varios ligandos de LXR de alta afinidad con potente agonismo para ambos subtipos de receptor. La utilidad terapéutica de los agonistas de LXR está restringida por su potencial para inducir genes lipogénicos, incluyendo la proteína de unión del elemento de respuesta de estero1 1c (SREBP1c) y ácido graso sintasa (FAS). Estudios preclínicos han demostrado que moduladores sintéticos de LXR reducen la progresión de la lesión en modelos murinos de aterosclerosis, con un incremento limitado de lipogénesis hepática. Existe una necesidad clara de nuevos quimiotipos de LXR que retengan la eficacia anti-aterosclerótica de los agonistas de LXR actuales pero que carezcan de actividad lipogénica. Los compuestos que exhiben un perfil farmacológico con efectos positivos sobre RCT, siendo al mismo tiempo neutros o supresores sobre los genes lipogénicos, serán agentes terapéuticos valiosos en los pacientes con dislipidemia aterosclerótica. WO2009/086129 describe moduladores de los receptores X de hígado basados en pirazolo [1,5-a] pirimidina.

La presente invención proporciona compuestos que son agonistas del receptor X del hígado y que son útiles como agentes terapéuticos para la promoción del transporte inverso del colesterol y la supresión de la lipogénesis hepática, y para la prevención, mejora o tratamiento de enfermedades o trastornos, incluyendo aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, dermatitis y dislipidemia en un paciente.

### Resumen de la invención

Se describen moduladores de LXR que son útiles como agentes terapéuticos para promover el transporte inverso del colesterol y la supresión de la lipogénesis hepática, y para la prevención, mejora o tratamiento de enfermedades o trastornos, incluyendo aterosclerosis y dislipidemia en un sujeto. Los moduladores de LXR descritos son selectivos para el subtipo LXR $\beta$  sobre el subtipo LXR $\alpha$  (véase, por ejemplo, el Ejemplo 2, isómero 1 y el Ejemplo 4, isómero 1).

Una realización de la invención es un compuesto representado por la fórmula estructural I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

X es N o CR<sup>c</sup>.

R<sup>1</sup> es alquilo o -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.

R<sup>2</sup> es H; halógeno; -CN; -NRC(O)R; -C(O)OR; -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; heteroaromático monocíclico sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo, -CN, -NRC(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y halógeno; heterociclo no aromático monocíclico sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo, halógeno, -CN y =O; o alquilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -C(O)OR, tiol, alquiltiol, nitro, -CN, =O, -OC(O)H, -OC(O)(alquilo), -OC(O)O(alquilo), -OC(O)N(R)<sub>2</sub> y -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.

R<sup>3</sup> es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, heterociclo no aromático monocíclico, heteroaromático monocíclico o fenilo, en donde el fenilo, el heterociclo no aromático monocíclico y el grupo heteroaromático monocíclico representados por R<sup>3</sup> están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro y -CN;

R<sup>4</sup> es halógeno, -CN, -OR, -SR, -N(R)<sub>2</sub>, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)O(alquilo), -C(O)O(haloalquilo), -OC(O)R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>,

5 -OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, -NRS(O)R, -NRSO<sub>2</sub>R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquilo, heterociclo no aromático monocíclico, heteroaromático monocíclico o alquilo, en donde el heterociclo no aromático monocíclico, el heteroaromático monocíclico y el grupo alquilo representados por R<sup>4</sup> están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de -CN, -OR, -SR, -N(R)<sub>2</sub>, =O, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)O(haloalquilo), -OC(O)R, -OC(O)O(alquilo), -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, -NRS(O)R, -NRSO<sub>2</sub>R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub> y -NRSO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>.

Cada R es independientemente H o alquilo.

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente H, alquilo o R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se pueden tomar junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo no aromático monocíclico.

10 R<sup>c</sup> es H, alquilo, o halógeno.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15 La solicitud ilustra además un método de tratamiento de un sujeto con una enfermedad o trastorno que es tratable regulando al alza la actividad de LXR. El método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto que lo necesita.

También se proporciona en la invención el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto con una enfermedad o trastorno que es tratable regulando al alza la actividad de LXR en un sujeto que lo necesita.

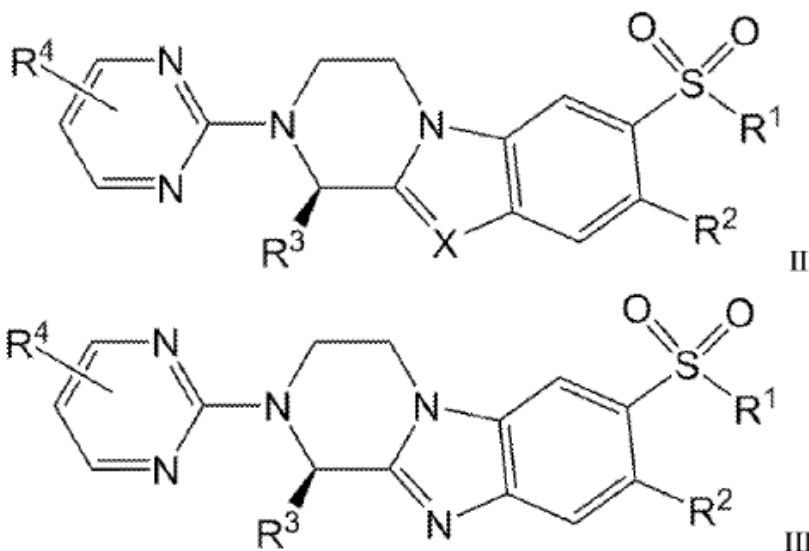
20 También se describe en la presente memoria un compuesto de la invención para usarse en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que es tratable regulando al alza la actividad de LXR en un sujeto que lo necesita.

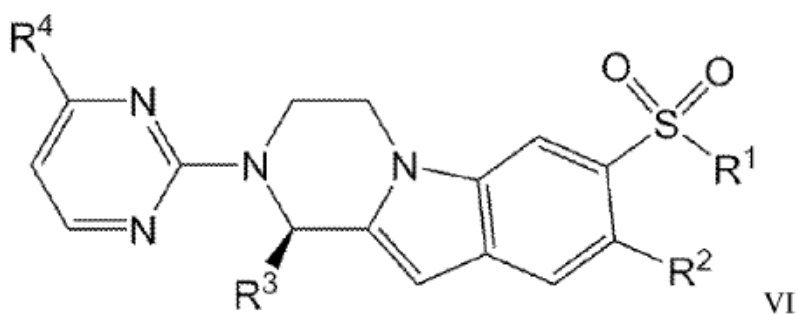
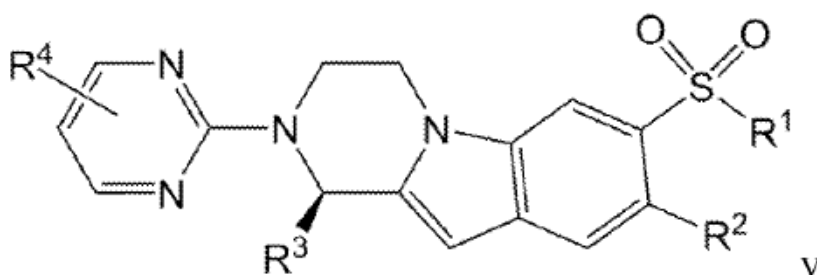
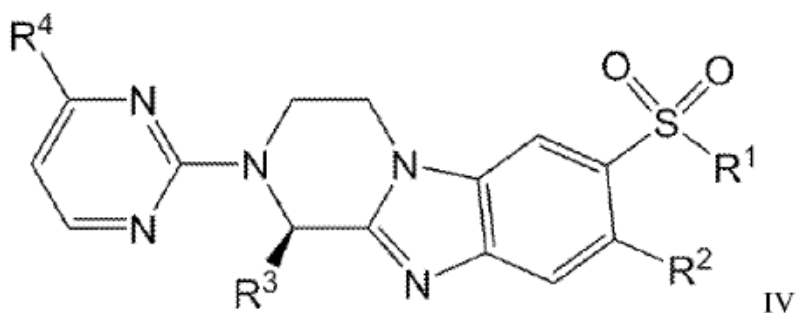
**Descripción detallada de la invención**

A. Compuestos

El o los compuestos de la invención proporcionados en la presente memoria incluyen tanto la forma neutra como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 En una realización, el compuesto está representado por las fórmulas estructurales II, III, IV, V o VI, en donde los valores para las variables son como se define para la Fórmula I anterior.





En una primera realización alternativa de cualquier compuesto de las fórmulas I a VI, las variables se definen como sigue:

5  $R^3$  es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo o fenilo, en donde el fenilo representado por  $R^3$  está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro y -CN; y  $R^4$  es halógeno, -CN, -OR, -SR,

10 -N(R)<sub>2</sub>, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)O(alquilo), -C(O)O(haloalquilo), -OC(O)R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, -NRS(O)R, -NRSO<sub>2</sub>R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquilo o alquilo, en donde el grupo alquilo representado por  $R^4$  está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de -CN, -OR, -SR, -N(R)<sub>2</sub>, =O, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)O(haloalquilo), -OC(O)R, -OC(O)O(alquilo), -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, -NRS(O)R, -NRSO<sub>2</sub>R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub> y -NRSO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>.

Los valores para las variables restantes son como se define para la Fórmula I.

15 En una segunda realización alternativa de cualquier compuesto de las fórmulas I a VI, las variables se definen como sigue:

$R^1$  es metilo o -NH<sub>2</sub>.

20  $R^2$  es H o metilo, en donde el grupo metilo representado por  $R^2$  está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -C(O)OR, tiol, alquiltiol, nitro, -CN, =O, -OC(O)H, -OC(O)(alquilo), -OC(O)O(alquilo), -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y -OC(O)N(R)<sub>2</sub>. Preferiblemente,  $R^2$  es H o -CH<sub>2</sub>OH.

R<sup>3</sup> es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>F)<sub>2</sub>, -CH(CHF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(OH)(CH<sub>3</sub>), o fenilo, en donde el grupo fenilo representado por R<sup>3</sup> está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro y -CN.

5 R<sup>c</sup>, si está presente, es H.

Los valores para las variables restantes son como se define para la Fórmula I o en la primera realización alternativa.

En una tercera realización alternativa de cualquier compuesto de las fórmulas I a VI, R<sup>1</sup> es metilo; R<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>OH; y R<sup>3</sup> es isopropilo. Los valores para las variables restantes son como se define para la Fórmula I o para la primera o segunda realización alternativa.

10 En una cuarta realización alternativa de cualquier compuesto de las fórmulas I a VI, R<sup>4</sup> es halógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, haloalcoxi, haloalquilo, -N(R)<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(haloalquilo), -C(O)(alquilo), -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -CN, hidroxialquilo o dihidroxialquilo. Los valores para las variables restantes son como se define para la Fórmula I o para la primera, segunda o tercera realizaciones alternativas.

15 En una quinta realización alternativa de cualquier compuesto de las fórmulas I a VI, R<sup>4</sup> es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, o haloalcoxi. Los valores para las variables restantes son como se define para la Fórmula I o para la primera, segunda o tercera realizaciones alternativas.

20 En una sexta realización alternativa de cualquier compuesto de las fórmulas I a VI, R<sup>4</sup> es metilo, etilo, hidroxilo, -CF<sub>3</sub>, isopropilo, ciclopropilo, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(OH)(CH<sub>2</sub>)(OH), -C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(OH)(CH<sub>3</sub>), -CH(OH)(CH<sub>2</sub>)(CH<sub>3</sub>), -CH(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)O(CH<sub>2</sub>)(CH<sub>3</sub>), -C(O)O(*terc*-butilo), -C(O)O(C)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(CF<sub>3</sub>), -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o -OCH<sub>3</sub>. Preferiblemente, R<sup>5</sup> es -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH. Los valores para las variables restantes son como se define para la Fórmula I o para la primera, segunda o tercera realizaciones.

25 En una séptima realización alternativa de cualquier compuesto de las fórmulas I a VI, R<sup>4</sup> es metilo, metilo halogenado, ciclopropilo, -OCHF<sub>2</sub> o -OCH<sub>3</sub>. Preferiblemente, R<sup>4</sup> es CF<sub>3</sub>. Los valores para las variables restantes son como se define para la Fórmula I o para la primera, segunda o tercera realizaciones alternativas.

30 Otra realización de la invención es un compuesto representado por la fórmula I, II, III, IV, V o VI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son como se define para la fórmula (I) o en la primera, segunda o tercera realizaciones alternativas, siempre que el compuesto comprenda al menos un grupo representado por -C(O)OR.

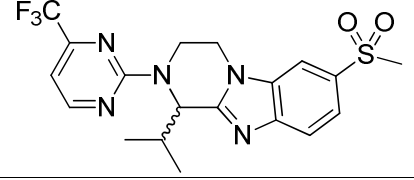
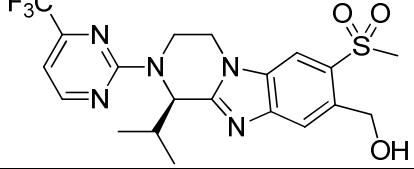
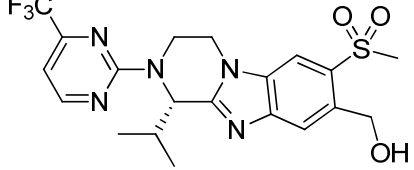
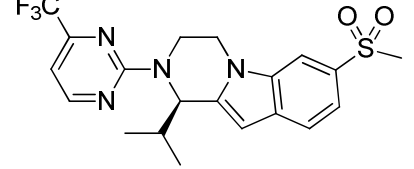
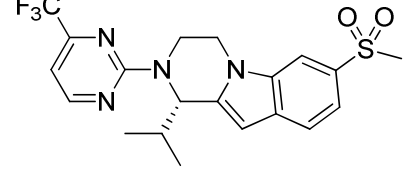
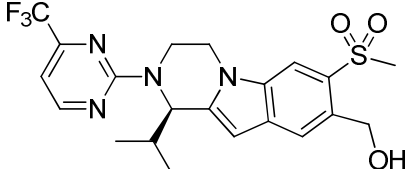
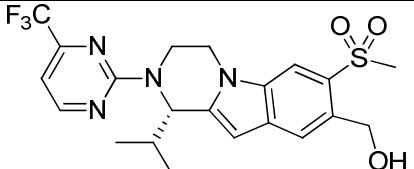
Otra realización de la invención es un compuesto representado por la fórmula I, II, III, IV, V o VI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son como se define para la fórmula (I) o en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima realización alternativa, siempre que el compuesto no comprenda grupos representados por -C(O)OR.

35 Los compuestos de la invención contienen al menos un centro quiral y, por lo tanto, existen como enantiómeros. Cuando los compuestos de la invención se representan o nombran sin indicar la estereoquímica, debe entenderse que están abarcadas las formas enantioméricamente puras y las mezclas de enantiómeros, incluso las mezclas racémicas.

40 Cuando se designa un compuesto por un nombre o estructura que indica un solo enantiómero, a menos que se indique de otra manera, el compuesto es al menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,5% ó 99,9% ópticamente puro (también referido como "enantioméricamente puro"). La pureza óptica es el peso del enantiómero nombrado o representado en la mezcla dividido entre el peso total de ambos enantiómeros en la mezcla.

En una séptima realización alternativa, un compuesto de la invención se representa por un compuesto en la Tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Tabla 1.

Compuesto No.	Ejemplo No.	Estructura
E1	Ejemplo 1	
E2a	Ejemplo 2, isómero 1	
E2b	Ejemplo 2, isómero 2	
E3a	Ejemplo 3, isómero 1	
E3b	Ejemplo 3, isómero 2	
E4a	Ejemplo 4, isómero 1	
E4b	Ejemplo 4, isómero 2	

5

10

15

20

25

30

## B. Definiciones

A menos que se especifique de otra manera, los siguientes términos usados en la presente memoria se definen como sigue.

5 "Sujeto", "paciente" y "mamífero" se usan indistintamente en la presente memoria. En una realización, el sujeto es un animal no humano tal como un primate no humano (por ejemplo, un mono, chimpancé), un animal de granja (por ejemplo, un caballo, vaca, cerdo, pollo, u oveja), un animal de laboratorio (por ejemplo, una rata o ratón), o un animal de compañía (por ejemplo, un perro, gato, cobaya o conejo). En una realización preferida, el sujeto es un ser humano.

10 "Compuesto(s) de la invención" se refiere a los compuestos representados por la Fórmula Estructural I, II, III, VI, V, VI; un compuesto representado en la Tabla 1; un compuesto nombrado o representado en los ejemplos de la presente memoria como el o los compuestos finales de los ejemplos; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. "Compuesto(s) de la invención" también incluye la forma neutra de los compuestos como se representa en la presente memoria.

15 "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a un componente que, dentro del alcance del juicio médico sólido, es adecuado para usarse en contacto con los tejidos del sujeto, tal como seres humanos y otros mamíferos, sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y están en proporción con una relación de riesgo/beneficio razonable.

20 En la invención se incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria. Los compuestos descritos tienen grupos amino básicos y, por lo tanto, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácido o ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la invención incluyen sales de ácidos inorgánicos (tales como ácido clorhídrico, ácidos bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico), y de ácidos orgánicos (tales como, ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácidos benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluenosulfónico, y tartárico). Los compuestos de la invención con grupos ácidos, tales como ácidos carboxílicos, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con base o bases farmacéuticamente aceptables. Las sales básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino (tales como sales de sodio y potasio), y sales de metal alcalinotérreo (tales como sales de magnesio y calcio). Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445.

30 Los "receptores X del hígado o LXR" incluyen los subtipos tanto  $\alpha$  como  $\beta$  del receptor X del hígado. En una realización, los compuestos descritos se unen selectivamente a, y regulan al alza la actividad del subtipo LXR $\beta$  sobre el subtipo LXR $\alpha$ . "Modular" un receptor significa que hay un cambio o alteración en la actividad de una molécula de interés, por ejemplo, la actividad biológica del receptor X del hígado. La modulación puede ser una regulación al alza (incremento) o una regulación a la baja (disminución) de la magnitud de una cierta actividad o función de la molécula de interés. Las actividades y funciones ejemplares de una molécula incluyen, pero no están limitadas a, características de unión, actividad enzimática, activación del receptor celular, actividad transcripcional, y transducción de la señal. En una realización, los compuestos de la invención son agonistas de LXR que, por ejemplo, regulan al alza o regulan a la baja genes que son objetivos transcripcionales de LXR (es decir, "los genes diana de LXR").

40 "Tratar" o "tratamiento" incluyen tratamientos tanto terapéuticos como profilácticos, y significan mejorar, disminuir, suprimir, atenuar, reducir, detener, o estabilizar el desarrollo o progresión de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad o trastorno delineado en la presente memoria), reducir la severidad de la enfermedad, o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad.

45 "Enfermedad" o "trastorno" significa cualquier afección que se modula o afecta de otra manera por la actividad de LXR o en la que está implicada la actividad de LXR. Las enfermedades o trastornos incluyen aquellas que están asociadas con, o cuyos síntomas se originan de las complicaciones de, la alteración del transporte del colesterol, transporte inverso del colesterol, metabolismo de los ácidos grasos, absorción del colesterol, reabsorción del colesterol, secreción del colesterol, excreción del colesterol o metabolismo del colesterol.

50 "Cantidad efectiva" es la cantidad del compuesto que es suficiente para tratar (terapéuticamente o profilácticamente) el trastorno diana o en la que se obtiene un resultado clínico beneficioso cuando se administra el compuesto a un sujeto en un régimen de dosificación apropiado. Las dosis efectivas también variarán, como será reconocido por el experto en la técnica, dependiendo de la enfermedad que se está tratando, la severidad de la enfermedad, la ruta de administración, el sexo, edad y salud general del paciente, el uso de excipientes, la posibilidad de uso conjunto con otros tratamientos terapéuticos tales como el uso de otros agentes y el criterio del médico responsable u otro proveedor de servicios sanitarios. Por ejemplo, una cantidad efectiva es suficiente para reducir o mejorar la severidad, duración o progresión del trastorno que se está tratando, prevenir el avance del trastorno que se está tratando, causar la regresión del trastorno que se está tratando, o intensificar o mejorar el o los efectos profilácticos o terapéuticos de otra terapia. Por ejemplo,



cuando un compuesto de la invención se administra a un sujeto con cáncer, un "resultado clínico beneficioso" incluye una reducción de la masa de tumor, una reducción de metástasis, una reducción de la severidad de los síntomas asociados con el cáncer y/o un incremento en la longevidad del sujeto en comparación con la ausencia de tratamiento. Cuando un compuesto de la invención se administra a un sujeto con un trastorno tal como aterosclerosis, un "resultado clínico beneficioso" incluye reducción de la severidad o número de síntomas asociados con el trastorno, reducir el colesterol, o incrementar la longevidad del sujeto en comparación con la ausencia de tratamiento. Las dosificaciones recomendadas de los agentes usados actualmente para el tratamiento de un trastorno se pueden obtener a partir de varias referencias que incluyen, pero no están limitadas a, Hardman *et al.*, eds., 1996, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics 9ª Ed, Mc-Graw-Hill, Nueva York; Physician's Desk Reference (PDR) 57ª Ed., 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva de un compuesto de esta invención está en el intervalo de 0,5 mg a 2.000 mg, o de 0,5 mg a 1.000 mg, o de 0,5 mg a 500 mg, o de 0,5 mg a 100 mg, o de 100 mg a 1.000 mg, o de 20 mg a 2.000 mg por tratamiento. Típicamente, el tratamiento se administra de una a tres veces al día.

"Halo" o "halógeno" significa cloro, bromo, flúor o yodo. En una realización, halo es flúor.

"Alquilo" significa un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene de 1 a 15 átomos de carbono en la cadena. En una realización, los grupos alquilo tienen de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. En otra realización, los grupos alquilo tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo ejemplares incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, n-pentilo, 3-pentilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, y dodecilo.

"Alcoxi" es un grupo alquilo que está unido a otro resto por medio de un oxígeno enlazador (-O(alquilo)). Los ejemplos no limitantes incluyen metoxi, etoxi, propoxi, y butoxi.

"Haloalquilo" o "alquilo halogenado" significa un grupo alquilo en el que uno o más, incluyendo todos, de los radicales hidrógeno están reemplazados por un grupo halo, en donde cada grupo halo se selecciona independientemente de -F, -Cl, -Br, e -I. Por ejemplo, el término "halometilo" o "metilo halogenado" significa un metilo en el que uno a tres radical(es) hidrógeno han sido reemplazados por un grupo halo. Los grupos haloalquilo representativos incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, bromometilo, 1,2-dicloroetilo, 4-yodobutilo, 2-fluoropentilo, y similares. Otros ejemplos incluyen grupos tales como, pero no limitados a, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>F)<sub>2</sub>, -CH(CHF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>.

"Haloalcoxi" es un grupo haloalquilo que está unido a otro resto por medio de un oxígeno enlazador, tal como, pero no limitado a, -OCHCF<sub>2</sub> o -OCF<sub>3</sub>.

"Alcoxialquilo" es un grupo alcoxi que está unido a otro resto por medio de un alquilo enlazador. "Hidroxialquilo" o "dihidroxialquilo" es uno o dos grupos hidroxilo, respectivamente, que están unidos a otro resto por medio de un alquilo enlazador. "Hidroxialquilo" o "dihidroxialquilo" representativos incluyen -CH<sub>2</sub>OH, -CH(OH)(CH<sub>2</sub>)(OH), -C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(OH)(CH<sub>3</sub>), -CH(OH)(CH<sub>2</sub>)(CH<sub>3</sub>), -CH(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH), y similares.

"Cicloalquilo" significa un sistema de anillo no aromático monocíclico de 3 a 10 átomos de carbono. En una realización, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

"Cicloalcoxi" significa un grupo cicloalquilo que está unido a otro resto por medio de un oxígeno enlazador (-O(cicloalquilo)).

"Heterociclo no aromático monocíclico" significa un único anillo heterocíclico saturado, que tiene típicamente de 3 a 10 miembros y más típicamente de 3 a 7 miembros en el anillo, en donde al menos un átomo del anillo es un heteroátomo tal como, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. Un heterociclo no aromático monocíclico de 3 a 4 miembros puede contener hasta 2 heteroátomos; un heterociclo monocíclico de 5-6 miembros puede contener hasta 3 heteroátomos y un heterociclo no aromático monocíclico de 7 a 10 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos. El heterociclo no aromático monocíclico puede estar unido a otro grupo por medio de cualquier heteroátomo o átomo de carbono del heterociclo no aromático monocíclico. Los heterociclos no aromáticos monocíclicos representativos incluyen morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isotiazolidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y similares. En una realización, un heterociclo no aromático monocíclico es un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, ó 7 miembros.

"Heteroaromático monocíclico" comprende miembros del anillo que son átomos de carbono y uno o más miembros del anillo que son heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El punto de unión de un anillo heteroaromático monocíclico a otro grupo puede ser bien un átomo de carbono o un heteroátomo del heteroaromático. En una realización, el anillo heteroaromático monocíclico se selecciona de anillos heteroaromáticos monocíclicos de 5 a 8 miembros. Los grupos heteroaromáticos monocíclicos

representativos incluyen piridilo, 1-oxo-piridilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, un triazinilo, triazolilo, tiadiazolilo, y tetrazolilo.

### C. Composiciones farmacéuticas, formulaciones y dosificaciones

5 En una realización, se proporciona en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 En las composiciones farmacéuticas de la invención, el compuesto de la invención está presente en una cantidad efectiva. La interrelación de dosificaciones para animales y seres humanos (basadas en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en Freireich *et al.*, *Cancer Chemother. Rep.*, 1966, 50:219. El área de superficie corporal puede determinarse aproximadamente a partir de la altura y peso del paciente. Véase, por ejemplo, *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 1970, 537.

15 Los moduladores de LXR de la presente memoria (por ejemplo, el o los compuestos de la invención) pueden formularse como composiciones farmacéuticas y administrarse a un sujeto, tal como un ser humano, en una variedad de formas adaptadas a la ruta de administración elegida. Las rutas de administración típicas de dichas composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, oral, tópica, bucal, transdérmica, inhalación, parenteral, sublingual, rectal, vaginal, e intranasal. El término parenteral como se usa en la presente memoria incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intratecal, intraesternal o técnicas de infusión. Los métodos para formular composiciones farmacéuticas son muy conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", University of the Sciences in Philadelphia, ed., 21<sup>a</sup> edición, 2005, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, PA. Cada uno de los moduladores de LXR puede usarse solo o en combinación como una parte de una composición farmacéutica de la invención.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse combinando un compuesto de la invención con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado, y pueden formularse en preparaciones en formas sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, disoluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas, y aerosoles. De esta manera, los presentes compuestos pueden administrarse sistémicamente, por ejemplo oralmente, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. Pueden estar incluidas en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, pueden estar comprimidas en comprimidos o pueden incorporarse directamente con el alimento de la dieta del paciente. Para administración terapéutica oral, el compuesto activo puede combinarse con uno o más excipientes y usarse en la forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares.

30 Se pueden obtener comprimidos adecuados, por ejemplo, mezclando uno o más compuestos de la invención con excipientes conocidos, por ejemplo, diluyentes, vehículos, disgregadores, adyuvantes, tensioactivos, aglutinantes y/o lubricantes inertes. Los comprimidos también pueden consistir en varias capas.

35 Los compuestos de la invención pueden formularse adecuadamente en composiciones farmacéuticas para su administración a un sujeto. Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen opcionalmente uno o más vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables, tales como lactosa, almidón, celulosa y dextrosa. También se pueden incluir otros excipientes, tales como agentes saporíferos; edulcorantes; y conservantes, tales como metil, etil, propil y butil parabenos. Los listados más completos de excipientes adecuados pueden encontrarse en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (5<sup>a</sup> Ed., Pharmaceutical Press (2005)). Un experto en la técnica sabría cómo preparar formulaciones adecuadas para varios tipos de rutas de administración. Los procedimientos e ingredientes convencionales para la selección y preparación de formulaciones adecuadas se describen, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (2003-20<sup>a</sup> edición) y en *The United Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19)*, publicada en 1999. Los vehículos, diluyentes y/o excipientes son "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición farmacéutica e inoocuos para el receptor de los mismos.

45 Típicamente, para administración terapéutica oral, un compuesto de la invención puede incorporarse con un excipiente y usarse en la forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares.

50 Típicamente, para administración parenteral, se pueden preparar disoluciones de un compuesto de la invención generalmente en agua, mezclada convenientemente con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, DMSO, y mezclas de los mismos con o sin alcohol, y en aceites. Bajo condiciones comunes de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Típicamente, para uso inyectable, disoluciones o dispersión acuosas estériles de, y polvos estériles de, un compuesto de

la invención para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles.

Para administración nasal, los compuestos de la invención pueden formularse como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones en aerosol comprenden típicamente una disolución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso fisiológicamente aceptable y se presentan habitualmente en cantidades de dosis única o múltiple en forma estéril en un contenedor sellado, que puede tener la forma de un cartucho o repuesto para uso con un dispositivo atomizador. Alternativamente el contenedor sellado puede ser un dispositivo de dispensación unitaria, tal como un inhalador nasal de dosis única o un dispensador de aerosol equipado con una válvula dosificadora, destinado a desecharse después de usarse. Cuando la forma de dosificación comprende a un dispensador de aerosol, contendrá un propelente que puede ser un gas comprimido, tal como aire comprimido o un propelente orgánico tal como un fluoroclorohidrocarburo. Las formas de dosificación de aerosol también pueden tener forma de un atomizador de bomba.

Para administración bucal o sublingual, los compuestos de la invención pueden formularse con un vehículo tal como azúcar, goma arábica, tragacanto o gelatina y glicerina, como comprimidos, tabletas o pastillas.

Para administración rectal, los compuestos de la invención pueden formularse en la forma de supositorios que contienen una base de supositorio convencional, tal como manteca de cacao.

La administración tópica y/o local de los compuestos de la invención se puede lograr de una variedad de formas que incluyen, pero no están limitadas a, ungüentos, lociones, pastas, cremas, geles, polvos, gotas, preparados para atomizar, disoluciones, inhalantes, parches, supositorios, enemas de retención, comprimidos o píldoras masticables o chupables y aerosoles. La administración tópica y/o local también puede implicar el uso de administración transdérmica, tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. Para administración tópica y/o local, los compuestos de la invención pueden formularse como ungüentos, cremas, leches, emplastos, polvos, almohadillas impregnadas, *syndets*, disoluciones, geles, preparados para atomizar, espumas, suspensiones, lociones, barras, champús o bases de lavado. Los compuestos de la invención también pueden administrarse en la forma de suspensiones de lípido o vesículas de polímero, o nanoesferas o microesferas o parches de polímero e hidrogeles para liberación controlada.

#### D. Métodos de tratamiento y uso de los moduladores de LXR

En la presente memoria se proporciona un método de tratamiento de un sujeto con una enfermedad o trastorno que es tratable por modulación de LXR. En una realización, el LXR se modula regulando al alza la actividad de LXR. El método comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de la invención. Además, en la presente memoria se proporciona el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto con una enfermedad o trastorno que es tratable regulando al alza la actividad de LXR en un sujeto que lo necesita.

Los métodos proporcionados en la presente memoria pueden ser útiles para trastornos tratables con modulación de LXR, en particular agonismo de LXR.

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con la alteración del transporte del colesterol, transporte inverso del colesterol, metabolismo de ácidos grasos, absorción del colesterol, reabsorción del colesterol, secreción del colesterol, excreción del colesterol o metabolismo del colesterol. Las enfermedades o trastornos representativos incluyen, pero no están limitadas a, un trastorno de lípidos; cáncer, particularmente cánceres dependientes de hormonas, que incluyen cáncer del ovario, mama y próstata; afección de la piel acneiforme; enfermedad inflamatoria de la piel; trastorno inmunológico; afección caracterizada por una perturbación de la función de la barrera epidérmica; afección de diferenciación perturbada o exceso de proliferación de la epidermis o membrana mucosa; enfermedad cardiovascular; trastornos del aparato reproductor; patología del nervio óptico y retinal; neuropatía degenerativa que ocurre en una enfermedad; enfermedad autoinmune; daño traumático del sistema nervioso central o periférico; enfermedad neurodegenerativa; un proceso degenerativo debido a envejecimiento; enfermedades o trastornos del riñón; y osteoporosis y enfermedades relacionadas.

En otra realización, la enfermedad o trastorno es hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad de hígado graso no alcohólica (NAFLD), hiperglucemia, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad de cálculos biliares, acné vulgar, dermatitis (que incluye, pero no está limitada a, psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica y eccema), heridas de la piel, envejecimiento de la piel, fotoenvejecimiento, arrugas, diabetes, enfermedad de Niemann-Pick de tipo C, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, inflamación, xantoma, obesidad, síndrome metabólico, síndrome X, apoplejía, enfermedad oclusiva periférica, pérdida de memoria, neuropatías diabéticas, proteinuria, glomerulopatías (que incluyen, pero no están limitadas a, nefropatía diabética, nefropatía hipertensiva, nefropatía de IGA, glomeruloesclerosis segmental focal), hiperfosfatemia, complicaciones cardiovasculares de la hiperfosfatemia, cáncer, esclerosis múltiple, u osteoporosis.

En otra realización, la enfermedad o trastorno es acné común, comedones; polimorfos; rosácea; acné noduloquístico;

acné conglobado; acné senil; acné secundario que incluye, pero no está limitado a, acné solar, medicinal y ocupacional; ictiosis; afecciones ictiosiformes; enfermedad de Darier; queratodermia palmoplantar; leucoplaquia; afecciones leucoplaquiformes; Líquen cutáneo o mucoso (oral); afecciones o trastornos dermatológicos con un componente inflamatorio inmunoalérgico, con o sin un trastorno de proliferación celular, que incluyen, pero no están limitados a, 5 psoriasis cutánea, psoriasis mucosa, psoriasis ungueal, reumatismo psoriático, atopía cutánea, que incluye eccema, atopía respiratoria e hipertrofia gingival; proliferaciones dérmicas o epidérmicas benignas o malignas, de origen viral o no viral que incluyen, pero no están limitadas a, verrugas comunes, verrugas planas, epidermodisplasia verruciforme, papilomatosis oral o florida, y linfoma T o linfoma de células T cutáneo; proliferaciones que pueden ser inducidas por la luz ultravioleta, que incluyen, pero no están limitadas a, epiteloma basocelular y epiteloma espinocelular; lesiones de la 10 piel precancerosas que incluyen, pero no están limitadas a, queratoacantomas; dermatitides inmune, que incluye, pero no está limitada a, lupus eritematoso; enfermedades ampollosas inmunes; enfermedades de colágeno que incluyen, pero no están limitadas a, esclerodermia; afecciones o trastornos dermatológicos o sistémicos con un componente inmunológico; trastornos de la piel debidos a exposición a la radiación UV; envejecimiento fotoinducido o cronológico de la piel; pigmentaciones actínicas; queratosis; patología asociada con envejecimiento cronológico o actínico, que incluye, 15 pero no está limitado a, xerosis; trastornos de la función sebácea que incluyen, pero no están limitados a, hiperseborrea de acné, seborrea simple y dermatitis seborreica; trastornos de cicatrización que incluyen pero no están limitados a, estrías; trastornos de pigmentación que incluyen pero no están limitados a, hiperpigmentación, melasma, hipopigmentación y vitíligo; y alopecia que incluye, pero no está limitada a, alopecia asociada con quimioterapia y alopecia asociada con radiación.

20 En una realización, la enfermedad o trastorno es hipercolesterolemia, aterosclerosis o dislipidemia. En otra realización, la enfermedad o trastorno es aterosclerosis o dislipidemia. En otra realización más, la enfermedad o trastorno es aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer o dermatitis.

La solicitud ilustra además un método para incrementar el transporte inverso del colesterol y/o para inhibir la progresión de o estimular la regresión de la aterosclerosis.

25 La solicitud ilustra además un método de tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con una necesidad de incrementar los niveles de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL), que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención a un mamífero (particularmente un ser humano) que lo necesita.

30 La solicitud ilustra además un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con una necesidad de disminuir los niveles de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL), que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención a un mamífero (particularmente un ser humano) que lo necesita.

Adicionalmente, en la presente memoria se proporciona un método para incrementar la expresión de una proteína del casete de unión de ATP en las células de un sujeto, aumentando de esta manera el transporte inverso del colesterol en un sujeto usando los compuestos de la invención y composiciones proporcionadas en la presente memoria.

35 Se conocen en la técnica y están disponibles procedimientos estándares fisiológicos, farmacológicos y bioquímicos para evaluar los compuestos de la presente invención para determinar su capacidad para modular la actividad de LXR. Dichos ensayos incluyen, por ejemplo, ensayos de unión, ensayos de polarización de fluorescencia, ensayos de reclutamiento de coactivador basados en FRET, y ensayos de cotransfección basados en células. Los compuestos de la presente invención pueden evaluarse para determinar su capacidad para modular la expresión de genes que se saben que son modulados por LXR. Pueden usarse modelos animales establecidos para estudiar los perfiles de los compuestos de la 40 presente invención con respecto a los parámetros directamente relevantes para las enfermedades o trastornos, incluyendo aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, y afecciones de la piel. De esta manera, los compuestos de la presente invención pueden ensayarse en modelos animales *in vivo* mediante una variedad de rutas de administración, por ejemplo, sonda oral. Típicamente, la exposición al compuesto *in vivo* puede examinarse en el plasma y en los tejidos de interés. La actividad de LXR (según se detecta por la expresión genética de genes respondedores a LXR) puede 45 examinarse en sangre completa y tejidos de interés. Los lípidos pueden cuantificarse en el plasma y el hígado.

En particular, los compuestos de la presente invención pueden ensayarse para determinar su actividad sobre los transportadores de colesterol del casete de unión de ATP (ABC), tales como ABCA1 y ABCG1, y sobre marcadores lipogénicos, tales como SREBP1c a nivel de expresión génica y de proteínas. Las consecuencias funcionales de la inducción del transportador ABC pueden examinarse en modelos celulares de eflujo de colesterol y en modelos animales 50 de la ruta inversa del colesterol y aterosclerosis. Los marcadores lipogénicos pueden examinarse en modelos animales midiendo los niveles de triglicéridos en el plasma e hígado.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse solos (es decir, como una monoterapia) o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos efectivos para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriores. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender los compuestos descritos solos como el único agente

farmacéuticamente activo o pueden comprender uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales.

La solicitud ilustra además una terapia de combinación para tratar o mejorar una enfermedad o trastorno descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones, la terapia de combinación comprende administrar al menos un compuesto representado por la Fórmula Estructural I, II, III, IV, V o VI, en combinación con uno o más agentes para el tratamiento o mejora de una enfermedad o trastorno descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones, la terapia de combinación comprende administrar al menos un compuesto representado por la Fórmula Estructural I, II, III, IV, V o VI en combinación con uno o más agentes para el tratamiento de enfermedades que incluyen hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia, esteatosis hepática, NASH, NAFLD, hiperglucemia, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad de cálculos biliares, acné vulgar, dermatitis (incluyendo, pero no limitada a, psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica y eccema), heridas de la piel, envejecimiento de la piel, fotoenvejecimiento, arrugas, diabetes, enfermedad de Niemann-Pick de tipo C, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, inflamación, xantoma, obesidad, síndrome metabólico, síndrome X, apoplejía, enfermedad oclusiva periférica, pérdida de memoria, neuropatías diabéticas, proteinuria, glomerulopatías (incluyendo, pero no limitada a, nefropatía diabética, nefropatía hipertensiva, nefropatía de IGA, glomeruloesclerosis segmental focal), hiperfosfatemia, complicaciones cardiovasculares de la hiperfosfatemia, cáncer, esclerosis múltiple u osteoporosis.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se usan en combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de la diabetes, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, hipertensión u obesidad. Los agentes para el tratamiento de la diabetes incluyen insulinas, tales como Humulin® (Eli Lilly), Lantus® (Sanofi Aventis), Novolin® (Novo Nordisk), y Exubera® (Pfizer); agonistas de PPAR gamma, tales como Avandia® (maleato de rosiglitazona, GSK) y Actos® (hidrocloruro de pioglitazona, Takeda/Eli Lilly); sulfonilureas, tales como Amaryl® (glimepirida, Sanofi Aventis), Diabeta® (gliburida, Sanofi Aventis), Micronase® /Glynase® (gliburida, Pfizer), y Glucotrol® /Glucotrol XL® y (glipizida, Pfizer); meglitinidas, tales como Prandin®/NovoNorm® (repaglinida, Novo Nordisk), Starlix® (nateglinida, Novartis), y Glufast® (mitiglinida, Takeda); biguanidas, tales como Glucophage®/Glucophage XR® (metformina HCl, Bristol Myers Squibb) y Glumetza® (metformina HCl, comprimidos de liberación prolongada, Depomed); tiazolidindionas; análogos de amilina, análogos o agonistas de GLP-1 (que incluyen Byetta® (exenatida, Amilin/Eli Lilly) y Victoza® (liraglutida recombinante, Novo Nordisk)); inhibidores de DPP-IV que incluyen Tradjenta™ (Eli Lilly/Boehringer Ingelheim), Januvia® (Merck), Galvus® (Novartis), y Onglyza® (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca); inhibidores de PTB-1 B; inhibidores de proteína quinasa (que incluyen inhibidores de proteína quinasa activada por AMP); antagonistas de glucagón, inhibidores de de glucógeno sintasa quinasa 3 beta; inhibidores de glucosa-6-fosfatasa; inhibidores de glucógeno fosforilasa; inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa, e inhibidores de alfa-glucosidasa, tales como Precose®/Glucobay®/Prandase®/Glucor® (acarbosa, Bayer) y Glyset® (miglitol, Pfizer). Los agentes para el tratamiento de dislipidemia y enfermedad cardiovascular incluyen estatinas, fibratos y ezetimbe. Los agentes para el tratamiento de la hipertensión incluyen bloqueadores alfa, bloqueadores beta, bloqueadores del canal de calcio, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), inhibidores duales de ACE y endopeptidasa neutra (NEP), bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB), inhibidores de aldosterona sintasa, antagonistas del receptor de aldosterona, o antagonistas del receptor de endotelina. Los agentes para el tratamiento de la obesidad incluyen orlistat, fentermina, sibutramina y rimonabant.

La solicitud ilustra además la administración de un compuesto modulador de LXR de la invención, o composición del mismo, en una terapia de combinación con productos de combinación, tales como Avandamet® (metformina HCl y maleato de rosiglitazona, GSK); Avandaryl® (glimepirida y maleato de rosiglitazona, GSK); Metaglip® (glipizida y metformina HCl, Bristol Myers Squibb); y Glucovance® (gliburida y metformina HCl, Bristol Myers Squibb).

En algunas realizaciones, la terapia de combinación comprende administrar al menos un compuesto de la invención en combinación con uno o más compuestos seleccionados, por ejemplo, del grupo de inhibidores de beta secretasa (BACE1); inhibidores de gamma-secretasa; inhibidores de la agregación de amiloide (por ejemplo, ELND-005); sustancias modificadoras de enfermedad y/o neuroprotectores que actúan directa o indirectamente; antioxidantes (por ejemplo, vitamina E o ginkgolida); sustancias antiinflamatorias (por ejemplo, inhibidores de Cox, AINE); inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas); inhibidores de acetilcolinesterasa (por ejemplo, donepezil, rivastigmina, tacrina, galantamina, memantina, tacrina); antagonistas del receptor de NMDA (por ejemplo, memantina); agonistas del receptor de AMPA; moduladores positivos del receptor de AMPA, AMPAquinasa, inhibidores de la recaptación del receptor de monoamina, sustancias que modulan la concentración o liberación de neurotransmisores; sustancias que inducen la secreción de la hormona de crecimiento (por ejemplo, mesilato de ibutamoren y capromorelina); agonistas inversos o antagonistas del receptor de CB-1 (por ejemplo, minociclina o rifampicina); inhibidores de PDE2, PDE4, PDE5, PDE9, PDE10, agonistas inversos del receptor de GABAA, antagonistas del receptor de GABAA, agonistas o agonistas parciales o moduladores positivos del receptor nicotínico, agonistas o agonistas parciales o moduladores positivos del receptor nicotínico alfa4beta2, agonistas o agonistas parciales o moduladores positivos del receptor nicotínico alfa7; antagonistas de histamina H3, agonistas o agonistas parciales de 5 HT-4, antagonistas de 5HT-6, antagonistas del adrenergico receptor alfa2, antagonistas de calcio, agonistas o agonistas parciales o moduladores positivos del receptor

5 muscarínico M1, antagonistas del receptor muscarínico M2, antagonistas del receptor muscarínico M4, moduladores positivos metabotrópicos del receptor de glutamato 5, antidepresivos, tales como citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina y trazodona; ansiolíticos, tales como lorazepam y oxazepam, antipsicóticos, tales como aripiprazol, clozapina, haloperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona, y otras sustancias que modulan receptores o enzimas de manera tal que la eficacia y/o seguridad de los compuestos según la invención se incrementa y/o se reducen sus efectos secundarios indeseables. Los compuestos según la invención también pueden usarse en combinación con inmunoterapias para el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en la presente memoria.

10 La terapia de combinación incluye la coadministración de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes, la administración secuencial de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes, la administración de una composición que contiene un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes, o la administración simultánea de composiciones separadas que contienen un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes.

#### E. Síntesis ejemplares

##### Descripción general de los métodos sintéticos

15 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse fácilmente según los siguientes esquemas y ejemplos de reacción, o modificaciones de los mismos, usando materiales de partida fácilmente disponibles, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales. Muchas de las reacciones también pueden efectuarse bajo condiciones de microondas o usando calentamiento convencional, o utilizando otras tecnologías tales como reactivos/secuestradores de fase sólida, o química de flujo. En estas reacciones, también es posible usar variantes que en sí mismas son conocidas para los expertos en la técnica, pero no se mencionan con mayor detalle. Además, otros métodos para preparar los compuestos de la invención serán evidentes fácilmente para un experto en la técnica a la luz de los siguientes esquemas y ejemplos de reacción. En los casos en los que los intermedios sintéticos y productos finales contienen grupos funcionales potencialmente reactivos, por ejemplo grupos amino, hidroxilo, tiol y ácido carboxílico, que pueden interferir con la reacción deseada, puede ser ventajoso emplear formas protegidas del intermedio. Los métodos para la selección, introducción y eliminación posterior de los grupos protectores son muy conocidos para los expertos en la técnica. En la siguiente discusión, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados indicados anteriormente, a menos que se indique de otra manera. Las abreviaturas usadas en estos detalles experimentales se listan más abajo y las adicionales serán conocidas para el experto en la técnica de síntesis. Además, se puede hacer referencia a las siguientes referencias sobre métodos de síntesis adecuados como se describe en March, *Advanced Organic Chemistry*, 3a edición, John Wiley & Sons, 1985, Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª edición, John Wiley & Sons, 1991, y Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 4ª edición, VCH publishers Inc., 1989.

25 Generalmente, los reactivos de los esquemas de reacción se usan en cantidades equimolares; sin embargo, en determinados casos puede ser deseable usar un exceso de un reactivo para dirigir la reacción hasta su terminación. Éste es especialmente el caso cuando el exceso de reactivo puede ser separado fácilmente por evaporación o extracción. Las bases empleadas para neutralizar el HCl en las mezclas de reacción generalmente se usan en un exceso ligero a sustancial (1,05-5 equivalentes).

35 Cuando se presentan datos de RMN, los espectros se obtuvieron en un aparato Varian 400 (400 MHz) ó 300 (300 MHz) y se reportan como ppm campo abajo del tetrametilsilano, con el número de protones, multiplicidades y constantes de acoplamiento indicadas entre paréntesis junto con la referencia al disolvente deuterado.

Los datos de LC-MS se obtuvieron utilizando una o más de las siguientes condiciones cromatográficas:

40 Método 1 (10-80, 2 min)

Columna	Xtimate™ C18 2,1*30mm, 3µm		
Fase Móvil	A: agua (4 L) + TFA (1,5 mL)		
	B: acetonitrilo (4 L) + TFA (0,75 mL)		
	Tiempo (min)	A%	B%
	0	90	10
	0,9	20	80
	1,5	20	80
45	1,51	90	10
	2	90	10
Velocidad de flujo	1,2 mL/min		
Longitud de onda	UV 220nm		
Temp. de horno	50°C		
Ionización MS	ESI		

# ES 2 598 653 T3

**Método 2** (30-90, 2 min)

	Columna	Xtimate™ C18 2,1*30mm, 3µm		
5	Fase Móvil	A: agua (4 L) + TFA (1,5 mL) B: acetonitrilo (4 L) + TFA (0,75 mL)		
		Tiempo (min)	A%	B%
		0	70	30
		0,9	10	90
		1,5	10	90
		1,51	70	30
		2	70	30
10	Velocidad de flujo	1,2 mL/min		
	Longitud de onda	UV 220nm		
	Temp. de horno	50°C		
	Ionización MS	ESI		

**Método 3** (0-60, 2 min)

	Columna	Xtimate™ C18 2,1*30mm, 3µm		
15	Fase Móvil	A: agua (4 L) + TFA (1,5 mL) B: acetonitrilo (4 L) + TFA (0,75 mL)		
		Tiempo (min)	A%	B%
		0	100	0
		0,9	40	60
		1,5	40	60
20		1,51	100	0
		2	100	0
	Velocidad de flujo	1,2 mL/min		
	Longitud de onda	UV 220nm		
	Temp. de horno	50°C		
	Ionización MS	ESI		

**Método 4:**

Sistema de HPLC: Waters ACQUITY; Columna: Waters ACQUITY CSH™ C18 1,7 µM

Precolumna: Waters Assy. Frita, 0,2 µM, 2,1 mm; Temp. columna: 40°C.

Fase móvil: A: TFA: Agua (1:1.000, v:v) Fase móvil B: TFA: ACN (1:1.000, v:v); Velocidad de flujo: 0,65 mL/min; Volumen de inyección: 2 µL; Tiempo de adquisición: aproximadamente 1.5 minutos.

**Programa de gradiente:**

Tiempo (min)	B%
0	10
0,8	90
1,20	90

1,21

10

Parámetros del Espectrómetro de Masa

- 5 Espectrómetro de Masas: Waters SQD; Ionización: Ionización por electropulverización positiva (ESI); Modo de escaneo (100-1400 m/z cada 0,2 segundos); Voltaje capilar ES: 3,5 kv; Voltaje cono ES: 25 v Temperatura de la fuente: 120°C; Temperatura de desolvatación: 500°C; Flujo de gas de desolvatación: Ajuste de nitrógeno 650 (L/h); Flujo de gas de cono: Ajuste de nitrógeno 50 (L/h).

La separación por SFC de los compuestos de la invención se hizo de acuerdo con los siguientes métodos.

Método A:

- 10 Instrumento: Thar SFC 80; Columna: AD 250mm\*30mm, 5µm; Fase móvil: A: CO<sub>2</sub> supercrítico, B: IPA (0,05% DEA), A: B =80:20 a 60ml/min; Temp. columna: 38°C; Presión de boquilla: 100 Bares; Temp. boquilla: 60°C; Temp. evaporador: 20°C; Temp. compensador: 25°C; Longitud de onda: 220nm.

Método B:

- 15 Instrumento: SFC MG2; Columna: OJ 250mm\*30mm, 5µm; Fase móvil: A: CO<sub>2</sub> supercrítico, B: MeOH(0,05% DEA), A:B =90:10 a 70ml/min; Temp. columna: 38°C; Presión de boquilla: 100 Bares; Temp. boquilla: 60°C; Temp. evaporador: 20°C; Temp. compensador: 25°C; Longitud de onda: 220nm.

La pureza quiral de los compuestos de la invención se determinó por HPLC analítica quiral, que se efectuó usando columnas Chiralcel® o Chiralpak®, usando CO<sub>2</sub>, junto con metanol, etanol o isopropanol de 5% a 40%, conteniendo 0,05% de DEA como eluentes.

20 HPLC Analítica Quiral

Método	Información detallada
OJ-H_3_5_40_2,35ML	Columna: Chiralcel® OJ-H 250×4,6mm D.I., 5µm Fase móvil: metanol (0,05% DEA) en CO <sub>2</sub> de 5% a 40% Velocidad de flujo: 2,35mL/min Longitud de onda: 220nm
OJ-H_3_5_40_2,5ML	Columna: Chiralcel® OJ-H 250×4,6mm D.I., 5µm Fase móvil: metanol (0,05% DEA) en CO <sub>2</sub> de 5% a 40% Velocidad de flujo: 2,5mL/min Longitud de onda: 220nm
25 AS-H_3_5_40_2,35ML	Columna: Chiralpak® AS-H 250×4,6mm D.I., 5µm Fase móvil: metanol (0,05% DEA) en CO <sub>2</sub> de 5% a 40% Velocidad de flujo: 2,35mL/min Longitud de onda: 220nm
AS-H_4_5_40_2,5ML	Columna: Chiralpak® AS-H 250×4,6mm D.I., 5µm Fase móvil: iso-propanol (0,05% DEA) en CO <sub>2</sub> de 5% a 40% Velocidad de flujo: 2,5mL/min Longitud de onda: 220nm
AS-H_5_5_40_2,35ML	Columna: Chiralpak® AS-H 250×4,6mm D.I., 5µm Fase móvil: etanol (0,05% DEA) en CO <sub>2</sub> de 5% a 40% Velocidad de flujo: 2,35mL/min Longitud de onda: 220nm
30 AS-H_3_5_40_2,5ML	Columna: Chiralpak® AS-H 250×4,6mm D.I., 5µm Fase móvil: metanol (0,05% DEA) en CO <sub>2</sub> de 5% a 40% Velocidad de flujo: 2,5mL/min Longitud de onda: 220nm
AD-H_3_5_40_2,35ML	Columna: Chiralpak® AD-H 250×4,6mm D.I., 5µm Fase móvil: metanol (0,05% DEA) en CO <sub>2</sub> de 5% a 40% Velocidad de flujo: 2,35mL/min Longitud de onda: 220nm
AD-H_5_5_40_2,35ML	Columna: Chiralpak® AD-H 250×4,6mm D.I., 5µm Fase móvil: etanol (0,05% DEA) en CO <sub>2</sub> de 5% a 40% Velocidad de flujo: 2,35mL/min Longitud de onda: 220nm
35 OD-3_3_5_40_2,5ML	Columna: Chiralcel® OD-3 150×4,6mm D.I., 3µm Fase móvil: metanol (0,05% DEA) en CO <sub>2</sub> de 5% a 40% Velocidad de flujo: 2,5mL/min Longitud de onda: 220nm



5	OD-3_4_5_40_2,5ML	Columna: Chiralcel® OD-3 150×4,6mm D.I., 3µm Fase móvil: iso-propanol (0,05% DEA) en CO <sub>2</sub> de 5% a 40% Velocidad de flujo: 2,5mL/min Longitud de onda: 220nm
	OD-3_5_5_40_2,5ML	Columna: Chiralcel® OD-3 150×4,6mm D.I., 3µm Fase móvil: etanol (0,05% DEA) en CO <sub>2</sub> de 5% a 40% Velocidad de flujo: 2,5mL/min Longitud de onda: 220nm
	AD-3_3_5_40_2,5ML	Columna: Chiralpak® AD-3 150×4,6mm D.I., 3µm Fase móvil: metanol (0,05% DEA) en CO <sub>2</sub> de 5% a 40% Velocidad de flujo: 2,5mL/min Longitud de onda: 220nm
10	AD-3_4_5_40_2,5ML	Columna: Chiralpak® AD-3 150×4,6mm D.I., 3µm Fase móvil: iso-propanol (0,05% DEA) en CO <sub>2</sub> de 5% a 40% Velocidad de flujo: 2,5mL/min Longitud de onda: 220nm
	AD-3_5_5_40_2,5ML	Columna: Chiralpak® AD-3 150×4,6mm D.I., 3µm Fase móvil: etanol (0,05% DEA) en CO <sub>2</sub> de 5% a 40% Velocidad de flujo: 2,5mL/min Longitud de onda: 220nm
	OD-H_3_5_40_2,35ML	Columna: Chiralcel® OD-H 250×4,6mm D.I., 5µm Fase móvil: metanol (0,05% DEA) en CO <sub>2</sub> de 5% a 40% Velocidad de flujo: 2,35mL/min longitud de onda: 220nm
15	OD-H_5_5_40_2,35ML	Columna: Chiralcel® OD-H 250×4,6mm D.I., 5µm Fase móvil: etanol (0,05% DEA) en CO <sub>2</sub> de 5% a 40% Velocidad de flujo: 2,35mL/min longitud de onda: 220nm

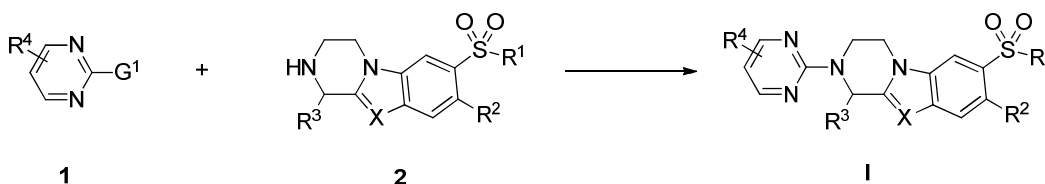
La invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos, en los cuales pueden emplearse las siguientes abreviaturas:

Abreviatura	Significado
ACN, MeCN, CH <sub>3</sub> CN	acetonitrilo
Aq	acuoso
Boc	<i>tert</i> -butoxi-carbonilo o <i>t</i> -butoxi-carbonilo
salmuera	disolución acuosa saturada de NaCl
Cbz	benciloxi-carbonilo
CeCl <sub>3</sub>	cloruro cérico
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de cesio
CuI	yoduro cuproso
DCM o CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	cloruro de metileno
DIEA	diisopropil-etil-amina

	DMF	dimetil-formamida
	DMS/Me <sub>2</sub> S	sulfuro de dimetilo
	DMSO	dimetil sulfóxido
	EDCI	hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	Etl	yoduro de etilo
	Et	etilo
	Et <sub>2</sub> O	éter etílico
5	Et <sub>3</sub> SiH	trietsilano
	Et <sub>3</sub> N	triethylamina
	EtOAc , EA, AcOEt	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	FeCl <sub>3</sub>	cloruro férrico
	h, hr	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
10	HBTU	hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HCl	ácido clorhídrico
	H <sub>2</sub> O	agua
	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	peróxido de hidrógeno
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	i-BuOCOCI	cloruro de iso-butoxicarbonilo
	ICI	yodocloruro
	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de potasio
15	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	fosfato tripotásico
	LC-MS	cromatografía líquida-espectrometría de masa
	LDA	diisopropilamida de litio
	LiCl	cloruro de litio
	LiOH	hidróxido de litio
	MCPBA, m-CPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
	MeOH	metanol
	Mel	yoduro de metilo
	Me	metilo
20	mg	miligramo
	Mg <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato de magnesio (anhidro)
	min	minuto(s)
	mL	mililitros
	mmol	milimoles
	pf, p.f.	punto de fusión
	MS	espectrometría de masas
	MW	microondas
25	NaBH <sub>4</sub>	borohidruro de sodio
	NaBH <sub>3</sub> CN	cianoborohidruro de sodio
	NaH	hidruro de sodio
	NaHCO <sub>3</sub>	bicarbonato de sodio
	NaOH	hidróxido de sodio
	NaOMe	metóxido de sodio
	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	tiosulfato de sodio
	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	ditionato de sodio
30	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato de sodio

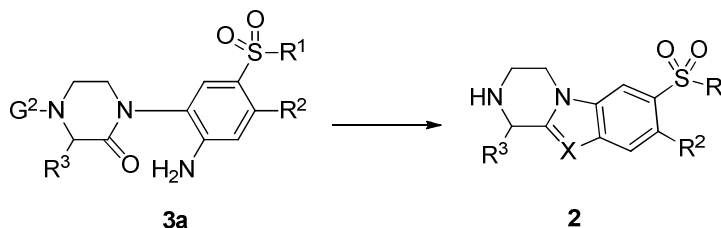
NH <sub>4</sub> OH	hidróxido de amonio
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de amonio
NH <sub>4</sub> Cl	cloruro de amonio
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de sodio
NaHCO <sub>3</sub>	bicarbonato de sodio
NaH	hidruro de sodio
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil-litio
NMM	<i>N</i> -metil-morfolina
NMP	<i>N</i> -metil-pirrolidin-2-ona
OTf	trifluorometanosulfonato
OTs	tosilato
PdCl <sub>2</sub> dppf	[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (ii)
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
PE	éter de petróleo
t.a.	temperatura ambiente
sat.	saturado
SFC	cromatografía de fluido supercrítico
<i>t</i> -BuOK	terc-butóxido de potasio
<i>t</i> -BuLi	terc-butil-litio
<i>t</i> -BuOOH	terc-butil-peróxido
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
Ti(OEt) <sub>4</sub>	tetra-etóxido de titanio
Zn	cinc
Zn(CN) <sub>2</sub>	cianuro de cinc

En el primer procedimiento, un compuesto de Fórmula 1 puede prepararse por S<sub>N</sub>Ar o reacciones catalizadas por paladio de reactivos de 1, en donde G<sup>1</sup> es Cl, Br, I, OTf u OTs, con los intermedios de Fórmula 2. Los reactivos 1 están disponibles comercialmente o se pueden preparar fácilmente a partir de precursores disponibles comercialmente basándose en los precedentes de la bibliografía.



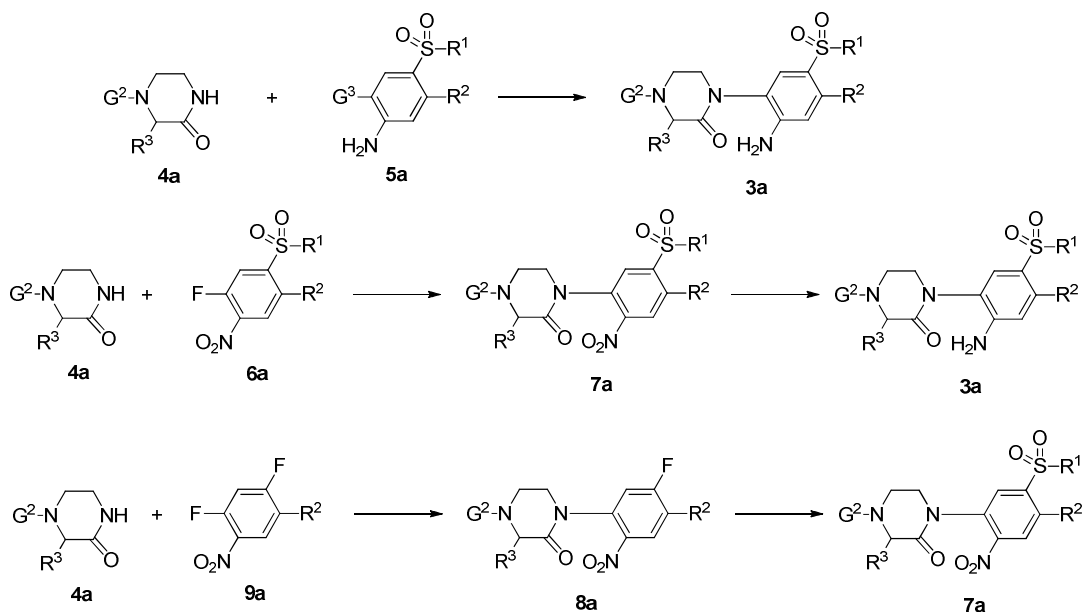
Los intermediarios 2 se pueden preparar mediante uno de los varios diferentes métodos que se representan más abajo.

Cuando X = N, los intermedios de Fórmula 2 se pueden preparar por ciclación de los intermedios de Fórmula 3a, seguido por eliminación de G<sup>2</sup> cuando G<sup>2</sup> no es hidrógeno. G<sup>2</sup> es un grupo protector de amino, tal como Boc, Cbz y trifluoroacetamida, etc.

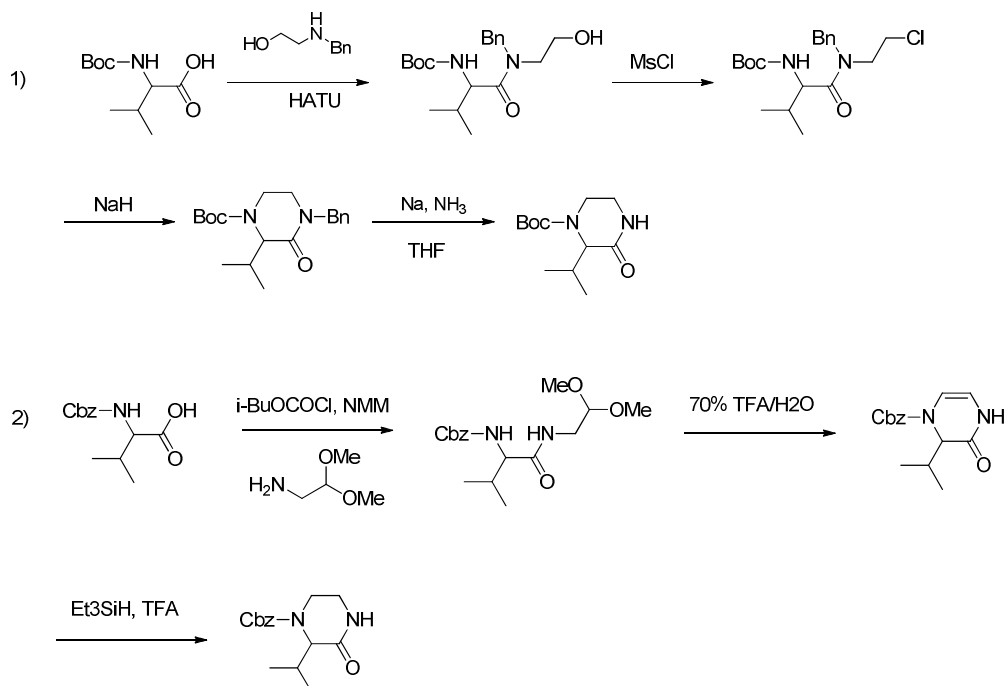


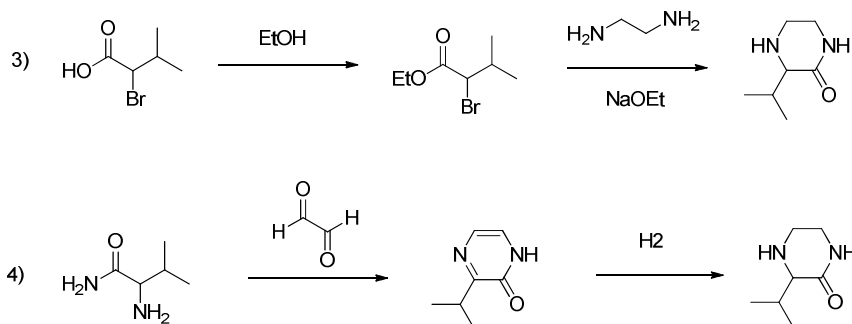
Los intermedios de Fórmula 3a se pueden preparar por medio de uno de los dos métodos: 1) acoplamiento mediado por cobre de la piperazina 4a y anilina 5a, en donde G<sup>3</sup> es Br, I, Cl u OTf; 2) reacción de S<sub>N</sub>Ar entre 4a y el nitrobencono

5 fluorado **6a** para proporcionar el intermedio de Fórmula **7a**, seguido por reducción del grupo nitro. El intermedio **7a** también se puede preparar a partir de un intermedio de Fórmula **8a** por desplazamiento de flúor bien con un alcanosulfonato de sodio ( $R^1SO_2Na$ ) o alquilsulfuro de sodio ( $R^1SNa$ ), seguido por oxidación del tioéter resultante. A su vez, el intermedio **8a** se puede preparar a partir de la piperazinona **4a** y difluoro-nitrobenceno **9a**, que están bien disponibles comercialmente o se pueden preparar fácilmente a partir de precursores comerciales basándose en los procedimientos de la bibliografía, muy conocidos para los expertos en la técnica.

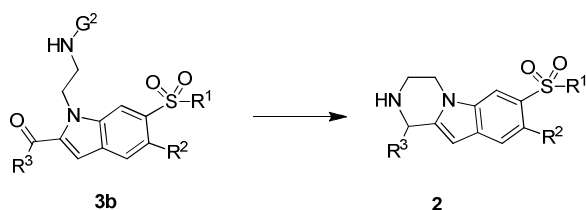


Por ejemplo, cuando  $R^3$  = isopropilo, la piperazinona **4a** se puede preparar por medio de uno de los métodos que se presentan abajo.

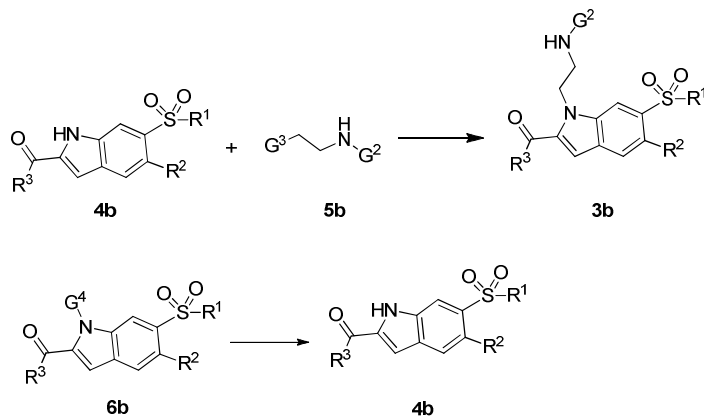




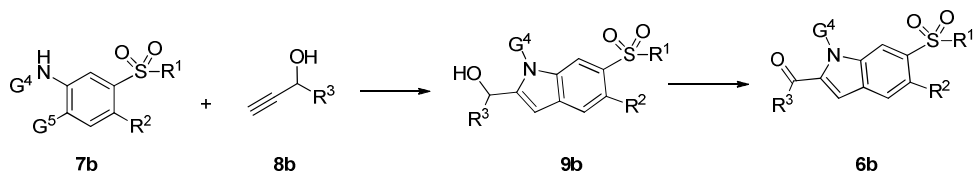
Cuando X = CH, los intermedios de Fórmula 2 se pueden preparar a partir de los intermedios de Fórmula 3b por desprotección de G<sup>2</sup>, seguido por aminación reductora. G<sup>2</sup> son grupos protectores de amina, tal como Boc, Cbz y trifluoroacetamida, etc.



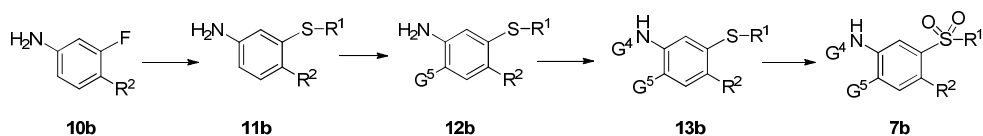
Los intermedios de Fórmula 3b se pueden preparar por N-alquilación del indol 4b con el halogenuro de alquilo 5b disponible comercialmente, en donde G<sup>3</sup> es Br o I. Los intermedios de Fórmula 4b se pueden preparar por eliminación de G<sup>4</sup> de los intermedios de Fórmula 6b, en donde G<sup>4</sup> es metanosulfonato o fenilsulfonato.



10 Los intermedios de Fórmula 6b se pueden preparar por medio de una reacción de acoplamiento secuencial de Sonogashira entre los halogenuros de arilo 7b (en donde G<sup>5</sup> es Br o I) y alcoholes de propargilo 8b, seguido por ciclación, para proporcionar los intermedios de Fórmula 9b, seguido por oxidación del alcohol.

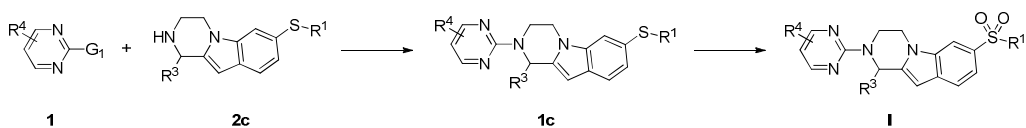


15 Los intermedios de Fórmula 7b se pueden preparar a partir de la anilina 10b disponible comercialmente por medio de las siguientes transformaciones. 1) Desplazamiento de flúor con alquil sulfuro de sodio R<sup>1</sup>SNa (rindiendo 11b); 2) Halogenación (rindiendo 12b); 3) Protección de la anilina (rindiendo 13b); 4) Oxidación del sulfuro (rindiendo 7b).

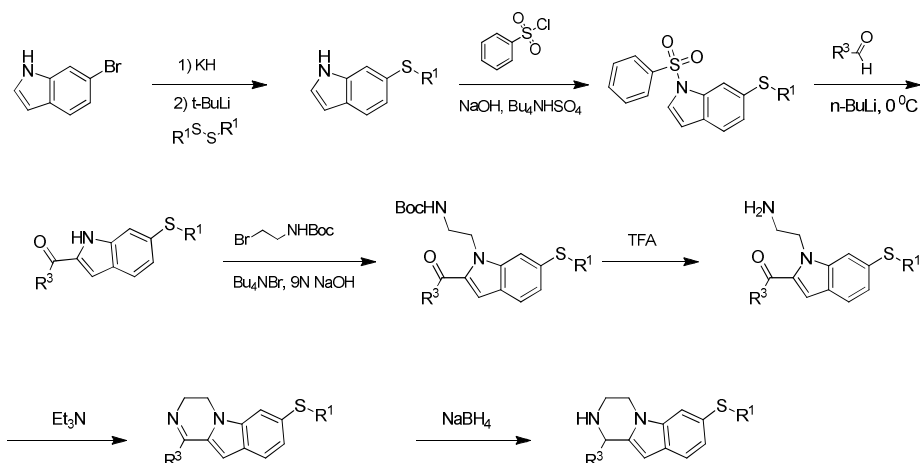


En el segundo procedimiento, un compuesto de Fórmula I, en donde  $R^1 =$  alquilo,  $R^2 = H$ , y  $X = CH$ , se puede preparar por oxidación del grupo tioéter en los intermedios de Fórmula 1c. A su vez, el intermedio 1c se puede preparar a partir del acoplamiento de los reactivos 1 e intermedios de Fórmula 2c por medio de  $S_NAr$  o reacciones catalizadas por paladio.

5



Los intermedios 2c se pueden preparar según el siguiente esquema.

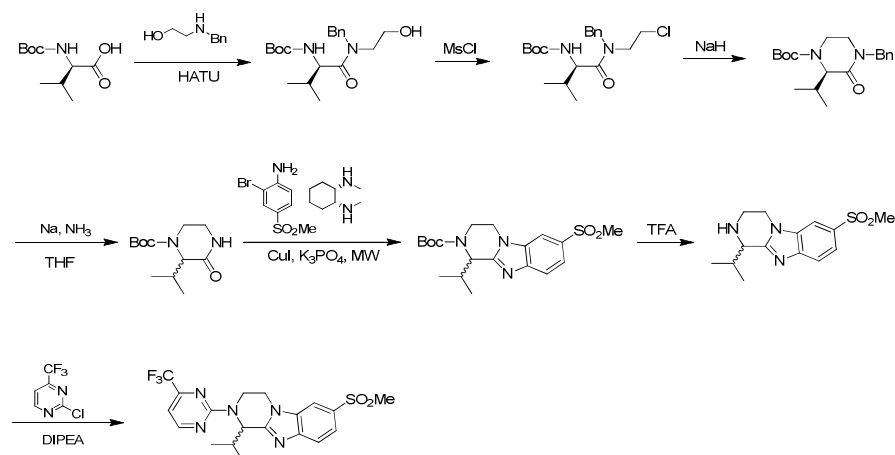


10

La invención se describirá adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos detallados, que se proporcionan para ilustración de la invención, y se pretende que la limiten.

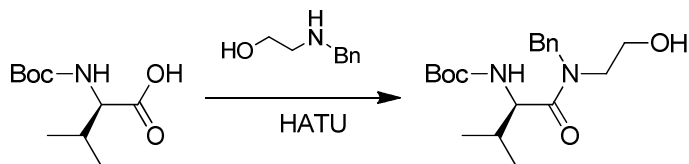
### Ejemplo 1

1-Isopropil-7-(metilsulfonil)-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina



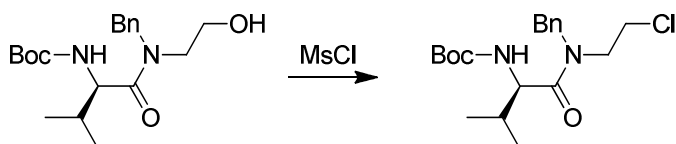
La racemización ocurrió en el transcurso de la síntesis

Etapa 1:



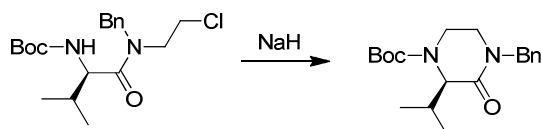
A una disolución de ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (2,0 g, 9,20 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) se le añadieron 2-(bencilamino)etanol (1,3 g, 8,80 mmoles), HATU (5,30 g, 13,8 mmoles) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,80 g, 27,6 mmoles) bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. A la mezcla se añadió agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron, se concentraron y luego se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice para producir (R)-1-(bencil(2-hidroxiethyl)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (2,80 g, 88% de rendimiento) como un sólido blanco. **LC-MS** m/z 351,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 Etapa 2:



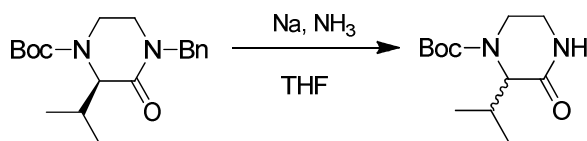
A una disolución de (R)-1-(bencil(2-hidroxiethyl)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (2,80 g, 8,0 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,60 g, 16 mmoles) y MsCl (1,40 g, 12,0 mmoles) gota a gota a  $-10^\circ\text{C}$  y bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se paró con agua (20 mL) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron, se concentraron para rendir (R)-1-(bencil(2-cloroethyl)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (3,0 g, 100% de rendimiento) como un sólido amarillo, que se usó para la etapa siguiente sin más purificación. **LC-MS** m/z 369,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$  400MHz):  $\delta$  7,37-7,28 (m, 3H), 7,22-7,20 (m, 2H), 5,27-5,18 (m, 1H), 4,93-4,86 (m, 1H), 4,64-4,39 (m, 2H), 3,85-3,66 (m, 2H), 3,61-3,39 (m, 2H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,98 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 0,93 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

20 Etapa 3:



A una disolución de (R)-1-(bencil(2-cloroethyl)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (2,0 g, 5,40 mmoles) en DMF (30 mL) se añadió NaH (1,0 g, 27,0 mmoles, al 60 % en aceite mineral) a  $0^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla se paró con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para rendir (R)-4-bencil-2-isopropil-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,13 g, 63% de rendimiento) como un sólido blanco. **LC-MS** m/z 277,1  $[\text{M}-56+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$  400MHz):  $\delta$  7,38-7,29 (m, 3H), 7,29-7,22 (m, 2H), 5,02-4,86 (m, 1H), 4,49-4,39 (m, 1H), 4,31-4,06 (m, 2H), 3,41-3,18 (m, 3H), 2,42-2,31 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,12 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,00 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

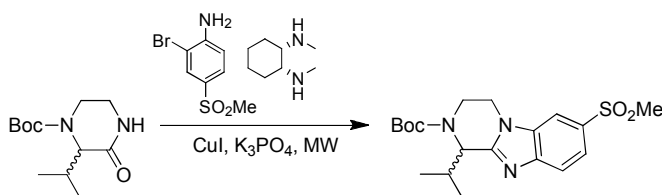
30 Etapa 4:



Una botella de tres bocas que contenía THF (10 mL) se burbujeó con  $\text{NH}_3$  (gas) a  $-78^\circ\text{C}$  durante 5 min. Después, se añadió lentamente Na (300 mg, 13,0 mmol) a la mezcla a  $-78^\circ\text{C}$ . Después de agitar durante 30 min, se añadió gota a gota a  $-78^\circ\text{C}$  (R)-4-bencil-2-isopropil-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 2,11 mmoles). La mezcla se

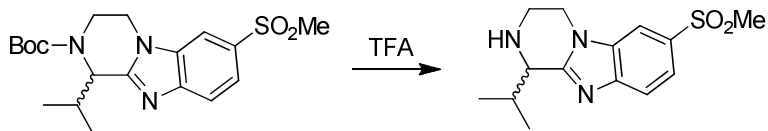
agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 30 min. La mezcla se paró con disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_4$  (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron por TLC preparativa con éter de petróleo / EtOAc, 1/1, para rendir 2-isopropil-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (300 mg, 59% de rendimiento). Se encontró que el producto era una mezcla racémica. La causa de la racemización no fue investigada. **LC-MS**  $m/z$  187,1  $[\text{M}-56+\text{H}]^+$ , 265,1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .  **$^1\text{H RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$  400MHz):  $\delta$  6,29 (s, 1H), 4,55-3,99 (m, 2H), 3,51-3,36 (m, 1H), 3,32-3,12 (m, 2H), 2,34-2,29 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,09 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 0,99 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

Etapa 5:



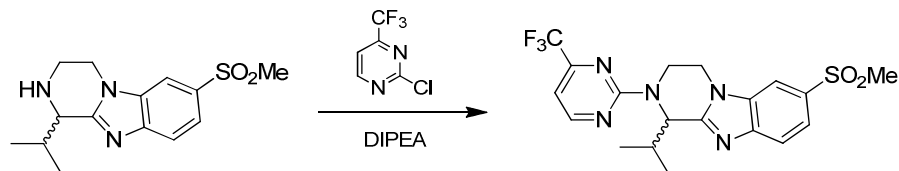
10 A una disolución de 2-isopropil-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,83 mmoles) en NMP (3 mL) se añadieron 2-bromo-4-(metilsulfonyl)anilina (207 mg, 0,83 mmoles), (1R,2S)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (12,0 mg, 0,08 mmoles),  $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (660 mg, 2,48 mmoles) y CuI (16 mg, 0,08 mmoles). La mezcla se agitó a  $150^{\circ}\text{C}$  durante 1 h en un horno de microondas. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron por TLC preparativa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH, 35/1, para rendir 1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (110 mg, 34% de rendimiento). **LC-MS**  $m/z$  394,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  **$^1\text{H RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$  400MHz):  $\delta$  7,94 (s, 1H), 7,83-7,76 (m, 2H), 5,35-5,17 (m, 1H), 4,73-4,42 (m, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 4,11-3,99 (m, 1H), 3,53-3,37 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,38-2,27 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,19 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 0,97 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

20 Etapa 6:



25 A una disolución de 1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,05 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) se añadió TFA (0,3 mL) bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla se concentró para rendir 1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina (20 mg, sal de TFA, 100% de rendimiento) como un sólido amarillo, que se usó en la etapa siguiente sin más purificación. **LC-MS**  $m/z$  352,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 7:

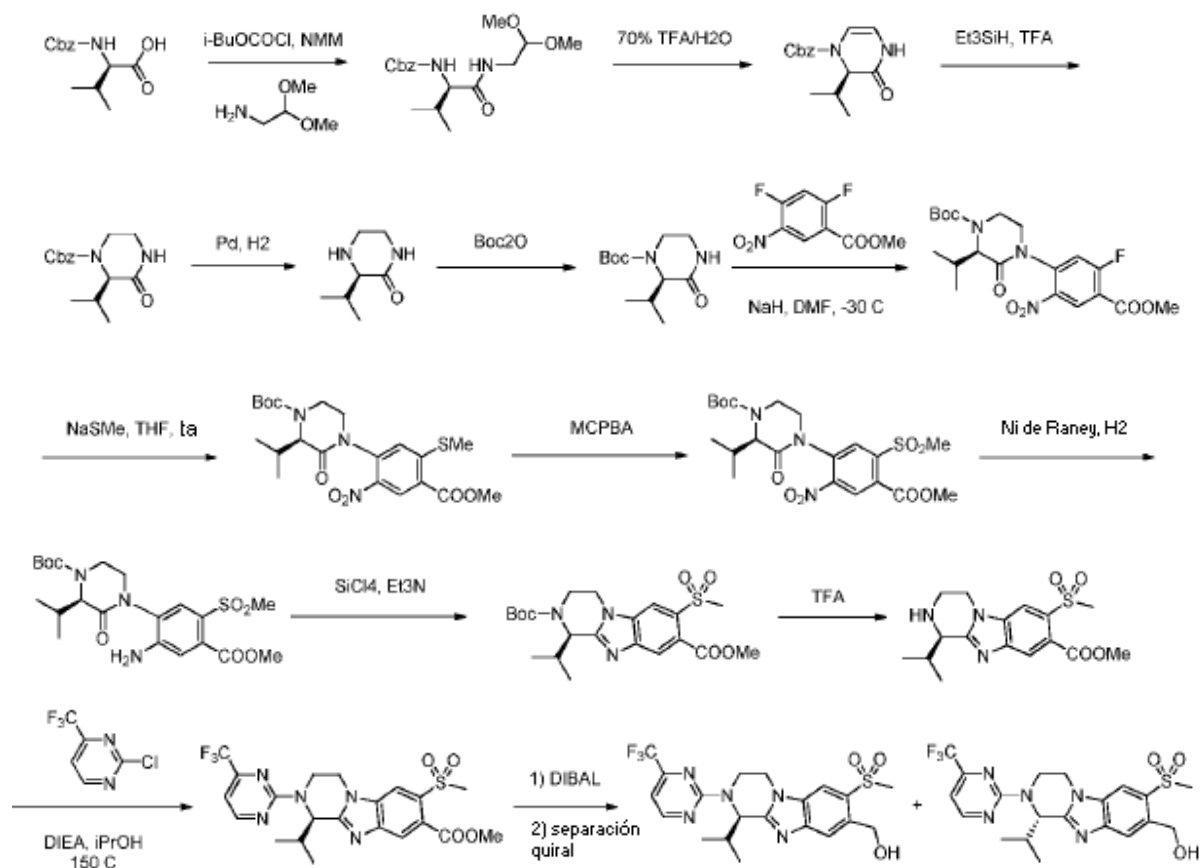


30 A una disolución de 1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina (15 mg, 0,05 mmoles) en DMSO (3 mL) se añadió 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina (19 mg, 0,10 mmoles) y DIEA (20 mg, 0,15 mmoles) bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a  $100^{\circ}\text{C}$  durante 2 h. Se añadió agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron, se concentraron y luego se purificaron por TLC preparativa para rendir 1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina como un sólido blanco (5,10 mg, 23% de rendimiento). **LC-MS**  $m/z$  440,2 (MH<sup>+</sup>).  **$^1\text{H RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$  400MHz):  $\delta$  8,58 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 6,89 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 6,12 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,39 (dd,  $J = 4,0$  y 14,0 Hz, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,55-2,49 (m, 1H), 1,33 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,09 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H).



## Ejemplo 2

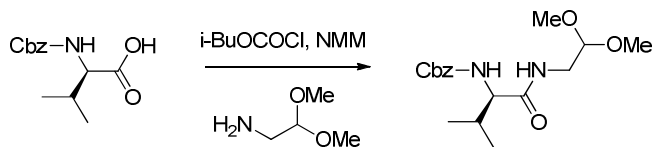
(R)-(1-Isopropil-7-(metilsulfonil)-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)metanol y (S)-(1-Isopropil-7-(metilsulfonil)-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)metanol



5

La racemización ocurrió en el transcurso de la síntesis

Etapas 1:



10

Una disolución de Cbz-D-Valina (500 g, 1,99 moles) y N-metilmorfolina (201,8 g, 1,99 moles) en THF anhidro (8 L) se enfrió hasta  $-15^{\circ}\text{C}$  y se añadió gota a gota cloroformiato de *i*-butilo (299 g, 2,19 moles) bajo agitación. Después de 30 min, se añadió lentamente una disolución de 1-amino-2,2-dimetiloxietano (209,5 g, 1,99 moles) en THF (1 L) y la temperatura se mantuvo a  $-15^{\circ}\text{C}$  durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con salmuera (2 L) y la fase orgánica se concentró para eliminar el THF. El residuo se diluyó con EtOAc (4 L), se lavó con HCl acuoso 1N (2 X 2L), disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (2 L) y solución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 L) y salmuera (1,5 L). Después de secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , el disolvente orgánico se eliminó bajo presión reducida para rendir (R)-(1-((2,2-dimetoxietil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de bencilo como un sólido blanco (670 g, rendimiento de 99,5%), que se usó en la etapa siguiente sin más purificación. **LC-MS** m/z 360,9  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

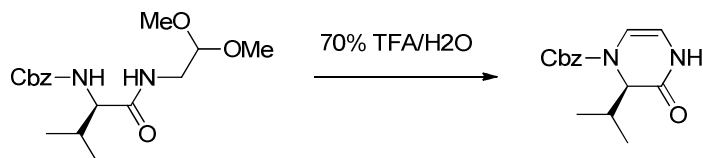
15

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$  300MHz):  $\delta$  7,35-7,30 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 4,45-4,35 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,34-3,25 (m, 8H),

20

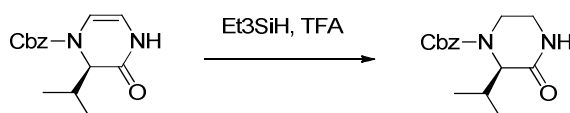
2,10-1,90 (m, 1H), 0,94-0,91 (m, 6H).

Etapa 2:



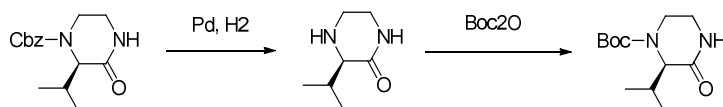
5 A TFA-H<sub>2</sub>O frío (temperatura < 5°C, V<sub>TFA</sub> / V<sub>H<sub>2</sub>O</sub>=7 / 3,2 L) se le añadió en partes (R)-1-((2,2-dimetoxietil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de bencilo (335 g, 0,99 moles), y la disolución se agitó a t.a. durante 12 h. La disolución se añadió lentamente a una disolución acuosa saturada fría de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,5 L) con agitación, para mantener el pH > 8. La mezcla se extrajo con EtOAc (5 X 2 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 L), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron en vacío para proporcionar (R)-2-isopropil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-1(2H)-carboxilato de bencilo como un sólido blanco (259 g, 95,4%), que se usó para la etapa siguiente sin más purificación. **LC-MS** m/z 274,9 [M+H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN** (CD<sub>3</sub>OD 300MHz): δ 7,36-7,34 (m, 5H), 6,33-6,30 (m, 1H), 5,79-5,68 (m, 1H), 5,26-5,13 (m, 2H), 4,38-4,29 (m, 1H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,00-0,84 (m, 6H).

Etapa 3:



15 A una disolución con agitación de (R)-2-isopropil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-1(2H)-carboxilato de bencilo (400 g, 1,46 moles) en DCE (2 L) se añadió Et<sub>3</sub>SiH (424 g, 3,65 moles) y TFA (665 g, 5,8 moles) a t.a. La reacción se agitó a reflujo durante 36 h. Después de enfriar hasta t.a., la disolución se concentró para eliminar el disolvente. El residuo se diluyó con EtOAc (2 L), y se añadió lentamente en una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 L) con agitación, para asegurarse de que el pH sea > 8. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 X 2,5 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar (R)-2-isopropil-3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo (402 g, rendimiento de 99,75%), que se usó para la etapa siguiente sin más purificación. **LC-MS** m/z 276,9 [M+H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN** (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,39-7,31 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 3H), 2,20-2,12 (m, 1H), 0,96-0,94 (m, 3H), 0,85 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Etapa 4:



25 A un matraz de fondo redondo de 1 L que contenía (R)-2-isopropil-3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo (50 g, 0,181 moles) en MeOH (800 mL) se añadió Pd/C (seco, p/p 15%, 5 g). La mezcla se agitó a t.a. bajo H<sub>2</sub> (1 atm, 1,013 bares) durante la noche. Cuando la TLC y LC-MS mostraron que el material de partida se había consumido, se añadió (Boc)<sub>2</sub>O (76,74 g, 0,352 moles) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche hasta que el intermedio (R)-3-isopropilpiperazin-2-ona se consumió. La mezcla se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con petróleo: EtOAc = 3:1) para proporcionar (R)-2-isopropil-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (26 g, rendimiento de 61%).

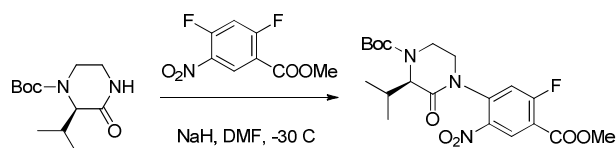
Para (R)-3-isopropil-piperazin-2-ona:

**LC-MS** m/z 143,2 [M+H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN** (sal de HCl, CD<sub>3</sub>OD 400MHz): δ 3,95 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,65-3,39 (m, 4H), 2,63-2,54 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

35 Para (R)-2-isopropil-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo:

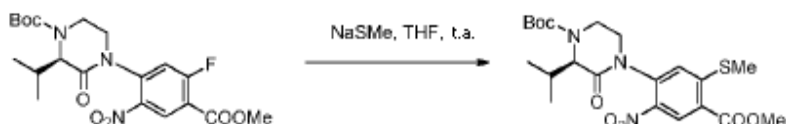
**LC-MS** m/z 186,9 [M-56+H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN** (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz): δ 7,93 (s, 1H), 4,02-3,82 (m, 2H), 3,17-3,15 (m, 3H), 2,16 (s, 1H), 1,41 (s, 9H), 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Etapa 5:



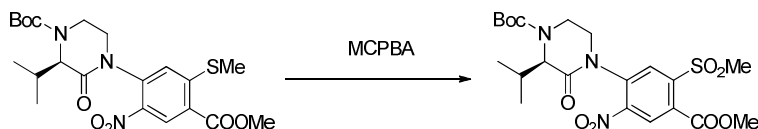
5 Bajo una atmósfera de  $N_2$ , se añadió en partes NaH (8,8 g, 0,22 moles, al 60% en aceite mineral, 1,1 eq.), a  $-10^\circ C$ , a un matraz de tres bocas de 1 L que contenía (R)-2-isopropil-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (26,66 g, 0,11 moles) en DMF (300 mL). La mezcla se agitó a  $-10^\circ C$  durante 30 min. Después, la mezcla se añadió gota a gota a un matraz de tres bocas de 1 L que contenía 2,4-difluoro-5-nitrobenzoato de metilo (26,3 g, 0,121 moles, 1,1 eq.) en DMF (200 mL) a  $-20^\circ C$  durante 10 min. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó entre  $-20^\circ C$  y  $-30^\circ C$  durante otros 10 min. La reacción se paró con disolución acuosa saturada de  $NH_4Cl$  (200 mL) y después agua (800 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 1 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 X 1 L) y salmuera, y se secaron sobre  $Na_2SO_4$  anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo: EtOAc, 8:1~4:1, para proporcionar (R)-4-(5-fluoro-4-(metoxicarbonil)-2-nitrofenil)-2-isopropil-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo (32 g, 66,3% de rendimiento). **LC-MS MS** (ESI) m/z 384,1 [ $M - 56 + H$ ] $^+$ , 462,1 [ $M + Na$ ] $^+$ .  **$^1H$  RMN** ( $CDCl_3$  300MHz):  $\delta$  8,63 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 7,16 (d,  $J = 10,2$  Hz, 1H), 4,61-4,30 (m, 2H), 3,97-3,89 (m, 4H), 3,62-3,48 (m, 2H), 2,40-2,34 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,08 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,01 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

15 Etapa 6:



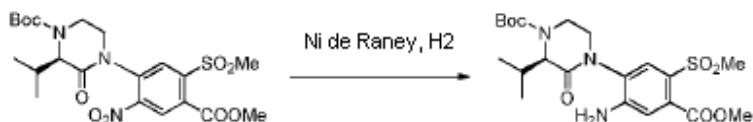
20 A un matraz de fondo redondo de 1 L que contenía (R)-4-(5-fluoro-4-(metoxicarbonil)-2-nitrofenil)-2-isopropil-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo se añadió NaSMe (14,3 g, 0,204 mmoles, 3 eq.). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. Se añadió agua (500 mL) y la mezcla se concentró en vacío para eliminar el THF. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 800 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron en vacío para proporcionar (R)-2-isopropil-4-(4-(metoxicarbonil)-5-(metiltio)-2-nitrofenil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (31,9 g, 100% de rendimiento) como un sólido amarillo. El residuo se usó directamente para la etapa siguiente sin más purificación. **LC-MS MS** (ESI) m/z 412,1 [ $M - 56 + H$ ] $^+$ , 490,2 [ $M + Na$ ] $^+$ .

Etapa 7:



25 A un matraz de fondo redondo de 2 L que contenía (R)-2-isopropil-4-(4-(metoxicarbonil)-5-(metiltio)-2-nitrofenil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (91,7 g crudos, 0,196 moles) en  $CH_2Cl_2$  (1 L) se añadió *m*-CPBA (84,6 g, 0,49 mmoles, 2,5 eq.). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. Se añadió lentamente una disolución saturada de  $Na_2S_2O_3$  para parar la reacción. La mezcla se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (4 X 3 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con disolución de  $Na_2S_2O_3$  (500 mL), disolución de  $NaHCO_3$  (500 mL) y salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano para proporcionar (R)-2-isopropil-4-(4-(metoxicarbonil)-5-(metilsulfonil)-2-nitrofenil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo (83,7 g, 85,4% de rendimiento). **LC-MS MS** (ESI) m/z 444,0 [ $M - 56 + H$ ] $^+$ , 522,1 [ $M + Na$ ] $^+$ .  **$^1H$  RMN** ( $CDCl_3$  300MHz):  $\delta$  8,29 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 4,61-4,17 (m, 2H), 4,00-3,94 (m, 4H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,51-3,43 (m, 4H), 2,39-2,32 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,07 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,01 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

Etapa 8:



A un matraz de fondo redondo de 1 L que contenía (R)-2-isopropil-4-(4-(metoxicarbonil)-5-(metilsulfonyl)-2-nitrofenil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (26,3 g, 0,0526 moles) en THF (200 mL) y metanol (200 mL) se añadió níquel de Raney (en H<sub>2</sub>O, 4 g). La mezcla se agitó bajo H<sub>2</sub> (30 psi, 2,07 bares) a t.a. durante la noche. La mezcla se filtró y se concentró en vacío para proporcionar (R)-4-(2-amino-4-(metoxicarbonil)-5-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropil-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (24,7 g, 100% de rendimiento) como un sólido amarillo. El residuo se usó directamente para la etapa siguiente sin más purificación.

**LC-MS** MS (ESI) m/z 414,0 [M - 56 + H]<sup>+</sup>, 492,0 [M + Na]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub> 300MHz): δ 7,77 (brs, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,68-4,45 (m, 1H), 4,45-4,38 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,70-3,58 (m, 1H), 3,58-3,41 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,49-2,25 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,12 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Etapa 9:



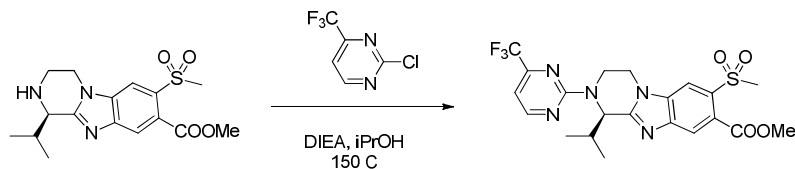
A un matraz de fondo redondo de 1 L que contenía (R)-4-(2-amino-4-(metoxicarbonil)-5-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropil-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (25 g, 0,0532 moles) en diclorometano (500 mL) se añadieron Et<sub>3</sub>N (64,5 g, 0,638 moles, 12 eq.) y SiCl<sub>4</sub> (27,1 g, 0,160 moles, 3 eq.). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se añadió lentamente, gota a gota, a una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (54,1 g en 1 L de agua, 0,644 moles, 12,1 eq.) a 0°C y se ajustó a pH = 8. La mezcla se filtró y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 X 600 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y luego se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La mezcla se filtró y se concentró en vacío para proporcionar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:EtOAc 2:1 para proporcionar (R)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-terc-butilo y 8-metilo como un sólido amarillo pálido (13,2 g, 55% de rendimiento). **HPLC quiral analítica**: t<sub>R</sub> = 9,03 min en 15 min de cromatografía (Método: OD-3\_3\_5\_40\_2,5ML). **LC-MS** MS (ESI) m/z 452,2 [M + H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN** (CD<sub>3</sub>OD 400MHz): δ 8,31 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 5,30-5,18 (m, 1H), 4,70-4,52 (m, 1H), 4,47 (dd, J = 3,2 y 12,4 Hz, 1H), 4,18 (dt, J = 5,2 y 11,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,70-3,52 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,50-2,38 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 10:



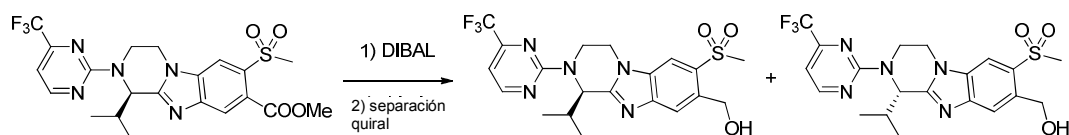
A una disolución que contenía (R)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-terc-butilo y 8-metilo (2,0 g, 4,4 mmoles) en DCM (20 mL) se añadió TFA (4 mL) gota a gota durante 2 min a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. La TLC mostró que el material de partida se consumió completamente. El disolvente se eliminó en vacío a 30°C, y luego se añadió DCM (10 mL). La mezcla se neutralizó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta pH=7. La mezcla se extrajo con DCM (3 X 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron en vacío para rendir (R)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-carboxilato de metilo como un sólido blanco (1,5 g, 96,4% de rendimiento). **LC-MS** m/z 351,9 [M+H]<sup>+</sup>, 374,0 [M+Na]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub> 300MHz): δ 8,15 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 4,26-4,05 (m, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,63-3,50 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,32-3,16 (m, 1H), 2,85-2,66 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Etapa 11:



Una mezcla de (R)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-carboxilato de metilo (0,9 g, 2,56 mmoles), 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina (1,0 g, 5,1 mmoles, 2 eq.) y DIEA (1,0 g, 7,7 mmoles, 3 eq.) en *i*-PrOH (6 mL) se agitó en un horno de microondas a 150°C durante 2 h. La TLC mostró que el material de partida se consumió completamente (PE : EtOAc = 3 : 1). El disolvente se eliminó en vacío a 40°C, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EtOAc = 6 / 1, para proporcionar (R)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-carboxilato de metilo como un sólido blanco (1,0 g, 78% de rendimiento). **LC-MS** m/z 498,1 [M+H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub> 300MHz): δ 8,52 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,06 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,39-5,28 (m, 1H), 4,33-4,24 (m, 1H), 4,20-4,12 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,77-3,65 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,52-2,38 (m, 1H), 1,25 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Etapa 12:



A una disolución de (R)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-carboxilato de metilo (1,3 g, 2,6 mmoles) en DCM (15 mL) se añadió DIBAL-H (1M en tolueno, 10,4 mL, 10,4 mmoles, 4 eq.) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 2 h. Se añadió una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (25 mL) y la mezcla se filtró. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con DCM / MeOH = 30 / 1, para proporcionar una mezcla parcialmente racemizada como un sólido blanco (1,1 g, 91,6% de rendimiento). La mezcla racemizada se purificó por separación de SFC en una columna quiral para proporcionar (R)-(1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)metanol (**isómero 1**) (0,65 g, 54,1% de rendimiento) como un sólido blanco y (S)-(1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)metanol (**isómero 2**) (0,15 g, 12,5% de rendimiento) como un sólido blanco.

**Isómero 1:** (R)-(1-Isopropil-7-(metilsulfonyl)-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)metanol:

**HPLC quiral analítica:** t<sub>R</sub> = 8,768 min en 15 min de cromatografía (Método: AD-H\_5\_5\_40\_2,35ML). **LC-MS** m/z 470,1 [M+H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub> 400MHz): δ 8,58 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,40-5,36 (m, 1H), 5,06-5,03 (m, 2H), 4,35-4,31 (m, 1H), 4,21-4,16 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,09 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,52-2,50 (m, 1H), 1,32 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). **<sup>1</sup>H RMN** (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz): δ 8,69 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,34 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,50 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 3,6 Hz, 1H), 4,22 (td, *J*<sub>1</sub> = 12,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 5,2 Hz, 1H), 3,88 (dddd, *J*<sub>1</sub> = 14,4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10,0 Hz, *J*<sub>3</sub> = 4,4 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,60 – 2,52 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

El **isómero 1** se recristalizó como un sólido cristalino por medio del siguiente procedimiento:

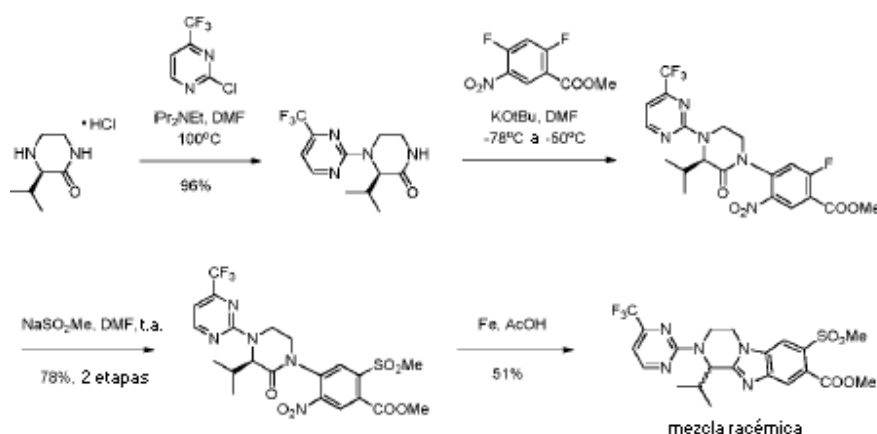
Se disolvió (R)-(1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)metanol (470 mg) en EtOAc (3,0 mL), seguido de la adición lenta de hexanos (aproximadamente 5 mL) hasta que la disolución se volvió turbia. Se añadieron varias gotas de EtOAc para hacer que desapareciera la turbidez. La disolución se dejó reposar a t.a. hasta que se formaron cristales. El sólido cristalino se recogió por filtración. p.f. 188-189°C.

**Isómero 2:** (S)-(1-Isopropil-7-(metilsulfonyl)-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)metanol:

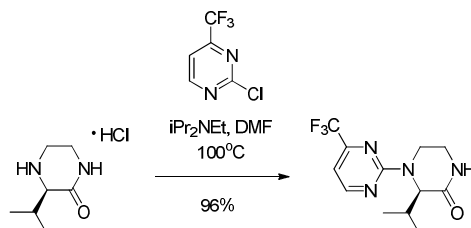
**HPLC quiral analítica:**  $t_R = 7,780$  min en 15 min de cromatografía (Método: AD-H\_5\_5\_40\_2,35ML). **LC-MS**  $m/z$  470,1  $[M+H]^+$ .  **$^1H$  RMN** ( $CDCl_3$  400MHz):  $\delta$  8,58 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,89 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 6,11 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,40-5,35 (m, 1H), 5,04-5,00 (m, 2H), 4,34-4,31 (m, 1H), 4,21-4,16 (m, 1H), 3,82-3,75 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,52-2,50 (m, 1H), 1,31 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,08 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

- 5 Alternativamente, se preparó una mezcla racémica de 1-isopropil-7-(metilsulfonil)-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-carboxilato de metilo por medio del siguiente método.

(rac)-1-Isopropil-7-(metilsulfonil)-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-carboxilato de metilo

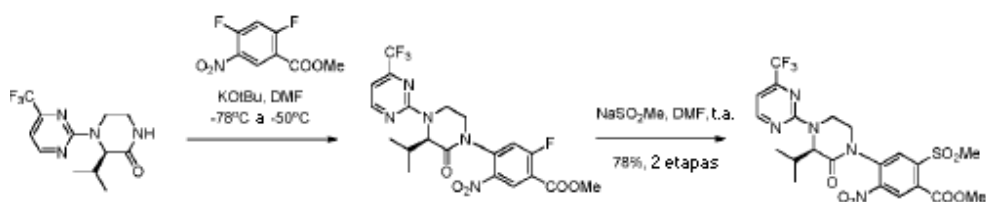


- 10 Etapa 1:



- A una disolución de hidrocloreuro de (R)-3-isopropilpiperazin-2-ona (2,61 g, 14,62 mmoles) e  $iPr_2NEt$  (7,60 mL, 43,86 mmoles) en DMF (20 mL) se añadió una disolución de 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina (3,47 g, 19,00 mmoles) en DMF (2 mL). La disolución resultante se agitó a  $100^\circ C$  bajo  $N_2$  durante 3 h momento en el que la reacción se consideró completa según la LC-MS. Se añadió una disolución acuosa saturada de  $NH_4Cl$  (30 mL) para parar la reacción, seguido de la adición de EtOAc (30 mL). La capa de EtOAc se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas de EtOAc se combinaron, se secaron usando  $Na_2SO_4$  y se evaporaron para proporcionar un producto crudo casi puro. La purificación sobre un cartucho de sílice usando ISCO FCC y eluyendo con EtOAc al 100% proporcionó 4,03 gramos de (R)-3-isopropil-4-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-2-ona como un aceite espeso ligeramente naranja (96%). **LC-MS**  $m/z$  289,17  $[M + H]^+$ .  **$^1H$  RMN** ( $CDCl_3$ , 400MHz):  $\delta$  8,52 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 6,82 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 6,56 (br, 1H), 5,20 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 4,83-4,77 (m, 1H), 3,55-3,37 (m, 3H), 2,49-2,41 (m, 1H), 1,15 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,04 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

Etapas 2 y 3:

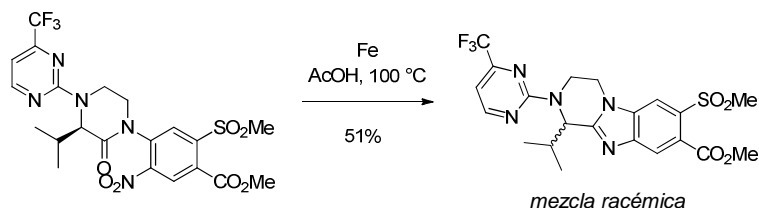


A una disolución de (R)-3-isopropil-4-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-2-ona (986 mg, 3,42 mmoles) en DMF (5 mL) se añadió una disolución de KOtBu 2 M en THF (2,14 mL, 4,28 mmoles), gota a gota a 0°C. La reacción se agitó durante 1 h a 0°C y después se enfrió hasta -78°C. En un matraz separado, una disolución de 2,4-difluoro-5-nitrobenzoato de metilo (928 mg, 4,28 mmol) en DMF (15 mL) se enfrió hasta -78 °C. A esta disolución se añadió una disolución del anión anterior por medio de una cánula, a -78°C durante un periodo de 5 min. La reacción se dejó calentar hasta -50°C y se agitó a esta temperatura durante 2 h. Se añadió una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) para parar la reacción, seguida de EtOAc (30 mL). La capa de EtOAc se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas de EtOAc se combinaron, se secaron y se evaporaron para proporcionar (R)-2-fluoro-4-(3-isopropil-2-oxo-4-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-5-nitrobenzoato de metilo crudo, que se llevó directamente a la etapa siguiente sin más purificación.

**LC-MS** m/z 486,20 [M + H]<sup>+</sup>.

A una disolución del (R)-2-fluoro-4-(3-isopropil-2-oxo-4-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-5-nitrobenzoato de metilo crudo anterior en DMF (15 mL) se añadió NaSO<sub>2</sub>Me en una parte (1,05 g, 10,30 mmoles) a t.a. Después de agitar durante 3 h, la reacción se consideró completa según el análisis de LC-MS. Se añadió agua (100 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 20 minutos antes de retirar por filtración el material sólido. A este material sólido se añadió EtOAc al 20% en hexanos y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos. El filtrado de EtOAc/hexanos se recogió y se evaporó para proporcionar 1,45 g de (R)-4-(3-isopropil-2-oxo-4-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)-5-nitrobenzoato de metilo como un sólido blanquecino (78%, 2 etapas). **LC-MS** m/z 546,27 [M + H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 8,59 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 6,92 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,04-5,00 (m, 1H), 4,12-4,02 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,88-3,80 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,55-2,50 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

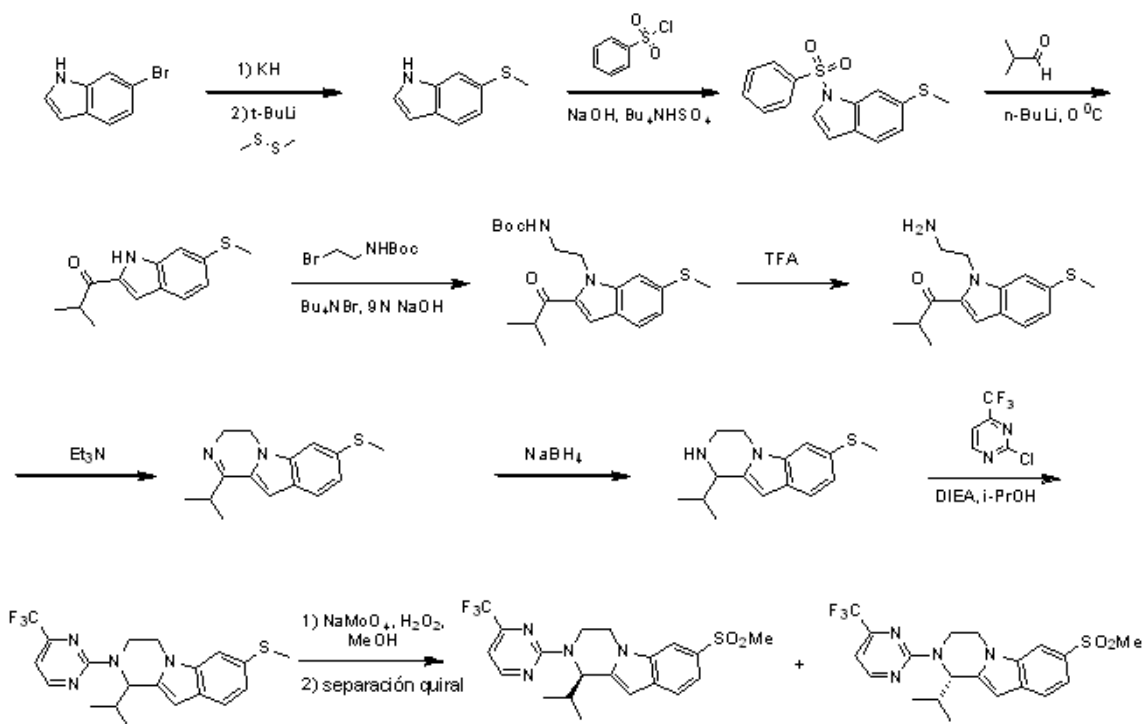
Etapa 4:



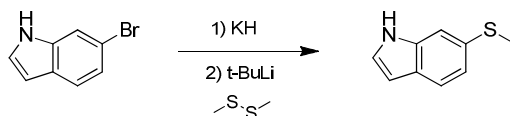
A una disolución de (R)-4-(3-isopropil-2-oxo-4-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)-5-nitrobenzoato de metilo (1,45 g, 2,66 mmoles) en ácido acético glacial (17 mL) se añadió polvo de hierro (445 mg, 7,97 mmoles). La mezcla se calentó hasta 100°C. Después de 5 min, el hierro suspendido se disolvió en la disolución. La mezcla se agitó a 100°C durante 48 h, momento en el que el matraz se enfrió hasta t.a. y los contenidos se vertieron en hielo. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 75 mL) y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL). La disolución se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró a través de algodón y se concentró en vacío. El residuo se purificó sobre un cartucho de sílice (EtOAc 0% en hexanos, luego 50%) para rendir 680 mg de 1-isopropil-7-(metilsulfonil)-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol y (S)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol como una mezcla racémica (51%). **LC-MS**: m/z 498,32 (M + H)<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 6,90 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,39 (dd, J = 4,8 Hz, 14,4 Hz, 1H), 4,35 (ddd, J = 1,2 Hz, 4,4 Hz, 12,0 Hz, 1H), 4,21 (dt, J = 4,8 Hz, 12,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,78 (ddd, J = 4,4 Hz, 11,6 Hz, 14,4 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,48 (sept, J = 7,2 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 3

(R)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol y (S)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

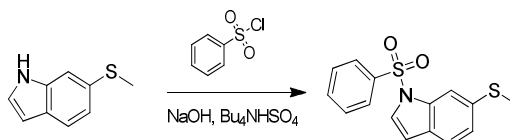


Etapa 1:



- 5 A una disolución de 6-bromo-1H-indol (5 g, 25,50 mmoles) en THF anhidro (60 mL) a 0°C se añadió KH (6,80 g, 51,00 mmoles), al 30% en peso en aceite mineral). Después de agitar durante 30 min, la mezcla se enfrió hasta -78°C y se añadió *t*-BuLi (39,23 mL, 51,0 mmoles, 1,3 M) bajo nitrógeno. Después de 30 min, se añadió a la mezcla 1,2-dimetildisulfano (4,80 g, 51,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h y se paró lentamente con una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) a -78°C (precaución: llama), se ajustó el pH = 7 con ácido fosfórico acuoso
- 10 1 N y se extrajo con EtOAc (50 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con (éter de petróleo / EtOAc, 10:1) para proporcionar 6-(metiltio)-1H-indol como un sólido gris (3,9 g, 93,67% de rendimiento). **LC-MS** MS (ESI) *m/z* 164,1 [M + H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub> 400MHz): δ 8,14 (brs, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 6,56-6,51 (m, 1H), 2,52 (s, 3H).

15 Etapa 2:

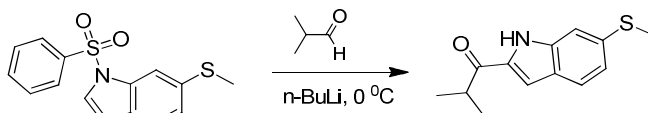


- 20 A una disolución de 6-(metiltio)-1H-indol (1 g, 6,13 mmoles), NaOH (4,90 g, 122,6 mmoles) y Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (207,8 mg, 0,613 mmoles) en diclorometano (20 mL), se añadió cloruro de bencenosulfonilo (1,29 g, 7,36 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se paró con agua (30 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con (éter de petróleo / EtOAc, 10:1), para rendir 6-(metiltio)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol como un sólido blanco (1,1 g, 59,18% de rendimiento). **LC-MS** MS (ESI) *m/z* 304,0 [M + H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub> 400MHz): δ 7,93-7,75 (m, 3H), 7,58-7,41 (m, 5H), 7,17 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1,6 Hz, 1H), 6,63-6,60 (m,



1H), 2,53 (s, 3H).

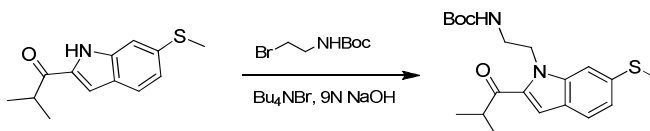
Etapa 3:



5 A una disolución de 6-(metiltio)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (890 mg, 2,93 mmoles) en THF anhidro (10 mL), a 0°C bajo nitrógeno, se añadió *n*-BuLi (5,86 mL, 14,65 mmoles, 2,5 M). Después de agitar durante 30 min, se añadió isobutiraldehído (1,05 g, 14,65 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se paró con una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) a 0°C y se extrajo con EtOAc (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con (éter de petróleo / EtOAc, 20:1) para proporcionar 2-1-(6-(metiltio)-1H-indol-2-il)propan-1-ona como un aceite incoloro (440 mg, 64,28% de rendimiento).

10 **LC-MS MS** (ESI) *m/z* 234,1 [M + H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz): δ 8,86 (brs, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,01 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1,6, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

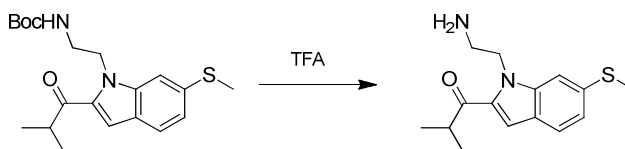
Etapa 4:



15 A una disolución de 2-metil-1-(6-(metiltio)-1H-indol-2-il)propan-1-ona (600 mg, 2,57 mmoles) y Bu<sub>4</sub>NBr (4,12 g, 12,85 mmoles) en NaOH 9 N (10 mL, frío) se añadió (2-bromoetil)carbamato de terc-butilo (2,87 g, 12,85 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 72 h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) a 0°C y se extrajo con EtOAc (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con (éter de petróleo / EtOAc, 10:1) para rendir (2-(2-isobutiril-6-(metiltio)-1H-indol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo como un aceite incoloro (200 mg, 20,66% de rendimiento).

20 **LC-MS MS** (ESI) *m/z* 321,1 [M - 56 + H]<sup>+</sup>, 277,1 [M - 100 + H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz): δ 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,80 (brs, 1H), 4,62 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,58-3,42 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

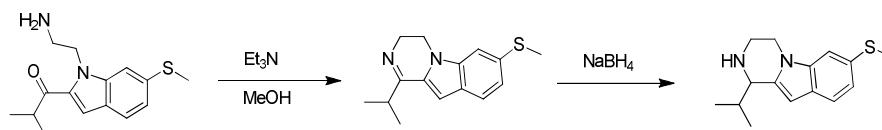
Etapa 5:



25 A una disolución de (2-(2-isobutiril-6-(metiltio)-1H-indol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,53 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 mL) a 0°C, se añadió TFA (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla se concentró (T < 25°C), se trató con agua (5 mL), el pH se ajustó a pH=11 con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, se concentraron para rendir 1-(1-(2-aminoetil)-6-(metiltio)-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ona como un aceite incoloro (210 mg, 100% de rendimiento). **LC-MS MS** (ESI) *m/z* 258,8 [M-18+ H]<sup>+</sup>.

30

Etapa 6:

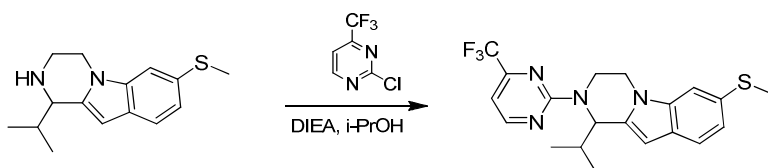


35 A una disolución de 1-(1-(2-aminoetil)-6-(metiltio)-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ona (200 mg, 0,724 mmoles) en MeOH (5 mL) se añadió Et<sub>3</sub>N (219,3 mg, 2,172 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 h. Se añadió NaBH<sub>4</sub>

(82,53 mg, 2,172 mmoles). La mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla se concentró, se trató con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron por TLC preparativa de gel de sílice, eluyendo con (éter de petróleo / EtOAc, 1:1) para rendir 1-isopropil-7-(metiltio)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol como un aceite incoloro (80 mg, 42,46% de rendimiento, almacenar a 0°C).

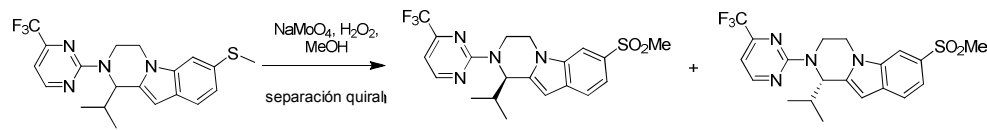
**LC-MS** de 1-Isopropil-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-pirazino[1,2-a]indol, MS (ESI) m/z 259,1 [M + H]<sup>+</sup>. **LC-MS** de 1-isopropil-7-(metiltio)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol, MS (ESI) m/z 261,2 [M + H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz): δ 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,05 (dd, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 1,6 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,46-3,42 (m, 1H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,32-2,27 (m, 1H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

10 Etapa 7:



15 A una disolución de 1-isopropil-7-(metiltio)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol (50 mg, 0,19 mmoles) en i-PrOH (2 mL) se añadió 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina (105 mg, 0,58 mmoles) y DIEA (185 mg, 0,96 mmoles). La mezcla se agitó a 100°C durante 4 h. La mezcla se concentró en vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa para rendir 1-isopropil-7-(metiltio)-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol como un aceite amarillo (45 mg, 57,7% de rendimiento). **LC-MS** MS (ESI) m/z 407,1 [M + H]<sup>+</sup>.

Etapa 8:



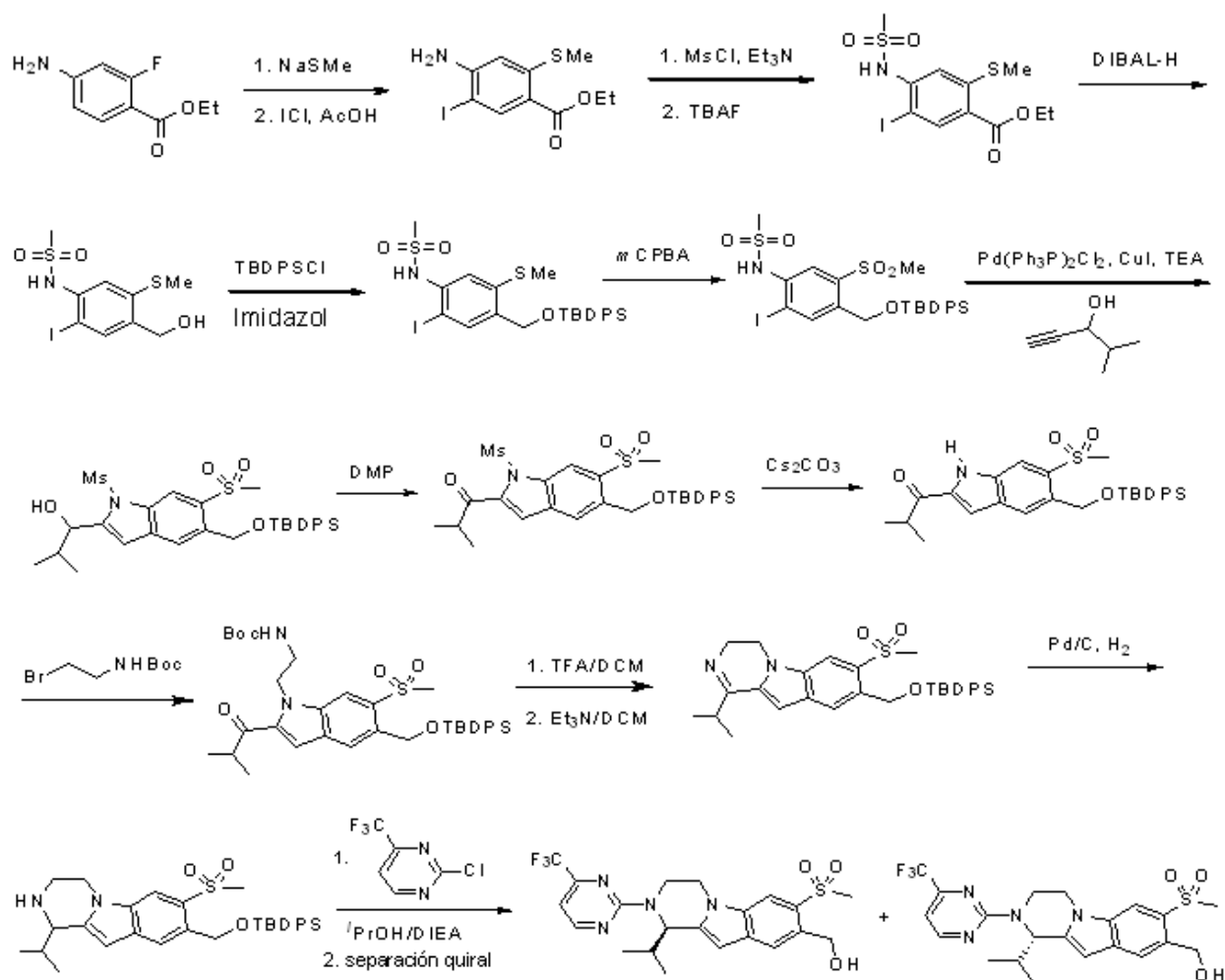
20 A una disolución de 1-isopropil-7-(metiltio)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol (45 mg, 0,11 mmoles) en MeOH (1 mL) se añadió NaMoO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (61 mg, 0,33 mmoles) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% (67 mg, 0,55 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. Se añadió una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5 mL) y la mezcla se concentró en vacío. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa y separación de SFC en una columna quiral para rendir el **isómero 1** (20,10 mg, 46,6% de rendimiento) como un sólido blanco, y el **isómero 2** (20,30 mg, 47,1% de rendimiento) como un sólido blanco.

30 **Isómero 1: HPLC quiral analítica:** t<sub>R</sub> = 6,64 min en 15 min de cromatografía (Método: AD-H\_5\_5\_40\_2,35ML). **LC-MS** MS (ESI) m/z 439,0 [M + H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN** (CD<sub>3</sub>OD 300MHz): δ 8,63 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 1,5 y 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,11-5,07 (m, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 4,05 (dt, J = 4,8 y 11,4 Hz, 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,35-2,27 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

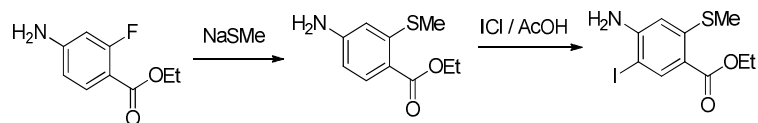
35 **Isómero 2: HPLC quiral analítica:** t<sub>R</sub> = 7,37 min en 15 min de cromatografía (Método: AD-H\_5\_5\_40\_2,35ML). **LC-MS** MS (ESI) m/z 439,0 [M + H]<sup>+</sup>, 461,0 [M + Na]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN** (CD<sub>3</sub>OD 300MHz): δ 8,63 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 1,5 y 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,10-5,06 (m, 1H), 4,44-4,37 (m, 1H), 4,03 (dt, J = 4,8 y 11,4 Hz, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,34-2,26 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

#### Ejemplo 4

(R)-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-8-il)metanol y (S)-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-8-il)metanol

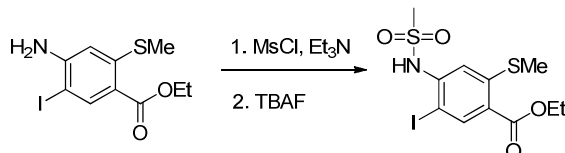


Etapa 1:



- 5 A una disolución de 4-amino-2-fluorobenzoato de etilo (12 g, 65,5 mmoles) en DMF (100 mL) se añadió NaSMe (9,17 g, 131 mmoles), y la mezcla se agitó a 60°C durante 20 h. Después de enfriar hasta t.a., la reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron en vacío para rendir 4-amino-2-(metiltio)benzoato de etilo.
- 10 A una disolución previamente calentada a 60°C de 4-amino-2-(metiltio)benzoato de etilo (65 mmoles) en ácido acético (150 mL) se añadió gota a gota una solución de ICl/AcOH (1M, 72 mL, 72 mmoles) durante 40 min, y la temperatura se mantuvo a 60°C durante 3 h. Después de enfriar hasta t.a., la reacción se diluyó con EtOAc (500 mL), se lavó con disolución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 5% (3 x 100mL) y salmuera (200 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc 0-20%/hexanos) rindiendo 4-amino-5-yodo-2-(metiltio)benzoato de etilo (13,67 g, 53% de rendimiento).
- 15 Para 4-amino-2-(metiltio)benzoato de etilo: **LC-MS** m/z 212 [M+H]<sup>+</sup>. Para 4-amino-5-yodo-2-(metiltio)benzoato de etilo: **LC-MS** m/z 338 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,29 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,49 (br s, 2H), 4,31 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

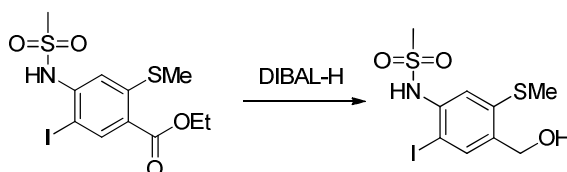
Etapa 2:



5 A una disolución de 4-amino-5-yodo-2-(metiltio)benzoato de etilo (13,6 g, 40 mmoles) en DCM (100 mL) se añadió Et<sub>3</sub>N (13,8 mL, 100 mmoles), seguido de MsCl (7,7 mL, 100 mmoles) a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. A la mezcla se añadió una disolución de HCl 1N (50 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (1 x 100mL). La disolución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró en vacío para proporcionar 5-yodo-4-(N-(metilsulfonyl)metilsulfonamido)-2-(metiltio)benzoato de etilo.

10 La mezcla de reacción cruda anterior se disolvió en 100 mL de THF. A esta disolución se añadió una disolución de TBAF en THF (1 M, 100 mL) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. Se añadió H<sub>2</sub>O a la mezcla y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x 100 mL). La disolución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró en vacío para rendir 5-yodo-4-(metilsulfonamido)-2-(metiltio)benzoato de etilo. Se usó para la etapa siguiente sin más purificación. Para 5-yodo-4-(N-(metilsulfonyl)metilsulfonamido)-2-(metiltio)benzoato de etilo: **LC-MS** m/z 494 [M+H]<sup>+</sup>. Para 5-yodo-4-(metilsulfonamido)-2-(metiltio)benzoato de etilo: **LC-MS** m/z 415 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3:

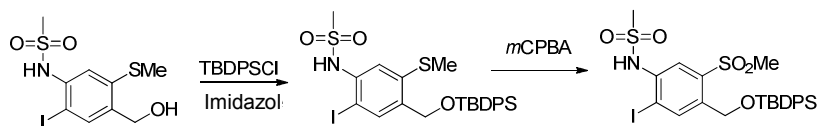


15 A una disolución de 5-yodo-4-(metilsulfonamido)-2-(metiltio)benzoato de etilo (crudo, de la etapa 2) en tolueno seco (200 mL) a 0°C, se añadió lentamente hidruro de diisobutil-aluminio (1,0 M en tolueno, 100 mL, 100 mmoles). Después de la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 3 h y se paró con metanol/H<sub>2</sub>O (1/1). La mezcla de reacción se vertió en una disolución agitada vigorosamente de tartrato de sodio y potasio (1M, 300 mL) y se agitó vigorosamente durante 2 h, después de las cuales se sedimentó en dos fases claras. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). La disolución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc 0-40%/hexanos), rindiendo N-(4-(hidroximetil)-2-yodo-5-(metiltio)fenil)metanosulfonamida (11,9 g, 80% de rendimiento para las dos etapas). **LC-MS** m/z 356 [M+H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,82 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

20

25

Etapa 4:



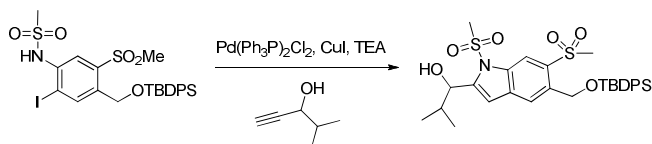
30 A una disolución agitada de N-(4-(hidroximetil)-2-yodo-5-(metiltio)fenil)metanosulfonamida (6,4 g, 17,2 mmoles) e imidazol (1,76 g, 25,8 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) y DMF (50 mL) a 0°C, se añadió cloruro de terc-butildifenilsililo (5,8 mL, 22,4 mmoles). La mezcla se dejó agitando a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL), se lavó con disolución de HCl 1N, disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró en vacío para rendir N-(4-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-yodo-5-(metiltio)fenil)metanosulfonamida. Se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

35 Una suspensión de N-(4-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-yodo-5-(metiltio)fenil)metanosulfonamida cruda y mCPBA (8,9 g, 51,6 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) se agitó durante 2 h a t.a. Se añadió disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos (3/7), para proporcionar N-(4-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-yodo-5-(metilsulfonyl)fenil)metanosulfonamida (8,8 g, 80% de rendimiento para dos etapas).

Para N-(4-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-yodo-5-(metiltio)fenil)metanosulfonamida:

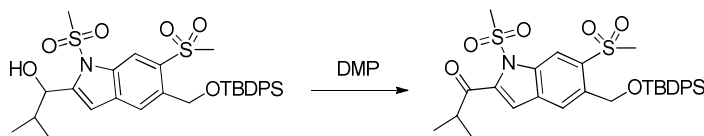
**LC-MS** m/z 612 [M+H]<sup>+</sup>. Para N-(4-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-yodo-5-(metilsulfonil)fenil)metanosulfonamida: **LC-MS** m/z 644 [M+H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN**(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,25 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,67 – 7,65 (m, 4H), 7,46 – 7,37 (m, 6H), 6,77 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,12 (s, 9H).

5 Etapa 5:



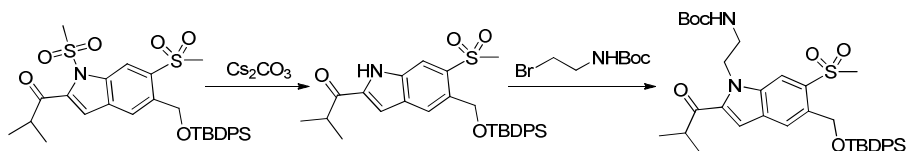
A una disolución de N-(4-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-yodo-5-(metilsulfonil)fenil)metanosulfonamida (2,45 g, 3,8 mmoles) en THF (20 mL) y Et<sub>3</sub>N (10 mL) se añadió PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (277 mg, 0,38 mmoles) y CuI (73 mg, 0,38 mmoles). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 min, seguido de la adición de 4-metilpent-1-in-3-ol (745 mg, 7,6 mmoles), y se agitó a 65°C durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con HCl 1N (50 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La disolución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos (3/7) para proporcionar 1-(5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1,6-bis(metilsulfonil)-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol (2,1 g, 90% de rendimiento). **LC-MS** m/z 614 [M+H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,68 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71 – 7,67 (s, 4H), 7,46 – 7,35 (m, 6H), 6,77 (s, 1H), 5,21 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 6,94 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,61 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,37 – 2,32 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 147,25, 135,54, 135,28, 135,00, 133,66, 133,00, 132,89, 129,96, 127,85, 121,68, 115,96, 108,69, 72,30, 62,98, 44,33, 41,59, 32,88, 26,89, 20,23, 19,30, 17,61.

20 Etapa 6:



A una disolución agitada de 1-(5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1,6-bis(metilsulfonil)-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol (2,3 g, 3,8 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (25 mL) se añadió periodinano de Dess-Martin (1,94 g, 4,56 mmoles) en una parte. La mezcla se dejó agitando a t.a. durante 2 h. La reacción se paró con una disolución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5 g en 30 mL de H<sub>2</sub>O) y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (40 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). La disolución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos (2/8) para proporcionar 1-(5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1,6-bis(metilsulfonil)-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ona (2,0 g, 86% de rendimiento). **LC-MS** m/z 612 [M+H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,69 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,70 – 7,68 (m, 4H), 7,46 – 7,36 (m, 6H), 7,22 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,13 (s, 9H). **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 197,83, 141,53, 136,69, 136,05, 135,50, 135,04, 132,81, 131,14, 129,99, 127,88, 123,17, 117,12, 114,21, 62,87, 44,19, 44,03, 39,09, 26,88, 19,30, 18,41.

Etapa 7:



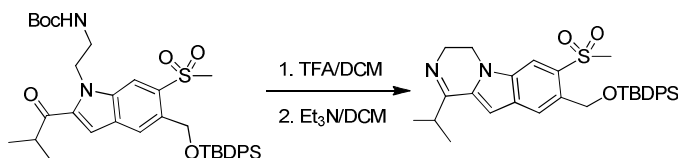
A una disolución agitada de 1-(5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1,6-bis(metilsulfonil)-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ona (780 mg, 1,27 mmoles) en THF / metanol (15 mL / 15 mL) se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,25 g, 3,83 mmoles) en una parte. La mezcla se dejó agitando a t.a. durante 4 h y se concentró en vacío para rendir el producto crudo, 1-(5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-6-(metilsulfonil)-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ona. Se usó para la etapa siguiente de reacción sin más purificación. A una disolución de 1-(5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-6-(metilsulfonil)-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ona cruda, bromuro de 2-(Boc-amino)etilo (2,8 g, 12 mmoles), yoduro de tetrabutilamonio (235 mg, 0,63 mmoles) en

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / tolueno (2 mL / 4 mL), se añadió una disolución acuosa de NaOH al 40% (20 mL). La mezcla se dejó agitando a t.a. durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (50 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 50 mL). La disolución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol (95/5), para proporcionar 2-(5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-isobutil-6-(metilsulfonil)-1H-indol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo (300 mg, 35% de rendimiento para dos etapas).

Para 1-(5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-6-(metilsulfonil)-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ona: **LC-MS** m/z 556 [M+Na]<sup>+</sup>.

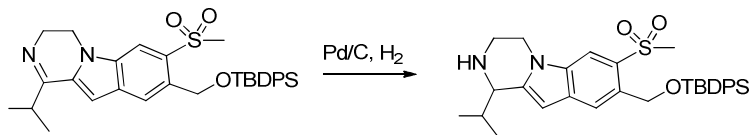
Para 2-(5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-isobutil-6-(metilsulfonil)-1H-indol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo: **LC-MS** m/z 699 [M+Na]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (dd, J<sub>1</sub>= 8,0 Hz, J<sub>2</sub>= 1,6 Hz, 4H), 7,47 – 7,35 (m, 7H), 5,21 (s, 2H), 4,72 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,55 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,33 – 3,26 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,30 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,11 (s, 9H).

Etapa 8:



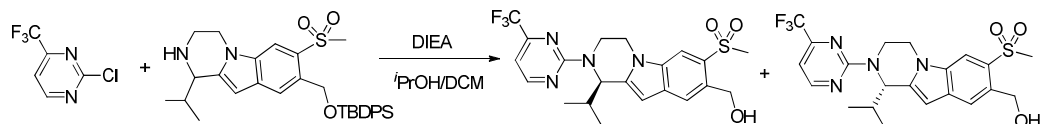
A una disolución de 2-(5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-isobutil-6-(metilsulfonil)-1H-indol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo (250 mg, 0,37 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,0 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1,0 mL) y la mezcla se dejó agitando a t.a. durante 1 h. La cantidad en exceso de TFA se eliminó por evaporación azeotrópica con tolueno bajo presión reducida. El residuo se redisolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) y se añadió Et<sub>3</sub>N (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 45 min y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol (98/2), para proporcionar 8-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol (135 mg, 65% de rendimiento). **LC-MS** m/z 559 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 9:



Una disolución de 8-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol (140 mg, 0,25 mmoles), paladio al 10% sobre carbón (37 mg, 0,025 mmoles) y metanol (5 mL), se agitó a t.a. bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 3 h. La mezcla se filtró a través de Celite® y el Celite® se lavó concienzudamente con metanol. El disolvente combinado se eliminó bajo presión reducida para rendir 8-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol. Éste se usó directamente sin más purificación. Una parte pequeña del producto se purificó por cromatografía para su caracterización. **LC-MS** m/z 561 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,00 (s, 1H), 7,73 – 7,70 (m, 5H), 7,47 – 7,40 (m, 6H), 6,36 (s, 1H), 5,20 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 4,24 – 4,19 (m, 1H), 4,11 – 4,00 (m, 2H), 3,52 – 3,47 (m, 1H), 3,20 – 3,13 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,47 – 2,39 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 143,06, 135,68, 134,04, 133,31, 131,52, 130,26, 129,79, 129,51, 127,77, 121,39, 111,22, 97,14, 63,76, 59,28, 45,00, 42,94, 42,47, 31,55, 26,94, 19,72, 19,31, 16,49.

Etapa 10:



Una mezcla de 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina (80 mg, 0,44 mmoles), 8-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol (crudo, de la etapa 9) y DIEA (115 μL, 0,66 mmoles) en *i*-PrOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL / 1 mL), se agitó a 110°C durante 30 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo crudo se purificó por cromatografía en sílice y separación de SFC en una columna quiral, para proporcionar los isómeros de (1-isopropil-7-(metilsulfonil)-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-8-il)metanol (75 mg, 72%

de rendimiento para dos etapas).

**Isómero 1: HPLC quiral analítica:**  $t_R = 11,8$  min en 15 min de cromatografía (Método: AD-H\_5\_5\_40\_2,35ML). **LC-MS** m/z 469 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,65 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,95 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,91 – 5,89 (m, 1H), 5,14 – 5,09 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,47 – 4,42 (m, 1H), 4,12 – 4,05 (m, 1H), 3,94 – 3,86 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,37 – 2,29 (m, 1H), 1,17 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,03 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

**Isómero 2: HPLC quiral analítica:**  $t_R = 9,7$  min en 15 min de cromatografía (Método: AD-H\_5\_5\_40\_2,35ML). **LC-MS** m/z 469 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,65 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,95 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,91 – 5,89 (m, 1H), 5,14 – 5,09 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,47 – 4,42 (m, 1H), 4,12 – 4,05 (m, 1H), 3,94 – 3,86 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,37 – 2,29 (m, 1H), 1,17 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,03 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

## 10 Ejemplo 5

Ensayo de unión de radioligando a LXR  $\alpha/\beta$

Los compuestos de la invención se evaluaron en un ensayo de unión de competición, en donde diferentes concentraciones de los compuestos se incubaron con el dominio de unión de ligando de LXR (LBD) en presencia del ligando de LXR radiomarcado [<sup>3</sup>H]TO901317. La cantidad de LXR-LBD que formó complejo con [<sup>3</sup>H]TO901317 se midió por medio de un ensayo de proximidad de centelleo (SPA) empleando la unión no específica de LXR-LBD a lechos de silicato de itrio recubiertos con poli-lisina. La proteína LBD de LXR  $\alpha$  o  $\beta$  parcialmente purificada (15-45 nM) se incubó a t.a. durante 30 min con 15 nM de [<sup>3</sup>H]TO901317 (25-40 Ci/mmol) y diferentes concentraciones de compuestos de ensayo en 80  $\mu$ L de disolución salina tamponada con fosfato (PBS), que contenía 2,5% de DMSO, 1% de glicerol, 2 mM de EDTA, 2 mM de CHAPS y 5 mM de DTT, en placas de 96 pocillos. Se añadieron lechos de SPA de poli-lisina (50  $\mu$ g) a cada pocillo y el volumen total se ajustó a 120  $\mu$ L. Las placas se agitaron en un agitador orbital durante 20 min y después se dejaron sedimentar 10 minutos más a t.a. antes de una breve centrifugación a 2.000 rpm durante 1 min. La señal de SPA se midió en un contador de centelleo de líquidos MicroBeta® (Perkin Elmer, Waltham, MA), y los resultados se usaron para calcular los valores de CI50 sobre la base de la unión total (control de DMSO) y controles de unión no específica (5  $\mu$ M de TO901317 no marcado). Los valores de  $K_i$  se calcularon según la ecuación 1, en donde [RL] es la concentración final de [<sup>3</sup>H]TO901317 en el ensayo, y los valores de  $K_d$  de 20 nM y 10 nM de TO901317 para LBD de LXR $\alpha$  y LXR $\beta$ , respectivamente, se determinaron por titulación directa del radioligando con estas proteínas.

$$K_i = \frac{CI50}{\left(1 + \frac{[RL]}{K_d}\right)} (1)$$

## Ejemplo 6

Ensayo del gen informador transcripcional de luciferasa de LXR

El ensayo del gen informador transcripcional de luciferasa de LXR mide la capacidad de los ligandos de LXR para estimular la activación transcripcional por medio del dominio de unión de ligando (LBD) de LXR. Se crecieron células HEK293 en medio DMEM que contenía FBS al 10% (Gibco®, #11995-065) y 1xPenStrep (Gibco®, #15140) a 37°C, en una atmósfera de 5% de CO<sub>2</sub>. Las células confluentes al 90% de una placa de 150 mm se sembraron en seis placas de 100 mm. Las células se transfectaron por lotes con un plásmido de expresión que contenía el dominio de unión de ADN de Gal4 fusionado bien con LBD de LXR $\alpha$  o LXR $\beta$ , y un plásmido informador de luciferasa pG5-Luc (Promega, Madison, WI), que tiene elementos de respuesta de Gal4 en dirección 5' del gen de luciferasa de luciérnaga (luc+). La transfección se consiguió con Lipofectamine™ 2000 (Gibco®) según el protocolo sugerido por el fabricante. Cinco horas después de la transfección, se añadieron 15 mL de FBS tratado con carbón al 10% (Hyclone, #SH30070.03) en DMEM a las placas transfectadas, sin quitar el medio de transfección, y después se incubaron las células a 37°C durante la noche. Al día siguiente, las células de la placa transfectada se tripsinizaron, se lavaron con PBS, se resuspendieron en medio DMEM tratado con carbón al 10% y se sembraron en placas de 96 pocillos a 60.000 células/100  $\mu$ L por pocillo. Las células se incubaron a 37°C durante ~4 h antes de la adición de 100  $\mu$ L del compuesto de ensayo o ligando de control a diferentes concentraciones (concentración final de DMSO a 0,2%). Después de la incubación de las células durante 16 h con las sustancias, el medio de cultivo se descargó y se añadió reactivo de luciferasa Bright-Glo™ (Promega, Cat. #E2610) para lisar las células e iniciar la reacción de luciferasa. La luminiscencia, como una medida de la actividad de luciferasa, se detectó en un lector de placas (Victor2, PE-Wallac). La activación transcripcional en presencia de una sustancia de ensayo se expresó como las veces de cambio en la luminiscencia comparado con la de las células incubadas en ausencia de la sustancia. Se calcularon los valores de CE<sub>50</sub> usando el programa Xifit™ (IDBS, Guilford, Reino Unido).

**Ejemplo 7**

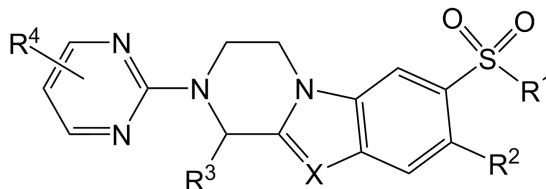
Los compuestos de la invención se ensayaron como se describe en los Ejemplos 5 y 6. Los datos biológicos se presentan en la tabla siguiente.

Compuesto No.	Ejemplo No.	UNIÓN DE LXR $\alpha$ , K <sub>i</sub> (nM)	UNIÓN DE LXR $\beta$ , K <sub>i</sub> (nM)	CE50 LXR $\alpha$ CÉLULA (nM)	CE50 LXR $\beta$ CÉLULA (nM)
E1	Ejemplo 1	1.770	256	3.370	313
E2a	Ejemplo 2, isómero 1	318	20	340	13
E2b	Ejemplo 2, isómero 2	> 3.330	> 2.500	17.300	6.940
E3a	Ejemplo 3, isómero 1	398	27	1.100	87
E3b	Ejemplo 3, isómero 2	> 3.330	1750	> 20.000	> 20.000
E4a	Ejemplo 4, isómero 1	43	4	163	10
E4b	Ejemplo 4, isómero 2	> 3.330	846	> 20.000	> 20.000



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 X es N o CR<sup>c</sup>;

R<sup>1</sup> es alquilo o -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>2</sup> es H; halógeno; -CN; -NRC(O)R; -C(O)OR; -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; heteroaromático monocíclico sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo, -CN, -NRC(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y halógeno; heterociclo no aromático monocíclico sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo, halógeno, -CN y =O; o alquilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -C(O)OR, tiol, alquiltiol, nitro, -CN, =O, -OC(O)H, -OC(O)(alquilo), -OC(O)O(alquilo), -OC(O)N(R)<sub>2</sub> y -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>3</sup> es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, heterociclo no aromático monocíclico, heteroaromático monocíclico o fenilo, en donde el fenilo, el heterociclo no aromático monocíclico y el grupo heteroaromático monocíclico representados por R<sup>3</sup> están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro y -CN;

R<sup>4</sup> es halógeno, -CN, -OR, -SR, -N(R)<sub>2</sub>, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)O(alquilo), -C(O)O(haloalquilo), -OC(O)R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, -NRS(O)R, -NRSO<sub>2</sub>R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquilo, heterociclo no aromático monocíclico, heteroaromático monocíclico o alquilo, en donde el heterociclo no aromático monocíclico, el heteroaromático monocíclico y el grupo alquilo representados por R<sup>4</sup> están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de -CN, -OR, -SR, -N(R)<sub>2</sub>, =O, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)O(haloalquilo), -OC(O)R, -OC(O)O(alquilo), -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, -NRS(O)R, -NRSO<sub>2</sub>R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub> y -NRSO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>;

Cada R es independientemente H o alquilo;

25 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente H, alquilo o R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se pueden tomar junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo no aromático monocíclico; y

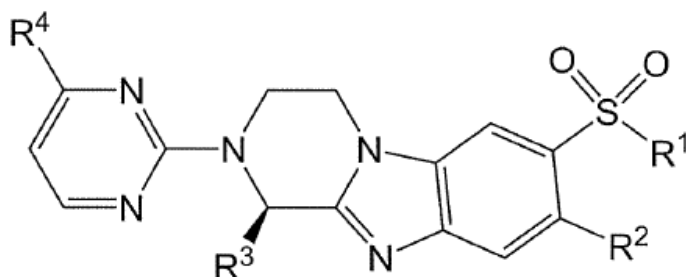
R<sup>c</sup> es H, alquilo, o halógeno.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

30 R<sup>3</sup> es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo o fenilo, en donde el fenilo representado por R<sup>3</sup> está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro y -CN;

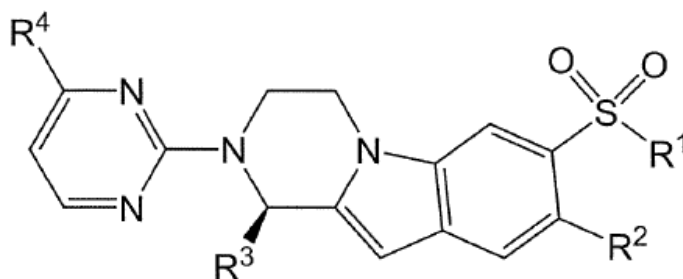
R<sup>4</sup> es halógeno, -CN, -OR, -SR, -N(R)<sub>2</sub>, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)O(alquilo), -C(O)O(haloalquilo), -OC(O)R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, -NRS(O)R, -NRSO<sub>2</sub>R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquilo o alquilo, en donde el grupo alquilo representado por R<sup>4</sup> está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de -CN, -OR, -SR, -N(R)<sub>2</sub>, =O, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)O(haloalquilo), -OC(O)R, -OC(O)O(alquilo), -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, -NRS(O)R, -NRSO<sub>2</sub>R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub> y -NRSO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>.

3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

R<sup>1</sup> es metilo o -NH<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> es H o metilo, en donde el grupo metilo representado por R<sup>2</sup> está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -C(O)OR, tiol, alquiltiol, nitro, -CN, =O, -OC(O)H, -OC(O)(alquilo), -OC(O)O(alquilo), -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y -OC(O)N(R)<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>F)<sub>2</sub>, -CH(CHF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(OH)(CH<sub>3</sub>), o fenilo, en donde el grupo fenilo representado por R<sup>3</sup> está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro y -CN; y R<sup>c</sup>, si está presente, es H.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

R<sup>1</sup> es metilo;

R<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>OH;

R<sup>3</sup> es isopropilo; y

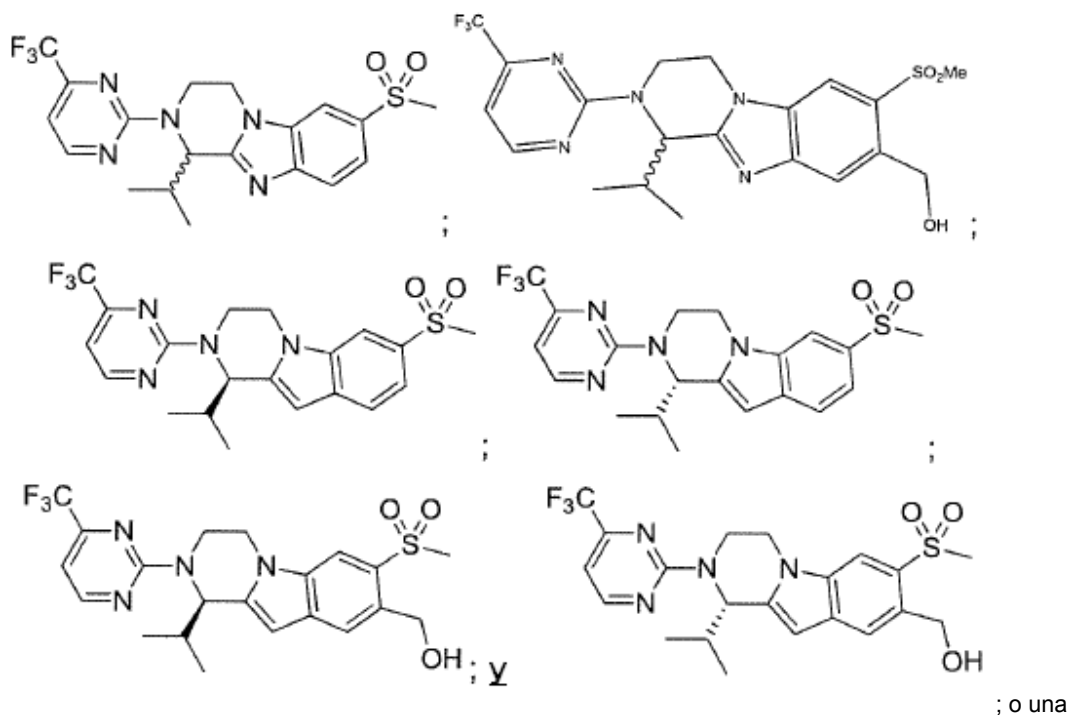
R<sup>4</sup> es halógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, haloalcoxi, haloalquilo, -N(R)<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(haloalquilo), -C(O)(alquilo), -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -CN, hidroxialquilo o dihidroxialquilo.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R<sup>4</sup> es metilo, etilo, hidroxilo, -CF<sub>3</sub>, isopropilo, ciclopropilo, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(OH)(CH<sub>2</sub>)(OH), -C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(OH)(CH<sub>3</sub>), -CH(OH)(CH<sub>2</sub>)(CH<sub>3</sub>), -CH(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)O(CH<sub>2</sub>)(CH<sub>3</sub>), -C(O)O(*terc*-butilo), -C(O)O(C)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(CF<sub>3</sub>), -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o -OCH<sub>3</sub>.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R<sup>4</sup> es metilo, CF<sub>3</sub>, ciclopropilo, -OCHF<sub>2</sub> o -OCH<sub>3</sub>.

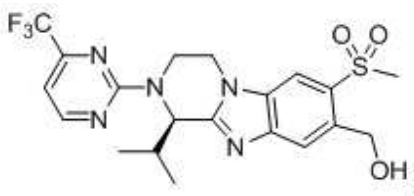
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R<sup>4</sup> es CF<sub>3</sub>.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto está representado por una fórmula estructural seleccionada de:



sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

5 11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéutico y el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

10 13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en el tratamiento de un sujeto con una enfermedad o trastorno que es tratable regulando al alza la actividad de LXR.

14. El compuesto para uso de la reivindicación 13, en donde la enfermedad o trastorno es hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), hiperglucemia, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad de cálculos biliares, acné vulgar, dermatitis, psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, eccema, heridas de la piel, envejecimiento de la piel, fotoenvejecimiento, arrugas, diabetes, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, inflamación, xantoma, obesidad, síndrome metabólico, síndrome X, apoplejía, enfermedad oclusiva periférica, pérdida de memoria, neuropatías diabéticas, proteinuria, glomerulopatías, nefropatía diabética, nefropatía hipertensiva, nefropatía IGA, glomeruloesclerosis segmentaria focal, hiperfosfatemia, complicaciones cardiovasculares de hiperfosfatemia, cáncer o esclerosis múltiple.

20

15. El compuesto para uso de la reivindicación 14, en donde la enfermedad o trastorno es aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, eccema, psoriasis, o dermatitis, tal como dermatitis atópica o dermatitis de contacto.