

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 113**

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/US2013/031250**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.09.2013 WO13138568**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2013 E 13712103 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2825542**

54 Título: **Moduladores de los receptores X del hígado**

30 Prioridad:

16.03.2012 US 201261612063 P

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

29.03.2017

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 2 607 113 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 de los receptores X del hígado

Referencia a solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la fecha de presentación de la solicitud provisional de patente de EE.UU. N° 61/612.063, 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 principal causa de muerte en el mundo desarrollado, y se ha predicho que la aterosclerosis será la principal causa de muerte en el mundo desarrollado en el siglo XXI. Los receptores X del hígado (LXRs) son factores de transcripción activados por ligando que juegan un papel crucial en la regulación de la expresión de genes implicados en el metabolismo de los lípidos y la homeostasis del colesterol celular. Se ha demostrado que agonistas de LXR potencian el transporte inverso de colesterol (RCT), facilitando el tráfico de colesterol desde la periferia de vuelta al hígado para procesamiento y excreción. El RCT se produce por regulación en ascenso de transportadores de colesterol (Casetes de unión a ATP: ABCA1 y ABCG1) en macrófagos periféricos. Un RCT activo tiene el potencial de inhibir la progresión de la aterosclerosis.

15 Hay dos isoformas de LXR, LXR α (NR1H3) y LXR β (NR1H2) que son codificadas por genes independientes. La expresión de LXR α es selectiva de tejidos, detectable en el hígado, intestino, riñón, tejido adiposo y glándulas adrenales, todos las cuales son importantes para la homeostasis de los lípidos, mientras que LXR β está expresado ubicuamente. Ambos LXRs requieren el receptor X retinoide (RXR) como compañero heterodimérico obligado para reconocer y unirse cooperativamente a elementos de respuesta a LXR (LXREs) que consisten en dos repeticiones directas de una secuencia hexamérica central espaciada por cuatro nucleótidos (DR4). Los dominios de unión a ligandos de los dos LXRs 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 ácidos biliares. Entre ellos, el 22(R)-hidroxicolesterol, 24(S)-hidroxicolesterol y 24(S), 25-epoxicolesterol son los más potentes. Estos datos sugirieron que es probable que los LXRs jueguen un papel importante en la regulación del colesterol, lo que se confirmó más tarde mediante estudios de bloqueo de genes en ratones. También se han identificado ligandos no esteroideos, y, usando estos 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 de colesterol (RCT) y lipogénesis. Otros genes implicados en la inflamación y el metabolismo de los carbohidratos carecen de LXREs, pero son reprimidos por LXRs de una manera dependiente de ligando. En base a estos descubrimientos, los receptores X del hígado han emergido recientemente como dianas sin precedentes que actúan como sensores del colesterol intracelular, proporcionando la base para el tratamiento de diversas enfermedades, que incluyen aterosclerosis, diabetes, enfermedad de Alzheimer, trastornos de la piel, trastornos reproductivos y cáncer (Viennois et al., 2011, Expert Opin. Ther. Targets, 15(2):219-232). Adicionalmente, se ha determinado que agonistas de LXR modulan los transportadores de sodio y fosfato intestinal y renal (NaPi) y, a su vez, los niveles de fosfato en el suero (Caldas et al., 2011, Kidney International, 80:535-544). Por tanto, el LXR es también una diana para trastornos del riñón, y particularmente para la prevención de la hiperfosfatemia y complicaciones cardiovasculares asociadas. Recientemente, los LXRs se han identificado 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-amiloideos (A β) en el cerebro, conduciendo a la perturbación de la función sináptica y la pérdida neuronal en los cerebros de los individuos afectados. Las neuronas en el cerebro producen péptidos A β por escisión de la proteína precursora amiloide (APP), y los péptidos A β se eliminan normalmente mediante eflujo a la circulación periférica y por degradación por proteinasas dentro del cerebro.

25 La apolipoproteína E (apoE) está asociada con el riesgo de enfermedad de Alzheimer relacionado con la edad, y juega papeles críticos en la homeostasis de A β . El LXR aumenta la expresión de apoE y aumenta la lipidación de la apoE. La degradación de A β tanto intra- como extracelularmente es potenciada por apoE lipidada. Un tratamiento con agonistas de LXR estimuló la degradación proteolítica de A β , redujo la patología de placas, y mejoró la memoria en ratones transgénicos que expresaban APP (Jiang et al., 2008, Neuron, 58:681-693).

30 En la piel, los queratinocitos son un componente crítico de la epidermis. La capa exterior, el estrato córneo, es responsable principalmente de la barrera de permeabilidad al agua y el tránsito de electrolitos. Los queratinocitos en la epidermis sufren una diferenciación que culmina en la cornificación de los queratinocitos ("los ladrillos") y en la formación de las membranas lamelares enriquecidas en lípidos extracelulares ("el mortero") en el estrato córneo. Se expresan tanto LXR α como LXR β en los queratinocitos, y la expresión y activación del LXR promueve la función de barrera de la epidermis. La activación del LXR está implicada en la diferenciación de los queratinocitos, la formación

de la membrana lamelar y la mejora global de la función de barrera epidérmica. Por tanto, se espera que la activación del LXR dé como resultado una diferenciación de queratinocitos aumentada, secreción de lípidos aumentada (por medio de ABCA1, ABCA12), y formación de cuerpos lamelares aumentada, conduciendo a una epidermis sana (piel suave).

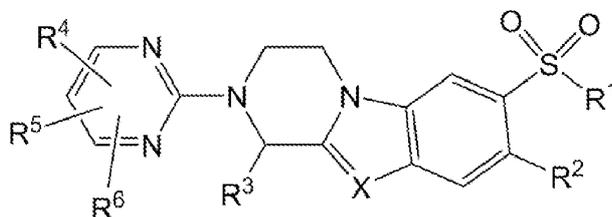
- 5 La utilidad terapéutica potencial de los agonistas de LXR ha conducido al desarrollo de varios ligandos para LXR de alta afinidad con potente agonismo para ambos subtipos del receptor. La utilidad terapéutica de los agonistas de LXR está restringida por su potencial para inducir genes lipogénicos, que incluyen proteína-1c de unión a elementos de respuesta a esteroides (SREBP1c) y ácido graso sintasa (FAS). Estudios preclínicos han demostrado que moduladores sintéticos de LXRs reducen la progresión de la lesión en modelos murinos de aterosclerosis, con un aumento limitado en la lipogénesis hepática. Hay una clara necesidad de nuevos quimiotipos de LXR que conserven la eficacia antiaterosclerótica de los agonistas de LXR actuales pero estén desprovistos de actividad lipogénica. Los compuestos que exhiban un perfil farmacológico con efectos positivos sobre el RCT, a la vez que sean neutros o supresores sobre los genes lipogénicos, serán valiosos agentes terapéuticos en pacientes con dislipidemia aterosclerótica. La solicitud de patente internacional WO2009/086129 describe moduladores basados en pirazolo[1,5-a]pirimidina de los receptores X del hígado.

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

20 Compendio de la invención

- Se describen moduladores de LXR que son útiles como agentes terapéuticos para la promoción del transporte inverso de colesterol y la supresión de la lipogénesis hepática, y para la prevención, alivio o tratamiento de enfermedades o trastornos que incluyen aterosclerosis y dislipidemia en un sujeto. Los moduladores de LXR descritos son selectivos para el subtipo LXR β sobre el subtipo LXR α (véase p.ej., Ejemplo 6, isómero 1; Ejemplo 7, isómero 1; y Ejemplo 13, isómero 1).

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



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

X es N o CR^c.

- 30 R¹ es alquilo o -NR^aR^b.

- R² es H; halógeno; -CN; -NRC(O)R; -C(O)OR; -C(O)NR^aR^b; heteroaromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, -CN, -NRC(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR^aR^b y halógeno; heterociclo no aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, halógeno, -CN y =O; o alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi, -NR^aR^b, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -NRC(O)N(R)₂, -C(O)OR, tiol, alquiltiol, nitro, -CN, =O, -OC(O)H, -OC(O)(alquilo), -OC(O)O(alquilo), -OC(O)N(R)₂ y -C(O)NR^aR^b.

- 35 R³ es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, heterociclo no aromático monocíclico, heteroaromático monocíclico o fenilo, en donde el grupo fenilo, heterociclo no aromático monocíclico y heteroaromático monocíclico representados por R³ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro y -CN.

- 40 R⁴ y R⁵ son independientemente halógeno, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)O(alquilo), -C(O)O(haloalquilo), -OC(O)R, -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂N(R)₂, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquilo, heterociclo no aromático monocíclico, heteroaromático monocíclico o alquilo, en donde el grupo alquilo, heterociclo no aromático monocíclico y heteroaromático monocíclico representados por R⁴ o R⁵ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, =O, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)O(haloalquilo), -OC(O)R, -OC(O)O(alquilo), -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R, -NRC(O)N(R)₂ y -NRSO₂N(R)₂.

5 R^6 es H, halógeno, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)O(alquilo), -C(O)O(haloalquilo), -OC(O)R, -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂N(R)₂, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquilo o alquilo, en donde el grupo alquilo representado por R^6 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, =O, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)O(haloalquilo), -OC(O)R, -OC(O)O(alquilo), -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R, -NRC(O)N(R)₂ y -NRSO₂N(R)₂; o R^5 y R^6 , reunidos junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un heterociclo no aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, halógeno, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo y =O.

10 Cada R es independientemente H o alquilo.

R^a y R^b son independientemente H, alquilo, o R^a y R^b pueden reunirse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo no aromático monocíclico.

R^c es H, alquilo o halógeno.

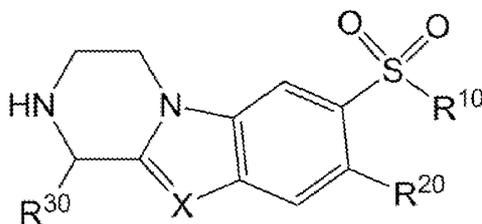
15 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La solicitud describe además un método para tratar a un sujeto con una enfermedad o trastorno que es tratable regulando en ascenso la actividad de LXR. El método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto necesitado de ello.

20 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 en ascenso la actividad de LXR en un sujeto necesitado de ello.

Se describe en la presente memoria también un compuesto de la invención para el uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que es tratable regulando en ascenso la actividad de LXR en un sujeto necesitado de ello.

25 Otra realización de la invención es un compuesto intermedio usado en la preparación de un modulador de LXR, y se representa por la fórmula estructural Ia:



Ia

o una sal del mismo.

X es N o CR^c.

R^{10} es alquilo o -NR^aR^b.

30 R^{20} es H; halógeno; -CN; -NRC(O)R; -C(O)OR; -C(O)NR^aR^b; heteroaromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, -CN, -NRC(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR^aR^b y halógeno; heterociclo no aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, halógeno, -CN y =O; o alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxialcoxi, -NR^aR^b, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -NRC(O)N(R)₂, -C(O)OR, tiol, alquiltiol, nitro, -CN, =O, -OC(O)H, -OC(O)(alquilo), -OC(O)O(alquilo), -OC(O)O(alquilo), -OC(O)N(R)₂, -C(O)NR^aR^b, y -O (grupo protector).

35 R^{30} es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo o fenilo, en donde el grupo fenilo representado por R^{30} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro y -CN.

Cada R es independientemente H o alquilo.

40 R^a y R^b son independientemente H, alquilo o R^a y R^b pueden reunirse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo no aromático monocíclico.

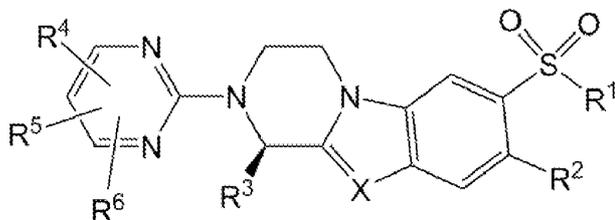
R^c es H, alquilo o halógeno.

Descripción detallada de la invención

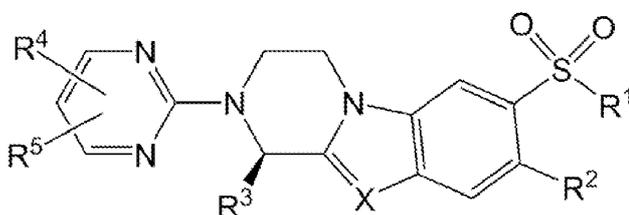
A. Compuestos

El (los) compuesto(s) de la invención proporcionado(s) en la presente memoria (o intermedio(s) usado(s) en su preparación) incluye(n) tanto la forma neutra como una sal farmacéuticamente aceptable del (de los) mismo(s).

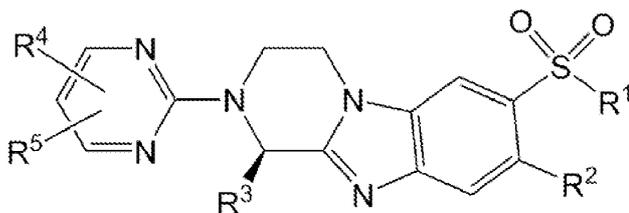
5 En una realización, el compuesto se representa por la fórmula estructural II, III, IV, V, VI, o VII o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde los valores para las variables son como se definen para la Fórmula I anterior.



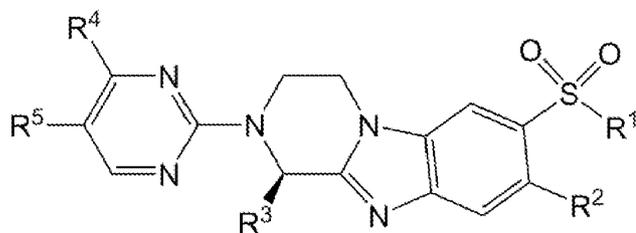
II



III

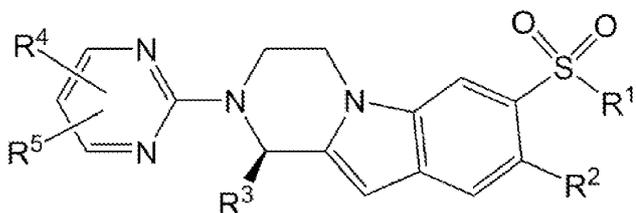


IV

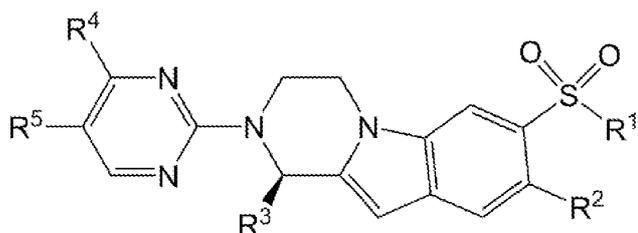


V

10



VI



VII

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

15 R³ es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo o fenilo, en donde el grupo fenilo representado por

R³ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro y -CN.

- 5 R⁴ y R⁵ son independientemente halógeno, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)O(alquilo), -C(O)O(haloalquilo), -OC(O)R, -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂N(R)₂, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquilo o alquilo, en donde el grupo alquilo representado por R⁴ o R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, =O, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)O(haloalquilo), -OC(O)R, -OC(O)O(alquilo), -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R -NRC(O)N(R)₂ y -NRSO₂N(R)₂;
- 10 R⁶ es H, halógeno, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)O(alquilo), -C(O)O(haloalquilo), -OC(O)R, -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂N(R)₂, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquilo o alquilo, en donde el grupo alquilo representado por R⁶ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, =O, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)O(haloalquilo), -OC(O)R, -OC(O)O(alquilo), -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R -NRC(O)N(R)₂ y -NRSO₂N(R)₂.
- 15

En una segunda realización alternativa de cualquier compuesto de las fórmulas I a VII, las variables se definen como sigue.

R¹ es metilo o -NH₂.

- 20 R² es H o metilo, en donde el grupo metilo representado por R² está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi, -NR^aR^b, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -NRC(O)N(R)₂, -C(O)OR, tiol, alquiltiol, nitro, -CN, =O, -OC(O)H, -OC(O)(alquilo), -OC(O)O(alquilo), -C(O)NR^aR^b y -OC(O)N(R)₂. Preferiblemente, R² es H o -CH₂OH.

- 25 R³ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, -CH₂CF₃, -CH(CH₂F)₂, -CH(CHF₂)₂, -CH(CF₃)₂, -CF(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -C(OH)(CH₃)₂, -CH(OH)(CH₃), o fenilo, en donde el grupo fenilo representado por R³ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro y -CN.
- 25

R^c, donde está presente, es H.

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

- 30 En una tercera realización alternativa de cualquier compuesto de las fórmulas I a VII, R¹ es metilo; R² es -CH₂OH; y R³ es isopropilo. Los valores para las variables restantes son como se definen para la Fórmula I o para la primera o segunda realización alternativa.

- 35 En una cuarta realización alternativa de cualquier compuesto de las fórmulas I a VII, R⁴ y R⁵ son independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, haloalcoxi, haloalquilo, -N(R)₂, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(haloalquilo), -C(O)(alquilo), -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -SO₂N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -CN, hidroxialquilo o dihidroxialquilo. Los valores para las variables restantes son como se definen para la Fórmula I o para la primera, segunda o tercera realizaciones alternativas.

- 40 En una quinta realización alternativa de cualquier compuesto de las fórmulas I a VII, R⁴ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, o haloalcoxi. Los valores para las variables restantes son como se definen para la Fórmula I o para la primera, segunda, tercera o cuarta realizaciones alternativas.

- 45 En una sexta realización alternativa de cualquier compuesto de las fórmulas I a VII, R⁴ y R⁵ son independientemente metilo, etilo, hidroxilo, -CF₃, isopropilo, ciclopropilo, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₂)(OH), -C(OH)(CH₃)₂, -CH(OH)(CH₃), -CH(OH)(CH₂)(CH₃), -CH(OH)(CH₂)₂(CH₃), -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)OH, -C(O)NH(CH₃), -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, -C(O)O(CH₂)(CH₃), -C(O)O(*terc*-butilo), -C(O)O(C)(CH₃)₂(CF₃), -NHC(O)CH₃, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ o -OCH₃. Preferiblemente, R⁴ es como se acaba de describir y R⁵ es -C(OH)(CH₃)₂. Los valores para las variables restantes son como se definen para la Fórmula I o para la primera, segunda, tercera, cuarta o quinta realizaciones alternativas.

- 50 En una séptima realización alternativa de cualquier compuesto de las fórmulas I a VII, R⁴ es metilo, metilo halogenado, ciclopropilo, -OCHF₂ o -OCH₃. Preferiblemente, R⁴ es CF₃. Los valores para las variables restantes son como se definen para la Fórmula I o para la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta o sexta realizaciones alternativas.

Otra realización de la invención es un compuesto representado por las fórmulas I, II, III, IV, V, VI o VII o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son como se definen para la fórmula I o en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima realizaciones alternativas, a condición de que el

compuesto comprenda al menos un grupo representado por -C(O)OR.

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

5

Los compuestos de la invención (o intermedio(s) usado(s) en su preparación) 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, es de entender que están abarcadas formas enantioméricamente puras y mezclas de enantiómeros, incluyendo mezclas racémicas.

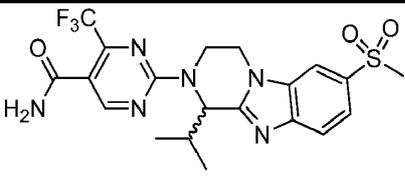
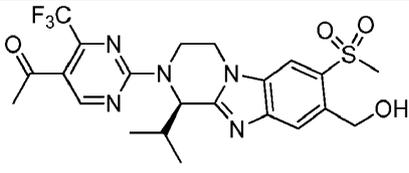
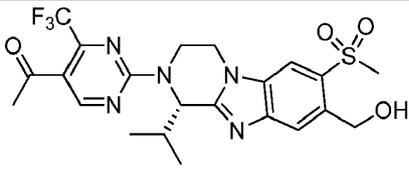
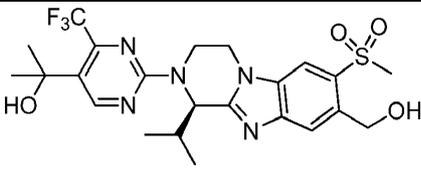
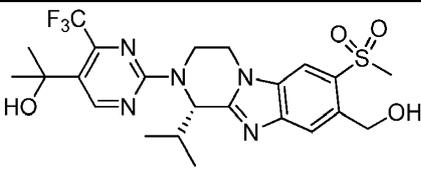
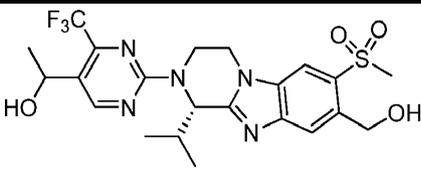
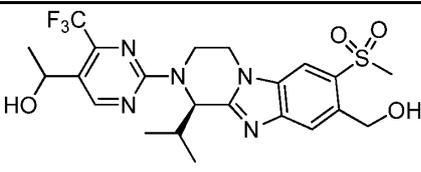
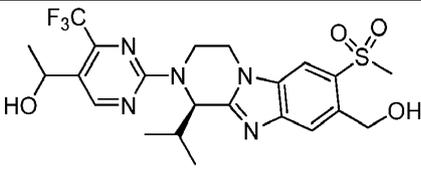
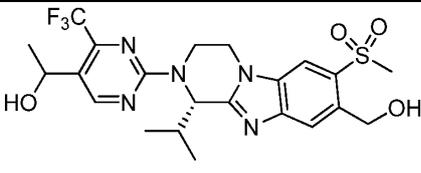
10 Cuando un compuesto se designa mediante un nombre o estructura que indica un único enantiómero, a menos que se indique de otra manera, el compuesto es al menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,5% o 99,9% ópticamente puro (denominado también "enantioméricamente puro"). La pureza óptica es el peso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

15 Cuando un compuesto se designa mediante un nombre o estructura que indica una estereoquímica específica en un centro quiral, a menos que se indique de otra manera, el compuesto es al menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,5% o 99,9% estereoisoméricamente puro. La pureza estereoisomérica es el peso en la mezcla del (de los) estereoisómero(s) nombrado(s) o representado(s) dividido por el peso total en la mezcla de todos los estereoisómeros.

20 En una octava realización alternativa, un compuesto de la invención se representa por una fórmula estructural en la Tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una octava realización alternativa, un compuesto de la invención se selecciona de uno cualquiera de los compuestos E6a, E7a, 13a, E18 y E27a o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

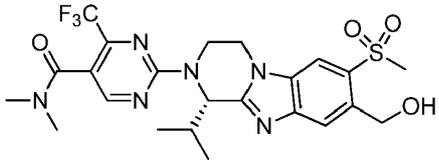
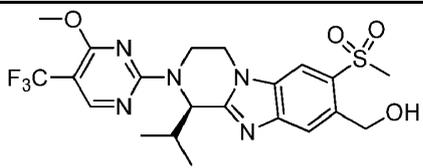
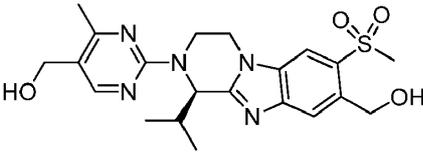
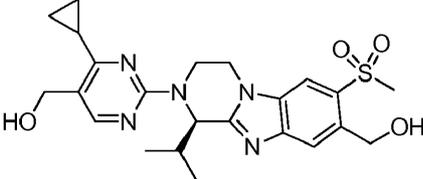
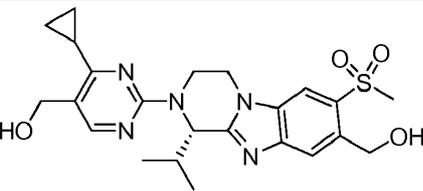
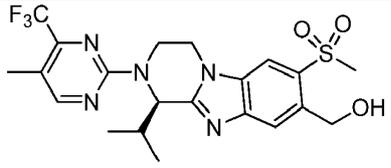
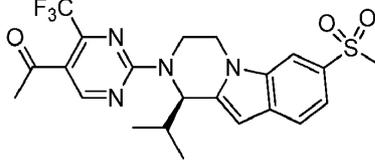
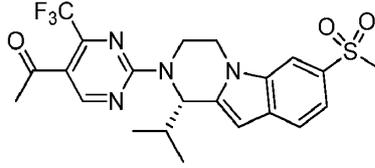
Tabla 1.

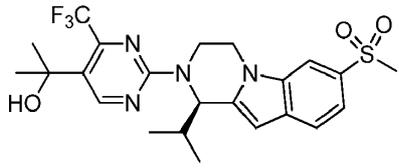
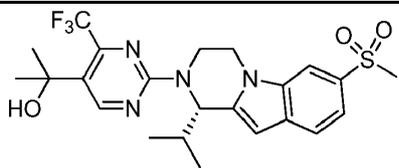
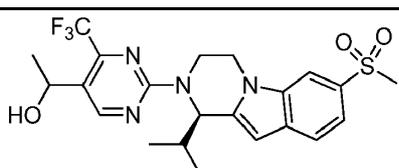
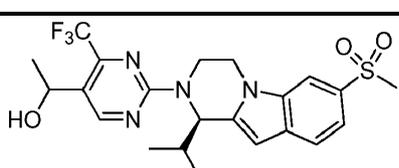
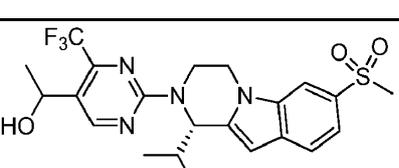
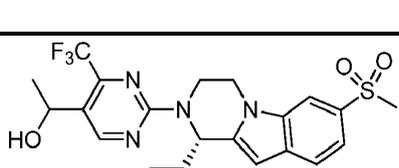
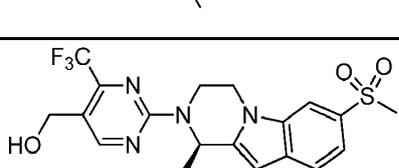
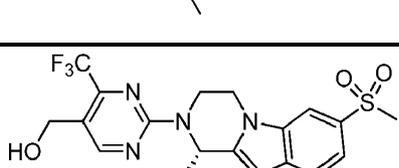
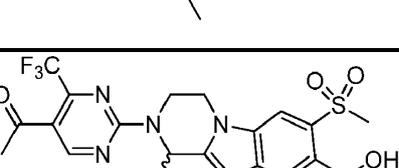
Compuesto N°	Ejemplo N°	Estructura
E1	Ejemplo 01	
E2	Ejemplo 02	
E3	Ejemplo 03	
E4	Ejemplo 04	

E5	Ejemplo 05	
E6a	Ejemplo 06, isómero 1	
E6b	Ejemplo 06, isómero 2	
E7a	Ejemplo 07, isómero 1	
E7b	Ejemplo 07, isómero 2	
E8a	Ejemplo 08, isómero 1	
E8b	Ejemplo 08, isómero 2	
E8c	Ejemplo 08, isómero 3	
E8d	Ejemplo 08, isómero 4	

E9a	Ejemplo 09, isómero 1	
E9b	Ejemplo 09, isómero 2	
E10a	Ejemplo 10, isómero 1	
E10b	Ejemplo 10, isómero 2	
E10c	Ejemplo 10, isómero 3	
E10d	Ejemplo 10, isómero 4	
E11a	Ejemplo 11, isómero 1	
E11b	Ejemplo 11, isómero 2	
E12	Ejemplo 12	

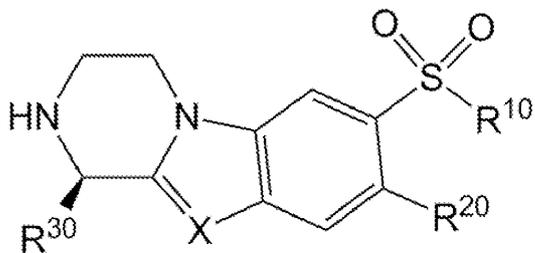
E13a	Ejemplo 13, isómero 1	
E13b	Ejemplo 13, isómero 2	
E14a	Ejemplo 14, isómero 1	
E14b	Ejemplo 14, isómero 2	
E15a	Ejemplo 15, isómero 1	
E15b	Ejemplo 15, isómero 2	
E16a	Ejemplo 16, isómero 1	
E16b	Ejemplo 16, isómero 2	
E17a	Ejemplo 17, isómero 1	

E17b	Ejemplo 17, isómero 2	
E18	Ejemplo 18	
E19	Ejemplo 19	
E20a	Ejemplo 20, isómero 1	
E20b	Ejemplo 20, isómero 2	
E21	Ejemplo 21	
E22a	Ejemplo 22, isómero 1	
E22b	Ejemplo 22, isómero 2	

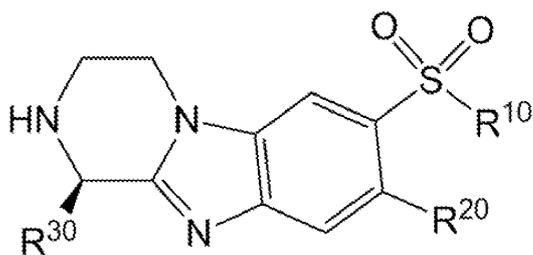
E23a	Ejemplo 23, isómero 1	
E23b	Ejemplo 23, isómero 2	
E24a	Ejemplo 24, isómero 1	
E24b	Ejemplo 24, isómero 2	
E24c	Ejemplo 24, isómero 3	
E24d	Ejemplo 24, isómero 4	
E25a	Ejemplo 25, isómero 1	
E25b	Ejemplo 25, isómero 2	
E26	Ejemplo 26	

E27a	Ejemplo 27, isómero 1	
E27b	Ejemplo 27, isómero 2	
E28	Ejemplo 28	
E29a	Ejemplo 29, isómero 1	
E29b	Ejemplo 29, isómero 2	
E30	Ejemplo 30	

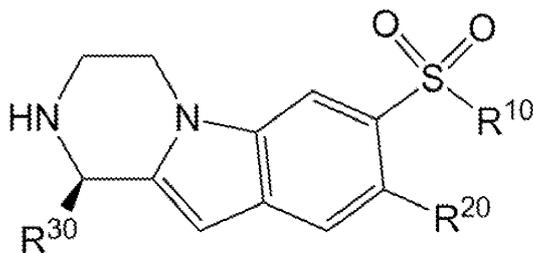
También se describe en la solicitud un compuesto intermedio usado en la preparación de los moduladores de LXR que se representa por la fórmula estructural VIII, IX, o X o una sal del mismo en donde los valores para las variables son como se definen para la Fórmula la anterior.



VIII



IX



X

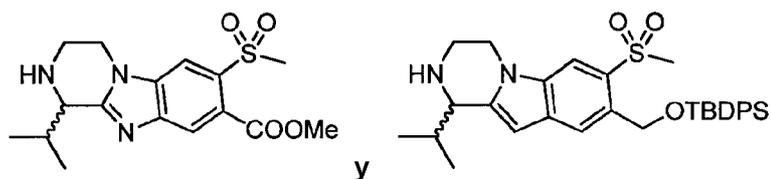
En una primera realización alternativa de un compuesto intermedio de fórmula VIII a X, R¹⁰ es -CH₃. Los valores para las variables restantes son como se definen para la Fórmula Ia.

- 5 En una segunda realización alternativa de un compuesto intermedio de fórmulas VIII a X, R²⁰ es -CH₂OH, -CH₂O(grupo protector), -COOH, o -C(O)O(alquilo). Los valores para las variables restantes son como se definen para la Fórmula Ia o en la primera realización alternativa para las fórmulas VIII a X.

- 10 En una tercera realización alternativa de un compuesto intermedio de fórmulas VIII a X, R³⁰ es isopropilo. Los valores para las variables restantes son como se definen para la Fórmula Ia o la primera o segunda realización alternativa para las fórmulas VIII a X.

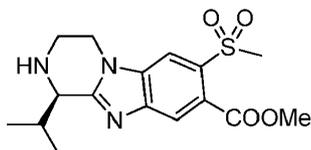
En una cuarta realización alternativa de un compuesto intermedio de fórmulas VIII a X, R²⁰ es -CH₂O(TBDPS) o -C(O)OCH₃. Los valores para las variables restantes son como se definen para variables la Fórmula Ia o para la primera o tercera realización alternativa de cualquier compuesto de fórmulas VIII a X.

- 15 En una quinta realización alternativa de un compuesto intermedio de fórmulas VIII a X, un compuesto intermedio se selecciona de



o una sal del mismo.

En una sexta realización alternativa de un compuesto intermedio de fórmulas VIII a X, un compuesto intermedio es



- 20 o una sal del mismo.

B. Definiciones

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

- 25 "Sujeto", "paciente" y "mamífero" se usan de manera intercambiable en la presente memoria. En una realización, el sujeto es un animal no humano tal como un primate no humano (p.ej., un mono, chimpancé), un animal de granja (p.ej., un caballo, vaca, cerdo, pollo u oveja), un animal de laboratorio (p.ej., una rata o ratón), o un animal de compañía (p.ej., perro, gato, conejillo de indias o conejo). En una realización preferida, el sujeto es un ser humano.

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

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

Se incluyen en la invención sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria. Los compuestos descritos tienen grupos amina básicos y por lo tanto pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácido(s) farmacéuticamente aceptable(s). 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, ácidos bencenosulfónico, 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(s) farmacéuticamente aceptable(s). Las sales básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y potasio) y sales de metales alcalinotérreos (tales como sales de magnesio y calcio). Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, pág. 1445.

"Receptores X del hígado o LXR" incluye tanto los subtipos α como β del receptor X del hígado. En una realización, los compuestos descritos se unen selectivamente y regulan en ascenso la actividad del subtipo LXR β sobre el subtipo LXR α . "Modular" un receptor significa que hay un cambio o alteración en la actividad de una molécula de interés, p.ej., la actividad biológica del receptor X del hígado. La modulación puede ser una regulación en ascenso (aumento) o una regulación en descenso (disminución) en la magnitud de una cierta actividad o función de la molécula de interés. Actividades y funciones ilustrativas de una molécula incluyen, pero no se limitan a, características de unión, actividad enzimática, activación de receptores celulares, actividad transcripcional, y transducción de señales. En una realización, los compuestos de la invención son agonistas de LXR que, por ejemplo, regulan en ascenso o regulan en descenso genes que son dianas transcripcionales de LXR (es decir, "genes diana de LXR").

"Tratar" o "tratamiento" incluyen tratamientos tanto terapéuticos como profilácticos, y significan aliviar, disminuir, suprimir, atenuar, aminorar, detener o estabilizar el desarrollo o progresión de una enfermedad (p.ej., una enfermedad o trastorno descrito en la presente memoria), disminuir la gravedad de la enfermedad o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad.

"Enfermedad" o "trastorno" significa cualquier afección que es modulada o afectada 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 síntomas que surgen de las complicaciones de, transporte de colesterol, transporte inverso de colesterol, metabolismo de los ácidos grasos, absorción del colesterol, reabsorción del colesterol, secreción del colesterol, excreción del colesterol, o metabolismo del colesterol alterados.

"Cantidad eficaz" es la cantidad del compuesto que es suficiente para tratar (terapéuticamente o profilácticamente) el trastorno diana o en la que se consigue un resultado clínico beneficioso cuando se administra el compuesto a un sujeto en un régimen de dosificación apropiado. Las dosis eficaces variarán también, como reconoce un experto habitual en la técnica, dependiendo de la enfermedad que se trata, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, el sexo, edad y estado de salud general del paciente, la utilización de excipientes, la posibilidad de co-utilización con otros tratamientos terapéuticos tales como el uso de otros agentes y el juicio del médico que realiza el tratamiento u otro proveedor médico. Por ejemplo, una cantidad eficaz es suficiente para reducir o aliviar la gravedad, duración o progresión del trastorno que se trata, impedir el avance del trastorno que se trata, causar la regresión del trastorno que se trata, o potenciar o mejorar el (los) efecto(s) profilácticos o terapéuticos de otra terapia. Por ejemplo, cuando un compuesto de la invención se administra a un sujeto con un cáncer, un "resultado clínico beneficioso" incluye una reducción en la masa del tumor, una reducción en la metástasis, una reducción en la gravedad de los síntomas asociados con el cáncer y/o un aumento en la longevidad del sujeto en comparación con la ausencia del tratamiento. Cuando un compuesto de la invención se administra a un sujeto con un trastorno tal como aterosclerosis, un "resultado clínico beneficioso" incluye la reducción en la gravedad o el número de síntomas asociados con el trastorno, colesterol más bajo, o aumento en la longevidad del sujeto en comparación con la ausencia del tratamiento. Las dosificaciones recomendadas de los agentes usados actualmente para el tratamiento de un trastorno pueden obtenerse de diversas referencias en la técnica, que incluyen, pero no se limitan 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 ciertas realizaciones, una cantidad eficaz 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 2000 mg por tratamiento. El tratamiento se administra típicamente de una a tres veces al día.

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

"Alquilo" significa un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene 1 a 15 átomos de carbono en la cadena. En una realización, los grupos alquilo tienen 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. En otra realización, los grupos alquilo tienen 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan 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 enlazante de oxígeno (-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 son reemplazados por un grupo halo, en donde cada grupo halo se selecciona independientemente de -F, -Cl, -Br, y -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, -CH₂CF₃, -CH(CH₂F)₂, -CH(CHF₂)₂, -CH(CF₃)₂, -CF(CH₃)₂, -CF₃.

"Haloalcoxi" es un grupo haloalquilo que está unido a otro resto por medio de un enlazante de oxígeno tales como, pero no limitados a, -OCHCF₂ o -OCF₃.

"Alcoxialquilo" es un grupo alcoxi que está unido a otro resto por medio de un enlazante de alquilo. "Hidroxialquilo" o "dihidroxialquilo" es uno o dos grupos hidroxilo, respectivamente, que están unidos a otro resto por medio de un enlazante de alquilo. Hidroxialquilo o dihidroxialquilo representativos incluyen -CH₂OH, -CH(OH)(CH₂)(OH), -C(OH)(CH₃)₂, -CH(OH)(CH₃), -CH(OH)(CH₂)(CH₃), -CH(OH)(CH₂)₂(CH₃), -C(CH₃)₂(OH), y similares.

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

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

"Heterociclo no aromático monocíclico" significa un único anillo heterocíclico saturado, que tiene típicamente 3 a 10 miembros y más típicamente 3 a 7 miembros en el anillo, en donde al menos un átomo en el 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, pirrolidinonilo, 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, o 7 miembros.

"Heteroaromático monocíclico" comprende miembros de anillo de átomos de carbono y uno o más miembros de anillo de 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 en un átomo de carbono o bien en 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, triazinilo, triazolilo, tiadiazolilo, y tetrazolilo.

Un grupo protector es un grupo que se une a un grupo funcional reactivo en un compuesto para convertir el grupo funcional reactivo en otro grupo no reactivo para permitir, por ejemplo, reacción(es) en otra parte de la molécula sin interferencia del grupo funcional reactivo. Una vez que la(s) reacción(es) en la otra parte de la molécula se ha(n) completado, el grupo protector se retira para regenerar el grupo funcional reactivo original. Los grupos protectores para un grupo hidroxilo (-OH) y las reacciones y condiciones para proteger y desproteger el grupo hidroxilo son bien conocidas en la técnica, y se describen, por ejemplo, en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons (2007), Capítulo 2, y las referencias citadas en el mismo. Por ejemplo, un grupo protector puede proteger a un grupo hidroxilo como un éter. Tales grupos protectores incluyen, pero no se limitan a, metilo, metoximetilo, metiltiommetilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo, [3,4-dimetoxibencil]oxi]metilo, p-nitrobenciloximetilo, o-nitrobenciloximetilo, [(R)-1-(2-nitrofenil)etoxi]metilo, (4-metoxifenoxi)metilo, guaiacolmetilo, [(p-fenilfenil)oxi]metilo, t-butoximetilo, 4-penteniloximetilo, siloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2-cianoetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, mentoximetilo, O-bis(2-acetoxietoxi)metilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiranilo fluoroso, 3-bromotetrahidropiranilo,

tetrahidrotiopirano, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropirano, 4-metoxitetrahidrotiopirano, 4-metoxitetrahidrotiopirano, S,S-dióxido, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1-(2-fluorofenil)-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1-(4-clorofenil)-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 2-hidroxietilo, 2-bromoetilo, 1-[2-(trimetilsilil)etoxi]etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 1-metil-1-fenoxietilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,1-dianisil-2,2,2-tricloroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-fenilisopropilo, 1-(2-cianoetoxi)etilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(benciltio)etilo, 2-(fenilselenil)etilo, t-butilo, ciclohexilo, 1-metil-1'-ciclopropilmetilo, alilo, prenilo, cinnamilo, 2-fenalilo, propargilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo, p-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, 2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenilo, bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, pentadienilnitrobencilo, pentadienilnitropiperonilo, halobencilo, 2,6-diclorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 2,6-difluorobencilo, p-cianobencilo, bencilo fluoroso, 4-alcoxibencilo fluoroso, trimetilsililxililo, p-fenilbencilo, 2-fenil-2-propilo (cumilo), p-acilaminobencilo, p-azidobencilo, 4-azido-3-clorobencilo, 2- y 4-trifluorometilbencilo, p-(metilsulfonil)bencilo, p-siletanilbencilo, 4-acetoxibencilo, 4-(2-trimetilsilil)etoximetoxibencilo, 2-naftilmetilo, 2- y 4-picolilo, 3-metil-2-picolilo N-óxido, 2-quinolinilmetilo, 6-metoxi-2-(4-metilfenil)-4-quinolinametil, 1-pirenilmetilo, difenilmetilo, 4-metoxidifenilmetilo, 4-fenildifenilmetilo, p,p'-dinitrobenzidrido, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, tris(4-t-butilfenil)metilo, α -naftildifenilmetilo, p-metoxifenildifenilmetilo, di(p-metoxifenil)fenilmetilo, tri(p-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenaciloxi)fenildifenilmetilo, 4,4',4''-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4''-tris(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4',4''tris(benzoiloxifenil)metilo, 4,4'-dimetoxi-3''-[N-(imidazolilmetil)trilito], 4,4'-dimetoxi-3''-[N-(imidazoliletil)carbamoil]trilito, bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 4-(17-tetrabenzo[a,c,g,i]fluorenilmetil)-4,4''-dimetoxitritilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-feniltioxantilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditolan-2-ilo, 4,5-bis(etoxicarbonil-[1,3]-dioxolan-2-ilo, benzisotiazolilo S,S-dióxido, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo (TBDPS), tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo, di-t-butilmetilsililo, bis(t-butil)-1-pirenilmtoxissililo, tris(trimetilsilil)sililo, sisililo, (2-hidroxistiril)dimetilsililo, (2-hidroxistiril)diisopropilsililo, t-butilmtoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1,1,3,3-tetraisopropil-3-[2-(trifenilmetoxi)etoxi]disiloxano-1-ilo, sililo fluoroso.

Alternativamente, los grupos protectores adecuados protegen el grupo hidroxilo como ésteres, por ejemplo, formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, tricloroacetamido, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, fenilacetato, p-P-fenilacetato, difenilacetato, 3-fenilpropionato, propanoilo de tipo cadena bisfluorosa (Bfp-OR), 4-pentenoato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etilenditio)pentanoato, 5-[3-Bis(4-metoxifenil)hidroximetilfenoxi]levulinato, pivaloato, 1-adamantoato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, p-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato), 4-bromobenzoato, 2,5-difluorobenzoato, p-nitrobenzoato, picolinato, nicotinato, 2-(azidometil)benzoato, 4-azidobutirato, (2-azidometil)fenilacetato, 2-[[[trilitio]oxi]metil]benzoato, 2-[[[4-metoxitritilio]oxi]metil]benzoato, 2-[[[metil(trilitio)amino]metil]benzoato], 2-[[[4-metoxitritilio]metilamino]metil]benzoato, 2-(aliloxi)fenilacetato, 2-(preniloximetil)benzoato, 6-(levuliniloximetil)-3-metoxi-2- y 4-nitrobenzoato, 4-benciloxibutirato, 4-trialquilsiloxibutirato, 4-acetoxi-2,2-dimetilbutirato, 2,2-dimetil-4-pentenoato, 2-yodobenzoato, 4-nitro-4-metilpentanoato, o-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencenosulfonato, 4-metiltiometoxi)butirato, 2-metiltiometoximetil)benzoato, 2-(cloroacetoximetil)benzoato, 2-[[[2-(cloroacetoxi)etil]benzoato], 2-[[[2-(benciloxi)etil]benzoato], 2-[[[2-(4-metoxibenciloxi)etil]benzoato], 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (E)-2-metil-2-butenato tigloato, o-(metoxicarbonil)benzoato, p-P-benzoato, α -naftoato, nitrato, alquil-N,N,N',N'-tetrametilfosfordiamidato, 2-clorobenzoato, como sulfonatos, sulfenatos y sulfatos tales como sulfato, alilsulfonato, etanosulfonato (mesilato), bencilsulfonato, tosilo, 2-[[[4-nitrofenil]etil]sulfonato], 2-trifluorometilsulfonato, 4-monometoxitritilsulfonato, alquil-2,4-initrofenilsulfonato, 2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-ona-1-sulfonato, borato, dimetilfosfotioilo, como carbonatos tales como alquilmetilcarbonato, metoximetilcarbonato, 9-fluorenilmetilcarbonato, etilcarbonato, bromoetilcarbonato, 2-(metiltiometoxi)etilcarbonato, 2,2,2-tricloroetilcarbonato, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilcarbonato, 2-(trimetilsilil)etilcarbonato, 2-[dimetil(2-naftilmetil)silil]etilcarbonato, 2-(fenilsulfonil)etilcarbonato, 2-(trifenilfosfonio)etilcarbonato, cis-[4-[[[(-metoxitritil)sulfenil]oxi]tetrahidrofuran-3-il]oxi]carbonato, isobutilcarbonato, t-butilcarbonato, vinilcarbonato, alilcarbonato, cinnamilmcarbonato, propargilmcarbonato, p-clorofenilmcarbonato, p-nitrofenilmcarbonato, 4-etoxil-1-naftilmcarbonato, 6-bromo-7-hidroxicumarin-4-ilmetilcarbonato, bencilcarbonato, o-nitrobencilcarbonato, p-nitrobencilcarbonato, p-metoxibencilcarbonato, 3,4-dimetoxibencilcarbonato, antraquinon-2-ilmetilcarbonato, 2-dansiletilcarbonato, 2-(4-nitrofenil)etilo, 2-(2,4-nitrofenil)etilo, 2-(2-nitrofenil)propilo, 2-(3,4-metilendioxi-6-nitrofenil)propilo, 2-ciano-1-feniletilcarbonato, 2-(2-piridil)amino-1-feniletilcarbonato, 2-[N-metil-N-(2-piridil)]amino-1-feniletilcarbonato, fenacilcarbonato, 3',5'-dimetoxibenzoincarbonato, metilditiocarbonato, S-benciltiocarbonato, y carbamatos tales como dimetiltiocarbamato, N-fenilcarbamato, y N-metil-N-(o-nitrofenil)carbamato.

C. Composiciones farmacéuticas, formulaciones y dosificaciones

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

En las composiciones farmacéuticas de la invención, el compuesto de la invención está presente en una cantidad eficaz. La interrelación de dosificaciones para animales y seres humanos (en base a miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en Freireich et al., Cancer Chemother. Rep, 1966, 50: 219. El área superficial corporal puede ser determinada aproximadamente a partir de la altura y el peso del paciente. Véase, p.ej., Scientific

Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 1970, 537.

5 Los moduladores de LXR de la presente memoria (p.ej., compuesto(s) de la invención) pueden formularse como composiciones farmacéuticas y administrarse a un sujeto, tal como un ser humano, en diversas formas adaptadas a la vía de administración elegida. Las vías típicas para administrar tales composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, oral, tópica, bucal, transdérmica, inhalación, parenteral, sublingual, rectal, vaginal, e intranasal. El término parenteral, como se emplea en la presente memoria, incluye inyecciones subcutáneas, técnicas de inyección o infusión intravenosa, intramuscular, intratecal, intraesternal. Los métodos para formular composiciones farmacéuticas son bien conocidos en la técnica, por ejemplo como se describe en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", University of the Sciences in Philadelphia, ed., 21ª edición, 2005, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. Cada uno de los moduladores de LXR puede usarse en solitario o en combinación como una parte de una composición farmacéutica de la invención.

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse combinando un compuesto de la invención con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado, y puede formularse en preparaciones en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles. Por lo tanto, los presentes compuestos se pueden administrar de forma sistémica, p.ej., por vía oral, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. Se pueden encerrar en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, se pueden comprimir en comprimidos, o se pueden incorporar directamente con la comida de la dieta del paciente. Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede combinar con uno o más excipientes y usar en forma de comprimidos para ingerir, comprimidos bucales, pastillas para chupar, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares.

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

25 Los compuestos de la invención pueden formularse adecuadamente en composiciones farmacéuticas para administración a un sujeto. Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen opcionalmente uno o más vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables para las mismas, tales como lactosa, almidón, celulosa y dextrosa. También pueden incluirse otros excipientes, tales como agentes aromatizantes; edulcorantes; y conservantes, tales como metil-, etil-, propil- y butil- parabenos. Pueden encontrarse listados más completos de excipientes adecuados en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (5ª Ed., Pharmaceutical Press (2005)). Un experto en la técnica sabría cómo preparar formulaciones adecuadas para los diversos tipos de vías de administración. Se describen procedimientos e ingredientes convencionales para la selección y preparación de formulaciones adecuadas, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (2003 - 20ª edición) y en The United States 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 y no ser perjudiciales para el receptor de los mismos.

30 Típicamente, para la administración terapéutica oral, puede incorporarse un compuesto de la invención con el excipiente y usarse en la forma de comprimidos para ingerir, comprimidos bucales, pastillas para chupar, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares.

40 Típicamente, para la administración parenteral, pueden prepararse generalmente disoluciones de un compuesto de la invención en agua, mezclado adecuadamente con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, DMSO y mezclas de los mismos con o sin alcohol, y en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

45 Típicamente, para el uso inyectable, pueden prepararse soluciones acuosas estériles o dispersión de, y polvos estériles de, un compuesto de la invención para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles.

50 Para la administración nasal, los compuestos de la invención pueden formularse como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones de aerosol comprenden típicamente una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso fisiológicamente aceptable, y se presentan habitualmente en cantidades únicas o multidosis en forma estéril en un recipiente sellado, que puede tomar la forma de un cartucho o recarga para uso con un dispositivo atomizador. Alternativamente, el recipiente sellado puede ser un dispositivo dispensador unitario tal como un inhalador nasal de dosis única o un dispensador de aerosol dotado de una válvula medidora que es desechable después del uso. Donde la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, este contendrá un propelente, que puede ser un gas comprimido tal como aire comprimido o un propelente orgánico tal como fluoroclorohidrocarbano. Las formas de dosificación en aerosol también pueden tomar la forma de un atomizador de bomba.

55 Para la 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, pastillas o píldoras.

Para la 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.

5 La administración tópica y/o local de los compuestos de la invención puede conseguirse de diversas maneras, que incluyen, pero no se limitan a, pomadas, lociones, pastas, cremas, geles, polvos, gotas, pulverizadores, soluciones, inhalantes, parches, supositorios, enemas de retención, comprimidos o gránulos masticables o para chupar 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 la administración tópica y/o local, los compuestos de la invención pueden formularse como pomadas, cremas, leches, ungüentos, polvos, toallitas impregnadas, detergentes
10 sintéticos, soluciones, geles, pulverizadores, espumas, suspensiones, lociones, barras, champús o bases de lavado. Los compuestos de la invención también pueden administrarse en la forma de suspensiones de vesículas o nanoesferas o microesferas de lípidos o polímeros o parches de polímeros e hidrogeles para liberación controlada.

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

15 La solicitud ilustra un método para tratar a un sujeto con una enfermedad o trastorno que es tratable por modulación del LXR. En una realización, el LXR es modulado regulando en ascenso la actividad del LXR. El método comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de la invención. Además, 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 en ascenso la actividad de LXR en un sujeto necesitado de ello.

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

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con transporte de colesterol, transporte inverso de colesterol, metabolismo de los ácidos grasos, absorción del colesterol, reabsorción del colesterol, secreción del colesterol, excreción del colesterol, o metabolismo del colesterol alterados. Las enfermedades o trastornos representativos incluyen, pero no se limitan a, un trastorno de lípidos; cáncer, particularmente cánceres dependientes de hormonas, que incluyen cáncer ovárico, de mama y de próstata; afección de la piel acneiforme; enfermedad inflamatoria de la piel; trastorno inmunológico; afección caracterizada por una función de la barrera epidérmica alterada; afección de diferenciación alterada o exceso de proliferación de la epidermis o la membrana mucosa; enfermedad cardiovascular; trastornos del tracto reproductivo; patología del nervio óptico y la retina; neuropatía degenerativa que aparece en una enfermedad; enfermedad autoinmune; daño traumático al sistema nervioso central o periférico; enfermedad neurodegenerativa; o un proceso degenerativo debido al 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 del hígado graso no alcohólica (NAFLD), hiperglicemia, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad de cálculos biliares, acné vulgar, dermatitis (que incluye, pero no se limita a, psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica y eccema), heridas de la piel, envejecimiento de la piel, fotoenvejecimiento, formación de arrugas, diabetes, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, inflamación, xantoma, obesidad, síndrome metabólico, síndrome X, ictus, enfermedad oclusiva periférica, pérdida de memoria, neuropatías diabéticas, proteinuria, glomerulopatías (que incluyen, pero no se limitan a, nefropatía diabética, nefropatía hipertensiva, nefropatía IGA, glomeruloesclerosis focal segmental), hiperfosfatemia, complicaciones cardiovasculares asociadas a hiperfosfatemia, cáncer, esclerosis múltiple u osteoporosis.

En otra realización, la enfermedad o trastorno es acné común; comedones; polimorfos; rosácea; acné noduloquístico; acné conglobata; acné senil; acné secundario, que incluye, pero no se limita a, acné solar, medicinal y ocupacional; ictiosis; afecciones ictiosiformes; enfermedad de Darier; queratoderma palmoplantar; leucoplaquia; afecciones leucoplaquiformes; líquen cutáneo o mucoso (oral); afecciones o aflicciones dermatológicas con un componente inmunoalérgico inflamatorio, con o sin un trastorno de proliferación celular, que incluyen, pero no se limitan a, psoriasis cutánea, psoriasis mucosa, psoriasis ungueal, reumatismo psoriático, atopia cutánea, incluyendo eccema, atopia respiratoria e hipertrofia gingival; proliferaciones dérmicas o epidérmicas benignas o malignas, de origen vírico o no vírico, que incluyen, pero no se limitan a, verrugas comunes, verrugas planas, epidermodisplasia verruciformis, papilomatosis oral o florida, y linfoma T o linfoma cutáneo de linfocitos T; proliferaciones que pueden ser inducidas por la luz ultravioleta, que incluyen, pero no se limitan a, epiteloma basocelular y epiteloma espinocelular; lesiones precancerosas de la piel, que incluyen, pero no se limitan a, queratoacantomas; dermatitidas inmunes, que incluyen, pero no se limitan a, lupus eritematoso; enfermedades inmunes bullosas; enfermedades del colágeno, que incluyen, pero no se limitan a, escleroderma; afecciones o aflicciones dermatológicas o sistémicas con un componente inmunológico; trastornos de la piel debidos a la exposición a radiación UV; envejecimiento de la piel fotoinducido o cronológico; pigmentaciones actínicas; queratosis; patología asociada con envejecimiento cronológico o actínico, que incluyen, pero no se limitan a, xerosis; trastornos de la función sebácea, que incluyen, pero no se limitan a, hiperseborrea de acné, seborrea simple y dermatitis seborreica; trastornos de la cicatrización, que incluyen, pero no se limitan a, estrías; trastornos de la pigmentación, que incluyen, pero no se limitan a,

hiperpigmentación, melasma, hipopigmentación, y vitiligo; y alopecia, que incluye, pero no se limita a, alopecia asociada a quimioterapia y alopecia asociada a radiación.

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

La solicitud ilustra un método para aumentar el transporte inverso de colesterol y/o para inhibir la progresión de o promover la regresión de aterosclerosis.

10 La solicitud ilustra un método para tratar enfermedades o trastornos asociados con una necesidad de aumentar los niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL)-colesterol que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención a un mamífero (particularmente un ser humano) necesitado de ello.

La solicitud ilustra un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con una necesidad de disminuir los niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL)-colesterol que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención a un mamífero (particularmente un ser humano) necesitado de ello.

15 Adicionalmente, la solicitud ilustra un método para aumentar la expresión de una proteína de una Casete de Unión a ATP en las células de un sujeto, aumentando de este modo el transporte inverso de colesterol en un sujeto usando los compuestos de la invención y las composiciones proporcionadas en la presente memoria.

20 Se conocen en la técnica y están disponibles procedimientos fisiológicos, farmacológicos y bioquímicos estándar para evaluar los compuestos de la presente invención en cuanto a la capacidad para modular la actividad de LXR. Tales ensayos incluyen, por ejemplo, ensayos de unión, ensayos de polarización por fluorescencia, ensayos de reclutamiento de co-activadores basados en FRET, y ensayos de co-transfección basados en células. Los compuestos de la presente invención pueden ser evaluados en cuanto a su capacidad para modular la expresión de genes conocidos por ser modulados por LXR. Pueden usarse modelos animales establecidos para estudiar los perfiles de los compuestos de la presente invención en relación a parámetros directamente relevantes con enfermedades o trastornos, que incluyen aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer y afecciones de la piel. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden ensayarse in vivo en modelos animales mediante diversas vías de administración, por ejemplo, alimentación oral forzada. Típicamente, la exposición del compuesto in vivo puede examinarse en el plasma y en tejidos de interés. La actividad de LXR (detectada por la expresión génica de genes sensibles a LXR) puede examinarse en sangre entera y tejidos de interés. Los lípidos pueden cuantificarse en el plasma y el hígado.

30 En particular, los compuestos de la presente invención pueden ensayarse en cuanto a su actividad sobre transportadores de colesterol de Casetes de Unión a ATP (ABC), tales como ABCA1 y ABCG1, y sobre marcadores lipogénicos, tales como SREBP1c a nivel de expresión de genes y proteínas. Las consecuencias funcionales de la inducción del transportador ABC pueden examinarse en modelos celulares en cuanto a eflujo de colesterol y en modelos animales en cuanto a la ruta del colesterol inverso y aterosclerosis. Los marcadores lipogénicos pueden examinarse en modelos animales midiendo los niveles de triglicéridos en el plasma y el hígado.

35 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en solitario (es decir, como monoterapia) o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos eficaces para tratar cualquiera de las indicaciones anteriores. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender los compuestos descritos en solitario como único agente farmacéuticamente activo, o pueden comprender uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales.

40 La presente invención también proporciona terapia de combinación para tratar o aliviar una enfermedad o trastorno descritos 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 tratar o aliviar una enfermedad o un trastorno descritos 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, hiperglicemia, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad de cálculos biliares, acné vulgar, dermatitis (que incluye, pero no se limita a, psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica y eccema), heridas de la piel, envejecimiento de la piel, fotoenvejecimiento, formación de arrugas, diabetes, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, inflamación, xantoma, obesidad, síndrome metabólico, síndrome X, ictus, enfermedad oclusiva periférica, pérdida de memoria, neuropatías diabéticas, proteinuria, glomerulopatías (que incluyen, pero no se limitan a, nefropatía diabética, nefropatía hipertensiva, nefropatía IGA, glomeruloesclerosis focal segmental), hiperfosfatemia, complicaciones cardiovasculares asociadas a hiperfosfatemia, cáncer, esclerosis múltiple u osteoporosis.

55 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se usan en combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de 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®

(rosiglitazona maleato, GSK) y Actos® (pioglitazona hidrocloreuro, Takeda/Eli Lilly); sulfonilureas, tales como Amaryl® (glimpirida, Sanofi Aventis), Diabeta® (gliburida, Sanofi Aventis), Micronase® /Glynase® (gliburida, Pfizer), y Glucotrol® /Glucotrol XL® (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 extendida, Depomed); tiazolidinadonas; análogos de amilina, análogos o agonistas de GLP-1 (incluyendo Byetta® (exenatida, Amylin/Eli Lilly) y Victoza® (liraglutida recombinante, Novo Nordisk)); inhibidores de DPP-IV, que incluye Tradjenta™ (Eli Lilly/Boehringer Ingelheim), Januvia® (Merck), Galvus® (Novartis), y Onglyza® (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca); inhibidores de PTB-1 B; inhibidores de proteína cinasa (incluyendo inhibidores de proteína cinasa activados por AMP); antagonistas de glucagón, inhibidores de glicógeno sintasa cinasa-3 beta; inhibidores de glucosa-6-fosfatasa; inhibidores de glicógeno fosforilasa; inhibidores de co-transportadores de sodio-glucosa, e inhibidores de alfa-glucosidasa, tales como Precose®/Glucobay®/Prandase®/Glucor® (acarbosa, Bayer) y Glyset® (miglitol, Pfizer). Los agentes para el tratamiento de la dislipidemia y enfermedad cardiovascular incluyen estatinas, fibratos, y ezetimbe. Los agentes para el tratamiento de la hipertensión incluyen alfa-bloqueantes, beta-bloqueantes, bloqueantes del canal del calcio, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), inhibidores de ACE y endopeptidasa neutra (NEP) duales, bloqueantes del receptor de la angiotensina (ARBs), inhibidores de la 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.

Una realización de la invención incluye administrar un compuesto de la invención modulador de LXR o composición del mismo en una terapia de combinación con productos de combinación, tales como Avandamet® (metformina HCl y rosiglitazona maleato, GSK); Avandaryl® (glimpirida y rosiglitazona maleato, 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 del grupo de, por ejemplo, inhibidores de beta secretasa (BACE1); inhibidores de gamma-secretasa; inhibidores de la agregación de amiloide (p.ej., ELND-005); sustancias neuroprotectoras y/o modificadoras de enfermedades que actúan directamente o indirectamente; antioxidantes (p.ej., vitamina E o ginkgolida); sustancias antiinflamatorias (p.ej., inhibidores de Cox, NSAIDs); inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas); inhibidores de acetilcolinaesterasa (p.ej., donepezilo, rivastigmina, tacrina, galantamina, memantina; tacrina); antagonistas del receptor de NMDA (p.ej., memantina); agonistas del receptor de AMPA; moduladores positivos del receptor de AMPA, AMPAcinas, inhibidores de la reabsorción del receptor de monoamina, sustancias que modulan la concentración o liberación de neurotransmisores; sustancias que inducen la secreción de la hormona del crecimiento (p.ej., ibutamoreno mesilato y capromorelina); antagonistas o agonistas inversos del receptor de CB-1; antibióticos (p.ej. 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 5H-6, antagonistas del adrenergico receptor alfa2, antagonistas del calcio, agonistas o agonistas parciales o moduladores positivos del receptor muscarínico M1, antagonistas del receptor muscarínico M2, antagonistas del receptor muscarínico M4, moduladores positivos del receptor del glutamato metabotrópico 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 modulen receptores o enzimas de una manera tal que la eficacia y/o seguridad de los compuestos según la invención sea aumentada y/o los efectos secundarios no deseados sean reducidos. Los compuestos según la invención también pueden usarse en combinación con inmunoterapias para el tratamiento de una enfermedad o trastorno descritos en la presente memoria.

La terapia de combinación incluye la co-administración 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 independientes que contienen un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes.

E. Síntesis ilustrativa

Descripción general de métodos de síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse fácilmente según los siguientes esquemas de reacción y ejemplos, o modificaciones de los mismos, usando materiales de partida, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales fácilmente disponibles. Muchas de las reacciones también pueden llevarse a cabo bajo condiciones de microondas o usando calentamiento convencional o utilizando otras tecnologías tales como reactivos/depuradores en fase sólida o química de flujo. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que son conocidas en sí mismas por los expertos habituales en esta técnica, pero no se mencionan en mayor detalle. Además, otros métodos para preparar los compuestos de la invención serán fácilmente evidentes para un experto habitual en la técnica a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. En los casos

5 donde los intermedios de síntesis y los productos finales contienen grupos funcionales potencialmente reactivos, por ejemplo grupos amino, hidroxilo, tiol y ácido carboxílico, que puedan interferir con la reacción deseada, puede ser ventajoso emplear formas protegidas del intermedio. Los métodos para la selección, introducción y retirada posterior de grupos protectores son bien conocidos por los expertos en la técnica. En la discusión a continuación, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados indicados anteriormente, a menos que se indiquen de otra manera. Las abreviaturas usadas en estos detalles experimentales se enumeran más adelante, y las adicionales deben ser conocidas por un experto en la técnica de síntesis. Además se puede remitir a las siguientes referencias para métodos adecuados de síntesis descritos en March, *Advanced Organic Chemistry*, 3rd edition, 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.

10 Generalmente, los reactivos en los esquemas de reacción se usan en cantidades equimolares; sin embargo, en ciertos casos puede ser deseable usar un exceso de un reactivo para llevar una reacción a su finalización. Este es especialmente el caso cuando el exceso de reactivo puede ser retirado fácilmente por evaporación o extracción. Las bases empleadas para neutralizar HCl en mezclas de reacción se usan generalmente en un exceso ligero a sustancial (1,05 - 5 equivalentes).

Donde se presentan datos de NMR, los espectros se obtuvieron en un Varian 400 (400 MHz) o 300 (300 MHz) y se reportan como ppm campo abajo de tetrametilsilano con número de protón, multiplicidades y constantes de acoplamiento indicadas entre paréntesis junto con una referencia al disolvente deuterado.

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

20

Método 1 (10-80, 2 min)

Columna	Xtimate™ C18 2,1*30 mm, 3 µm		
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
	1,51	90	10
	2	90	10
Caudal:	1,2 ml/min		
longitud de onda	UV 220 nm		
Temp. de estufa	50 °C		
Ionización MS	ESI		

Método 2 (30-90, 2 min)

Columna:	Xtimate™ C18 2,1*30 mm, 3 µm		
Fase móvil	A: agua (4 l) + TFA (1,5 ml)		
	B: acetonitrilo (4 l) + TFA (0,75 ml)		
	TIEMPO (min)	% A	% B

ES 2 607 113 T3

	0	70	30
	0,9	10	90
	1,5	10	90
	1,51	70	30
	2	70	30
Caudal:	1,2 ml/min		
longitud de onda	UV 220 nm		
Temp. de estufa	50 °C		
Ionización MS	ESI		

Método 3 (0-60, 2 min)

Columna:	Xtimate™ C18 2,1*30 mm, 3 µm		
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
	1,51	100	0
2	100	0	
Caudal:	1,2 ml/min		
longitud de onda	UV 220 nm		
Temp. de estufa	50 °C		
Ionización MS	ESI		

Método 4:

- 5 Sistema de HPLC: Waters ACQUITY; Columna: Waters ACQUITY CSH™ C18 1,7 µm Columna de guarda: Waters Assy. Frit, 0,2 µm, 2,1 mm; Temp. de columna: 40 °C, Fase móvil: A: TFA: Agua (1:1.000, v:v), Fase móvil B: TFA: ACN (1:1.000, v:v); Caudal: 0,65 ml/min; Volumen de inyección: 2 µl; Tiempo de adquisición: aproximadamente 1,5 minutos.

ES 2 607 113 T3

Programa de gradiente:

Tiempo (min)	% B
0	10
0,8	90
1,20	90
1,21	10

Parámetros del Espectrómetro de Masas:

- 5 Espectrómetro de masas: Waters SQD; Ionización: Ionización por electropulverización (ESI) Positiva; Modo de barrido (100-1.400 m/z en cada 0,2 segundos); Voltaje del capilar de ES: 3,5 kv; Voltaje del cono de 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 en el cono ajuste de nitrógeno 50 (l/h);

La separación SFC de los compuestos de la invención se llevó a cabo bajo los siguientes métodos.

Método A:

- 10 Instrumento: Thar SFC 80; Columna: AD 250 mm*30 mm, 5 µm; Fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: IPA (0,05% DEA), A: B = 80:20 a 60 ml/min; Temp. de columna: 38 °C; Presión de la boquilla: 10 MPa (100 Bar); Temp. de la boquilla: 60 °C; Temp. del evaporador: 20 °C; Temp. de la cortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm.

Método B:

- 15 Instrumento: SFC MG2; Columna: OJ 250 mm*30 mm, 5 µm; Fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: MeOH (0,05% DEA), A:B = 90:10 a 70 ml/min; Temp. de columna: 38 °C; Presión de la boquilla: 10 MPa (100 Bar), Temp. de la boquilla: 60 °C; Temp. del evaporador: 20 °C; Temp. de la cortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm

HPLC quiral analítica

- 20 La pureza quiral de los compuestos de la invención se determinó por HPLC quiral analítica, que se llevó a cabo usando columnas Chiralcel[®] o Chiralpak[®], usando CO₂, junto con de 5% a 40% de metanol, etanol o isopropanol, que contenían 0,05% de DEA, como eluyentes.

Método	Información detallada
O J-H_3_5_40_2.35ML	Columna: Chiralcel [®] OJ-H 250x4,6 mm I.D., 5 µm Fase móvil: metanol (0,05% de DEA) en CO ₂ de 5% a 40% Caudal: 2,35 ml/min Longitud de onda: 220 nm
OJ-H_3_5_40_2.5ML	Columna: Chiralcel [®] OJ-H 250x4,6 mm I.D., 5 µm Fase móvil: metanol (0,05% de DEA) en CO ₂ de 5% a 40% Caudal: 2,5 ml/min Longitud de onda: 220 nm
AS-H_3_5_40_2.35ML	Columna: Chiralpak [®] AS-H 250x4,6 mm I.D., 5 µm Fase móvil: metanol (0,05% de DEA) en CO ₂ de 5% a 40% Caudal: 2,35 ml/min Longitud de onda: 220 nm
AS-H_4_5_40_2.5ML	Columna: Chiralpak [®] AS-H 250x4,6 mm I.D., 5 µm Fase móvil: isopropanol (0,05% de DEA) en CO ₂ de 5% a 40% Caudal: 2,5 ml/min Longitud de onda: 220 nm
AS-H_5_5_40_2.35ML	Columna: Chiralpak [®] AS-H 250x4,6 mm I.D., 5 µm Fase móvil: etanol (0,05% de DEA) en CO ₂ de 5% a 40% Caudal: 2,35 ml/min Longitud de onda: 220 nm
AS-H_3_5_40_2.5ML	Columna: Chiralpak [®] AS-H 250x4,6 mm I.D., 5 µm Fase móvil: metanol (0,05% de DEA) en CO ₂ de 5% a 40% Caudal: 2,5 ml/min Longitud de onda: 220 nm
AD-H_3_5_40_2.35ML	Columna: Chiralpak [®] AD-H 250x4,6 mm I.D., 5 µm Fase móvil: metanol (0,05% de DEA) en CO ₂ de 5% a 40% Caudal: 2,35 ml/min Longitud de onda: 220 nm

ES 2 607 113 T3

AD-H_5_5_40_2.35ML	Columna: Chiralpak® AD-H 250x4,6 mm I.D., 5 µm Fase móvil: etanol (0,05% de DEA) en CO ₂ de 5% a 40% Caudal: 2,35 ml/min Longitud de onda: 220 nm
OD-3_3_5_40_2.5ML	Columna: Chiralcel® OD-3 150x4,6 mm I.D., 3 µm Fase móvil: metanol (0,05% de DEA) en CO ₂ de 5% a 40% Caudal: 2,5 ml/min Longitud de onda: 220 nm
OD-3_4_5_40_2.5ML	Columna: Chiralcel® OD-3 150x4,6 mm I.D., 3 µm Fase móvil: isopropanol (0,05% de DEA) en CO ₂ de 5% a 40% Caudal: 2,5 ml/min Longitud de onda: 220 nm
OD-3_5_5_40_2.5ML	Columna: Chiralcel® OD-3 150x4,6 mm I.D., 3 µm Fase móvil: etanol (0,05% de DEA) en CO ₂ de 5% a 40% Caudal: 2,5 ml/min Longitud de onda: 220 nm
AD-3_3_5_40_2.5ML	Columna: Chiralpak® AD-3 150x4,6 mm I.D., 3 µm Fase móvil: metanol (0,05% de DEA) en CO ₂ de 5% a 40% Caudal: 2,5 ml/min Longitud de onda: 220 nm
AD-3_4_5_40_2.5ML	Columna: Chiralpak® AD-3 150x4,6 mm I.D., 3 µm fase móvil: isopropanol (0,05% de DEA) en CO ₂ de 5% a 40% Caudal: 2,5 ml/min Longitud de onda: 220 nm
AD-3_5_5_40_2.5ML	Columna: Chiralpak® AD-3 150x4,6 mm I.D., 3 µm Fase móvil: etanol (0,05% de DEA) en CO ₂ de 5% a 40% Caudal: 2,5 ml/min Longitud de onda: 220 nm
OD-H_3_5_40_2.35ML	Columna: Chiralcel® OD-H 250x4,6 mm I.D., 5 µm Fase móvil: metanol (0,05% de DEA) en CO ₂ de 5% a 40% Caudal: 2,35 ml/min Longitud de onda: 220 nm
OD-H_5_5_40_2.35ML	Columna: Chiralcel® OD-H 250x4,6 mm I.D., 5 µm Fase móvil: etanol (0,05% de DEA) en CO ₂ de 5% a 40% Caudal: 2,35 ml/min Longitud de onda: 220 nm

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

Abreviatura	Significado
ACN, MeCN, CH ₃ CN	Acetonitrilo
ac.	acuosa
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo o <i>t</i> -butoxicarbonilo
salmuera	NaCl acuoso saturado
Cbz	benciloxicarbonilo
CeCl ₃	cloruro cérico
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
CuI	yoduro cuproso
DCM o CH ₂ Cl ₂	cloruro de metileno
DIEA	diisopropiletilamina
DMF	dimetilformamida
DMS/Me ₂ S	sulfuro de dimetilo
DMSO	sulfóxido de dimetilo

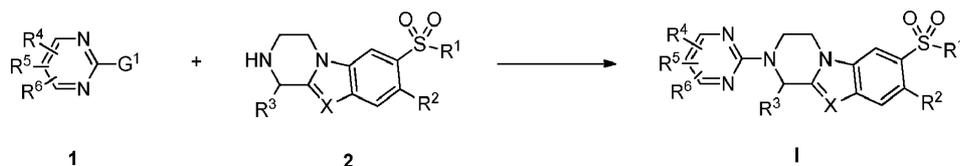
EDCI	hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
Etl	yoduro de etilo
Et	etilo
Et ₂ O	éter etílico
Et ₃ SiH	trietilsilano
Et ₃ N	trietilamina
EtOAc, EA, AcOEt	acetato de etilo
EtOH	etanol
FeCl ₃	cloruro férrico
h, hr	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HBTU	hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HCl	ácido clorhídrico
H ₂ O	agua
H ₂ O ₂	peróxido de hidrógeno
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
i-BuOCOCI	cloruro de isobutoxicarbonilo
ICI	cloruro de yodo
K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
K ₃ PO ₄	fosfato de tripotasio
LC-MS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
LDA	diiisopropilamida de litio
LiCl	cloruro de litio
LiOH	hidróxido de litio
MCPBA, m-CPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
MeOH	metanol
Mel	yoduro de metilo
Me	metilo
mg	miligramos

Mg ₂ SO ₄	sulfato de magnesio (anhidro)
min	minuto(s)
ml	mililitros
mmol	milimoles
mp, m.p.	punto de fusión
MS	espectrometría de masas
MW	microondas
NaBH ₄	borohidruro de sodio
NaBH ₃ CN	cianoborohidruro de sodio
NaH	hidruro de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
NaOMe	metóxido de sodio
Na ₂ S ₂ O ₃	tiosulfato de sodio
Na ₂ S ₂ O ₅	ditionato de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
(NH ₄) ₂ CO ₃	carbonato de amonio
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
NaHCO ₃	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 ₂ dppf	[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(ii)
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)

PE	éter de petróleo
t.a.	temperatura ambiente
sat.	saturada
SFC	cromatografía de fluido supercrítico
<i>t</i> -BuOK	terc-butóxido de potasio
<i>t</i> -BuLi	terc-butil-litio
<i>t</i> -BuOOH	peróxido de terc-butilo
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina
Ti(OEt) ₄	tetraetóxido de titanio
Zn	cinc
Zn(CN) ₂	cianuro de cinc

En el primer procedimiento, un compuesto de Fórmula I puede prepararse por reacciones S_NAr o catalizadas por paladio de los reactivos 1, donde G¹ es Cl, Br, I, OTf o OTs, con intermedios de Fórmula 2. Los reactivos 1 están disponibles en el mercado o bien pueden prepararse fácilmente a partir de precursores disponibles en el mercado en base a precedentes de la bibliografía.

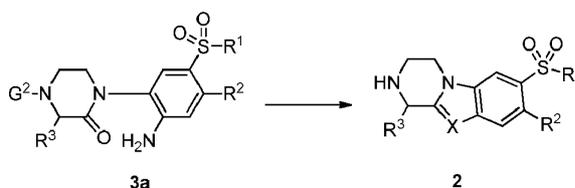
5



Los intermedios 2 pueden prepararse por uno de los diversos métodos diferentes representados a continuación.

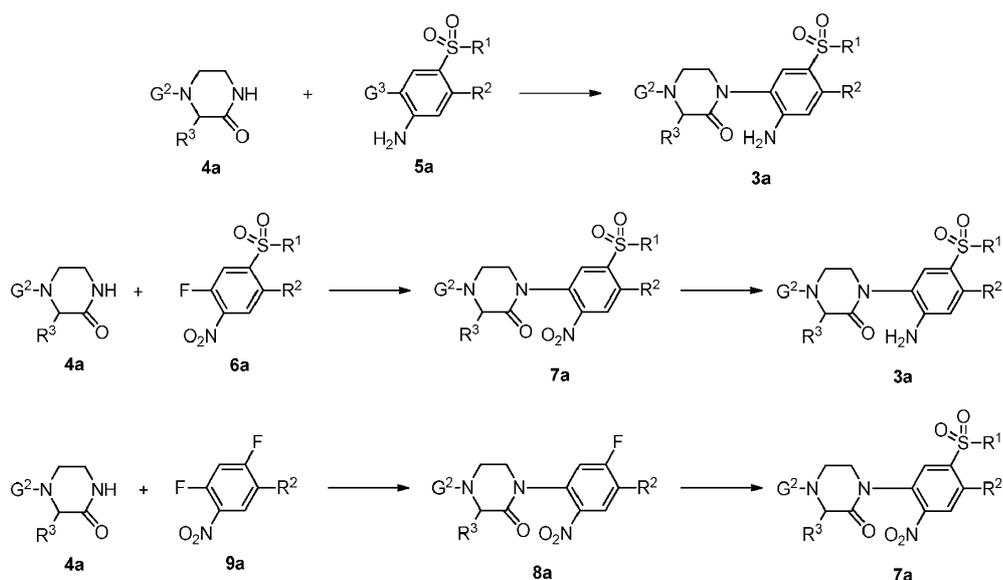
Quando X = N, los intermedios de Fórmula 2 pueden prepararse por ciclización de los intermedios de Fórmula 3a seguido de la retirada de G² cuando G² no es hidrógeno. G² es un grupo protector de aminas, tal como Boc, Cbz y trifluoroacetamida, etc.

10

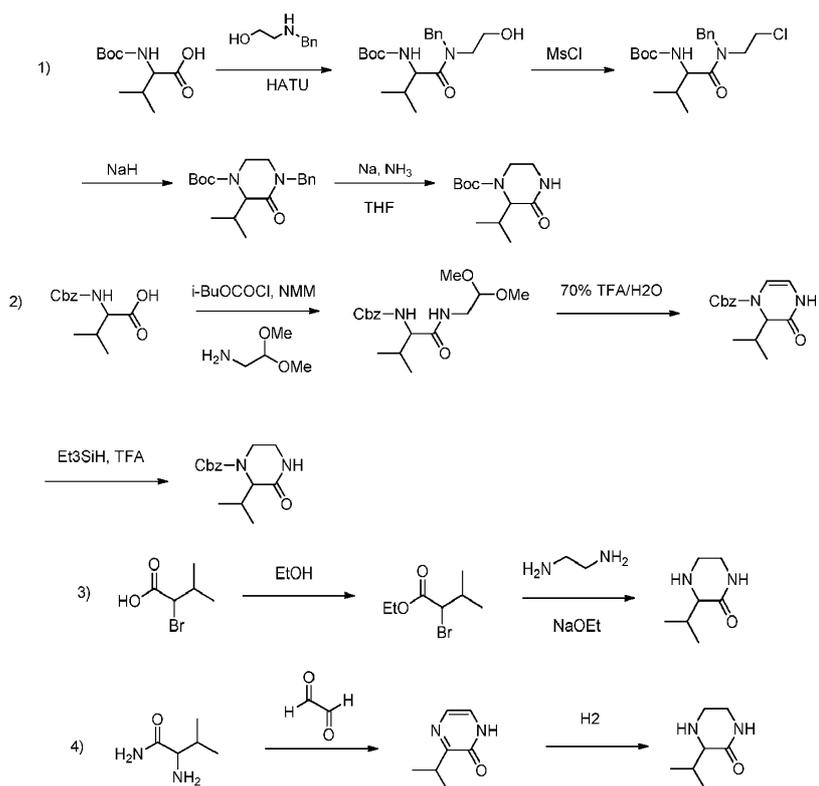


Los intermedios de Fórmula 3a pueden prepararse por uno de los dos métodos: 1) acoplamiento mediado por cobre de la piperazinona 4a y la anilina 5a, donde G³ es Br, I, Cl o OTf; 2) reacción de S_NAr entre 4a y el nitrobenzeno fluorado 6a para dar el intermedio de Fórmula 7a seguido de reducción del grupo nitro. El intermedio 7a también puede prepararse a partir de un intermedio de Fórmula 8a por desplazamiento de flúor con alcanosulfonato de sodio (R¹SO₂Na) o bien alquilsulfuro de sodio (R¹SNa) seguido de oxidación del tioéter resultante. El intermedio 8a a su vez puede prepararse a partir de la piperazinona 4a y el difluoronitrobenzeno 9a, que están disponibles en el mercado o bien pueden prepararse fácilmente a partir de precursores comerciales en base a procedimientos de la bibliografía, bien conocidos por los expertos habituales en la técnica.

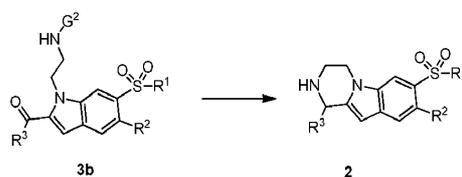
15



5 Por ejemplo, cuando R^3 = isopropilo, la piperazinona **4a** puede prepararse por uno de los métodos presentados a continuación.

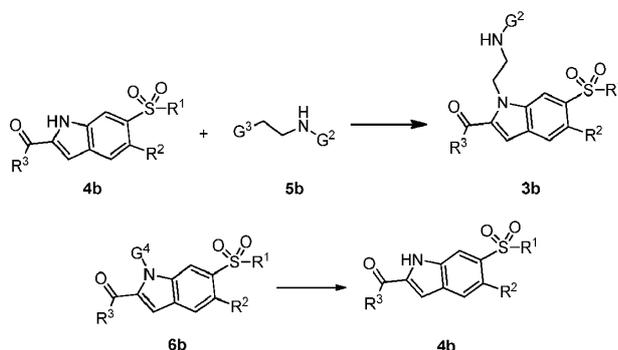


10 Cuando $X = CH$, los intermedios de Fórmula 2 pueden prepararse a partir de los intermedios de Fórmula 3b por desprotección de G^2 seguido de aminación reductiva. G^2 son grupos protectores de aminas, tal como Boc, Cbz y trifluoroacetamida etc.

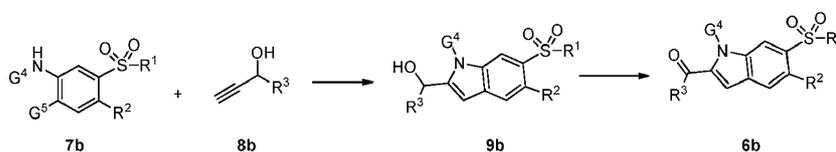


Los intermedios de Fórmula 3b pueden prepararse por N-alquilación del indol 4b con el haluro de alquilo 5b

disponible en el mercado, donde G³ es Br o I. Los intermedios de Fórmula 4b pueden prepararse por retirada de G⁴ de los intermedios de Fórmula 6b, donde G⁴ es metanosulfonato o fenilsulfonato.



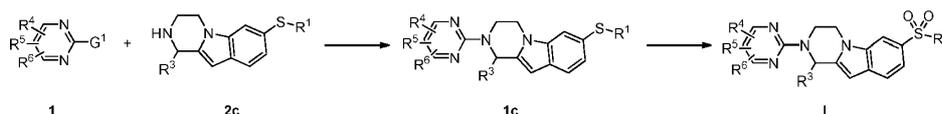
- 5 Los intermedios de Fórmula 6b pueden prepararse por reacción de acoplamiento de Sonogashira secuencial entre los haluros de arilo 7b (donde G⁵ es Br o I) y los alcoholes propargílicos 8b, seguido de ciclización, para dar los intermedios de Fórmula 9b, seguido de oxidación del alcohol.



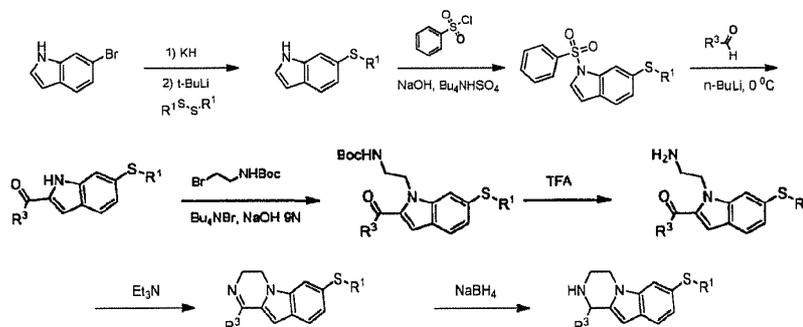
- 10 Los intermedios de Fórmula 7b pueden prepararse a partir de la anilina 10b disponible en el mercado por medio de las siguientes transformaciones: 1) Desplazamiento de flúor con el alquilsulfuro de sodio R¹SNa (dando 11b); 2) Halogenación (dando 12b); 3) Protección de la anilina (dando 13b); 4) Oxidación del sulfuro (dando 7b).



- 15 En el segundo procedimiento, un compuesto de Fórmula I, donde R¹ = alquilo, R² = H y X = CH, puede prepararse por oxidación del grupo tioéter en los intermedios de Fórmula 1c. El intermedio 1c a su vez puede prepararse a partir del acoplamiento de los reactivos 1 y los intermedios de Fórmula 2c por medio de reacciones S_NAr o catalizadas por paladio.



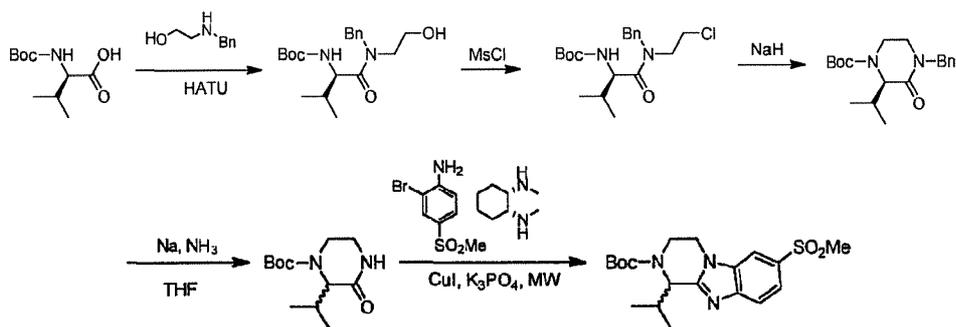
Los intermedios 2c pueden prepararse según el siguiente esquema.



- 20 La invención se describirá adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos detallados, que se dan para ilustración de la invención, y no pretenden ser limitantes de la misma.

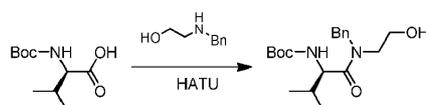
Preparación 1

- 25 1-Isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



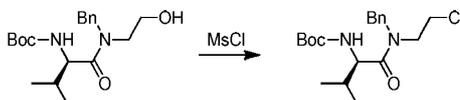
Ocurrió racemización durante el curso de la síntesis

Etapas 1:



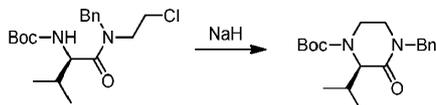
- 5 A una disolución de ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (2,0 g, 9,20 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) se añadieron 2-(bencilamino)etanol (1,3 g, 8,80 mmol), HATU (5,30 g, 13,8 mmol) y Et_3N (2,80 g, 27,6 mmol) en atmósfera de N_2 . Se agitó la mezcla a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó con 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 Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar
- 10 (R)-(1-(bencil(2-hidroxi)etil)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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 2:



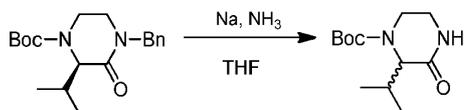
- 15 A una disolución de (R)-(1-(bencil(2-hidroxi)etil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (2,80 g, 8,0 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añadieron Et_3N (1,60 g, 16 mmol) y MsCl (1,40 g, 12,0 mmol) gota a gota a -10°C en atmósfera de N_2 . Se agitó la mezcla a t.a. durante la noche. La mezcla se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron para dar (R)-(1-(bencil(2-cloro)etil)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 siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS m/z 369,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 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

Etapas 3:



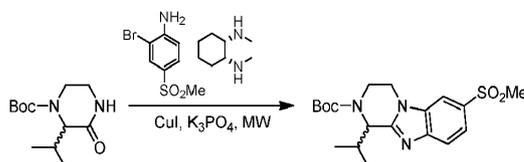
- 25 A una disolución de (R)-(1-(bencil(2-cloro)etil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (2,0 g, 5,40 mmol) en DMF (30 ml) se añadió NaH (1,0 g, 27,0 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0°C en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para dar (R)-4-bencil-2-isopropil-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,13 g, 63% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS m/z 277,1 $[\text{M}-56+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 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 cuellos que contenía THF (10 ml) se burbujeó con NH₃ (gas) a -78 °C durante 5 min. Se añadió Na (300 mg, 13,0 mmol) a la mezcla lentamente a -78 °C. Después de agitar durante 30 min, se añadió gota a gota (R)-4-bencil-2-isopropil-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 2,11 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. La mezcla se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron por TLC preparativa con PE/EtOAc 1/1 para dar 2-isopropil-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 59% de rendimiento) como un sólido blanco. Se encontró que el producto era una mezcla racémica. La causa de la racemización no se investigó. LC-MS m/z 187,1 [M-56+H]⁺, 265,1 [M+Na]⁺. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 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).

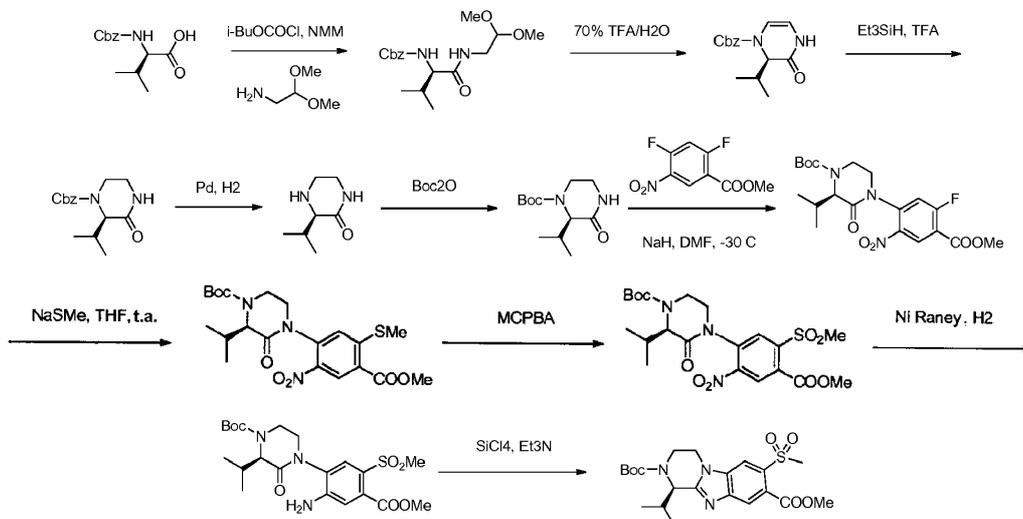
Etapa 5:



A una disolución de 2-isopropil-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,83 mmol) en NMP (3 ml) se añadió 2-bromo-4-(metilsulfonyl)anilina (207 mg, 0,83 mmol), (1R,2S)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (12,0 mg, 0,08 mmol), K₃PO₄·3H₂O (660 mg, 2,48 mmol), CuI (16 mg, 0,08 mmol). La mezcla se agitó a 150 °C durante 1 h en 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 Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron por TLC preparativa con CH₂Cl₂/MeOH 35/1 para dar 1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 34% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS m/z 394,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 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).

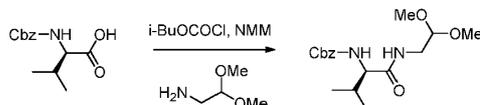
25 Preparación 2

(R)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-terc-butil-8-metilo



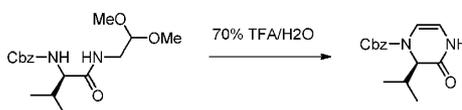
30

Etapa 1:



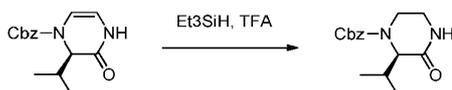
Una disolución de Cbz-D-Valina (500 g, 1,99 mol) y N-metilmorfolina (201,8 g, 1,99 mol) en THF anhidro (8 l) se enfrió hasta -15 °C, se añadió gota a gota cloroformiato de *i*-butilo (299 g, 2,19 mol) bajo agitación. Después de 30 min, se añadió lentamente una disolución de 1-amino-2,2-dimetoxipropano (209,5 g, 1,99 mol) en THF (1 l) y la temperatura se mantuvo a -15 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con salmuera (2 l) y la fase orgánica se concentró para retirar el THF. El residuo se diluyó con EtOAc (4 l), se lavó con HCl acuoso 1N (2 x 2 l), se lavó con NaHCO₃ sat. (2 l) y Na₂CO₃ (2 l), y se lavó con salmuera (1,5 l). Después de secar sobre Na₂SO₄, el disolvente orgánico se retiró a presión reducida para dar (R)-(1-((2,2-dimetoxietil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de bencilo como un sólido blanco (670 g, rendimiento 99,5%), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS m/z 360,9 [M+Na]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 300 MHz): δ 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), 2,10-1,90 (m, 1H), 0,94-0,91 (m, 6H).

Etapa 2:



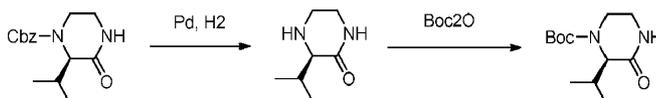
Se añadió en porciones (R)-(1-((2,2-dimetoxietil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de bencilo (335 g, 0,99 mol) a TFA-H₂O enfriado (temperatura < 5 °C, V_{TFA} / V_{H2O} = 7 / 3, 2 l), y la disolución se agitó a t.a. durante 12 h. La disolución se añadió lentamente a una disolución ac. sat. de Na₂CO₃ (2,5 l) agitada para mantener el pH > 8. Después la mezcla se extrajo con EtOAc (5 x 2 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 l), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a vacío para dar (R)-2-isopropil-3-oxo-3,4-dihidropirazina-1(2H)-carboxilato de bencilo como un sólido blanco (259 g, 95,4%), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS m/z 274,9 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 300 MHz): 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:



A una disolución agitada de (R)-2-isopropil-3-oxo-3,4-dihidropirazina-1(2H)-carboxilato de bencilo (400 g, 1,46 mol) en DCE (2 l) se añadió Et₃SiH (424 g, 3,65 mol) y TFA (665 g, 5,8 mol) a t.a. La reacción se agitó a reflujo durante 36 h. Después de enfriar hasta t.a., la disolución se concentró para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con EtOAc (2 l), y se añadió lentamente a una disolución ac. sat. de NaHCO₃ (2 l) agitada para asegurar que el pH > 8. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 X 2,5 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar (R)-2-isopropil-3-oxopiperazina-1-carboxilato de bencilo (402 g, rendimiento 99,75%), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS m/z 276,9 [M+H]⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆ 400 MHz): 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).

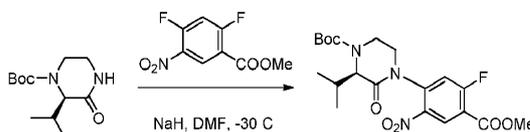
Etapa 4:



A un matraz de fondo redondo de 1 l que contenía (R)-2-isopropil-3-oxopiperazina-1-carboxilato de bencilo (50 g, 0,181 mol) en MeOH (800 ml) se añadió Pd/C (seco, 15% en peso, 5 g). La mezcla se agitó a t.a. en atmósfera de H₂ (101,32 kPa (1 atm)) durante la noche. Cuando TLC y LCMS mostraron que el material de partida se había consumido, se añadió (Boc)₂O (76,74 g, 0,352 mol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche hasta que el intermedio (R)-3-isopropilpiperazina-2-ona se consumió. La mezcla se filtró y se concentró a vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con PE: EtOAc = 3:1) para dar (R)-2-isopropil-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (26 g, rendimiento 61%). Para (R)-3-isopropilpiperazina-2-ona: LC-MS m/z 143,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (sal de HCl, CD₃OD 400

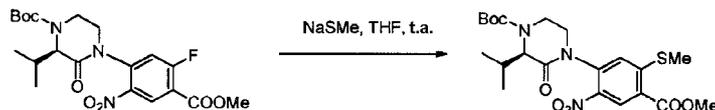
MHz): δ 3,95 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 3,65-3,39 (m, 4H), 2,63-2,54 (m, 1H), 1,15 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). Para (R)-2-isopropil-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo: LC-MS m/z 186,9 $[M-56+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 4,02-3,82 (m, 2H), 3,17-3,15 (m, 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).

5 Etapa 5:



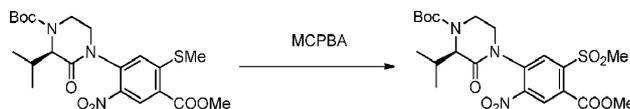
En atmósfera de N_2 , se añadió en porciones NaH (8,8 g, 0,22 mol, 60 % en aceite mineral, 1,1 eq.) a -10 °C a un matraz de tres cuellos de 1 l que contenía (R)-2-isopropil-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (26,7 g, 0,11 mol) en DMF (300 ml). La mezcla se agitó a -10 °C durante 30 min. La mezcla se añadió gota a gota a un matraz de tres cuellos de 1 l que contenía 2,4-difluoro-5-nitrobenzoato de metilo (26,3 g, 0,121 mol, 1,1 eq.) en DMF (200 ml) a -20 °C a lo largo de 10 min. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó entre -20 °C y -30 °C durante otros 10 min. La reacción se inactivó con cloruro de amonio sat. ac. (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 después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtrar la mezcla y de evaporar el filtro a vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:EtOAc 8:1~4:1 para dar (R)-4-(5-fluoro-4-(metoxicarbonil)-2-nitrofenil)-2-isopropil-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (32 g, 66,3% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS MS (ESI) m/z 384,1 $[M - 56 + H]^+$, 462,1 $[M + Na]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$ 300 MHz): δ 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).

20 Etapa 6:



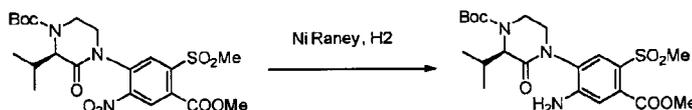
A un matraz de fondo redondo de 1 l que contenía (R)-4-(5-fluoro-4-(metoxicarbonil)-2-nitrofenil)-2-isopropil-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo se añadió NaSMe (14,3 g, 0,204 mmol, 3 eq.). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. Se añadió agua (500 ml) y la mezcla se concentró a vacío para retirar 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 a vacío para dar (R)-2-isopropil-4-(4-(metoxicarbonil)-5-(metiltio)-2-nitrofenil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (31,9 g, 100% de rendimiento) como un sólido amarillo. El residuo se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS MS (ESI) m/z 412,1 $[M - 56 + H]^+$, 490,2 $[M + Na]^+$.

30 Etapa 7:



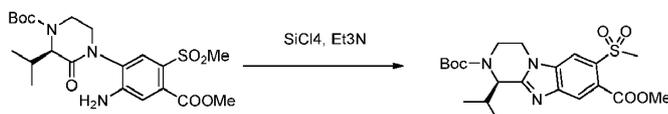
A un matraz de fondo redondo de 2 l que contenía (R)-2-isopropil-4-(4-(metoxicarbonil)-5-(metiltio)-2-nitrofenil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (bruto, 91,7 g, 0,196 mol) en CH_2Cl_2 (1 l) se añadió *m*-CPBA (84,6 g, 0,49 mmol, 2,5 eq.). Se agitó la mezcla a t.a. durante la noche. Se añadió lentamente $Na_2S_2O_3$ sat. para inactivar 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 a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano para dar (R)-2-isopropil-4-(4-(metoxicarbonil)-5-(metilsulfonil)-2-nitrofenil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (83,7 g, 85,4% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS MS (ESI) m/z 444,0 $[M - 56 + H]^+$, 522,1 $[M + Na]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$ 300 MHz): δ 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:



5 A un matraz de fondo redondo de 1 l que contenía (R)-2-isopropil-4-(4-(metoxicarbonil)-5-(metilsulfonil)-2-nitrofenil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (26,3 g, 0,0526 mol) en THF (200 ml) y metanol (200 ml) se añadió níquel Raney (en H₂O, 4 g). La mezcla se agitó en atmósfera de H₂ (206,84 kPa (30 psi)) a t.a. durante la noche. La mezcla se filtró y se concentró a vacío para dar (R)-4-(2-amino-4-(metoxicarbonil)-5-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropil-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (24,7 g, 100% de rendimiento) como un sólido amarillo. El residuo se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS MS (ESI) m/z 414,0 [M - 56 + H]⁺, 492,0 [M + Na]⁺. ¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz): δ 7,77 (s ancho, 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).

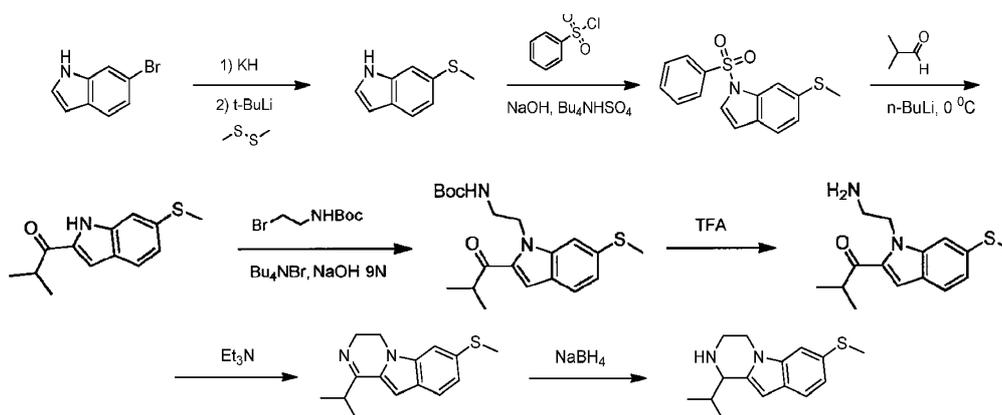
Etapa 9:



15 A un matraz de fondo redondo de 1 l que contenía (R)-4-(2-amino-4-(metoxicarbonil)-5-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropil-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (25 g, 0,0532 mol) en diclorometano (500 ml) se añadió Et₃N (64,5 g, 0,638 mol, 12 eq.) y SiCl₄ (27,1 g, 0,160 mol, 3 eq.). Se agitó la mezcla a t.a. durante la noche. La mezcla se añadió gota a gota a una disolución ac. de NaHCO₃ (54,1 g en 1 l de agua, 0,644 mol, 12,1 eq.) a 0 °C lentamente y se ajustó a pH = 8. Se filtró la mezcla y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 600 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se filtró y se concentró a vacío para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:EtOAc 2:1 para dar (R)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-terc-butil-8-metilo (13,2 g, 55% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. HPLC quiral analítica: t_R = 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]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): 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).

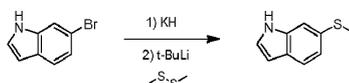
Preparación 3

1-isopropil-7-(metiltio)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol



30

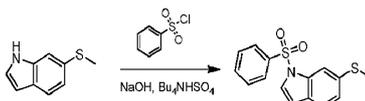
Etapa 1:



35 A una disolución de 6-bromo-1H-indol (5 g, 25,50 mmol) en THF anhidro (60 ml) a 0 °C se añadió KH (6,80 g, 51,00 mmol, 30% en peso en aceite mineral). Después de agitar durante 30 min y enfriar hasta -78 °C, se añadió t-BuLi

(39,23 ml, 51,0 mmol, 1,3 M) a la mezcla formada en atmósfera de nitrógeno. Después de 30 min, se añadió 1,2-dimetildisulfano (4,80 g, 51,0 mmol) a la mezcla formada. La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl sat. (30 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ lentamente (precaución: llama), se ajustó a $\text{pH} = 7$ con ácido fosfórico acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc (50 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 sobre gel de sílice eluida con PE / EtOAc 10:1 para dar 6-(metiltio)-1H-indol (3,9 g, 93,67% de rendimiento) como un sólido gris. LC-MS MS (ESI) m/z 164,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 8,14 (s ancho, 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).

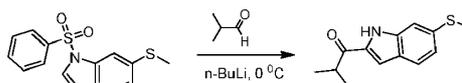
Etapa 2:



A una disolución de 6-(metiltio)-1H-indol (1 g, 6,13 mmol), NaOH (4,90 g, 122,6 mmol) y Bu_4NHSO_4 (207,8 mg, 0,613 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió cloruro de bencenosulfonilo (1,29 g, 7,36 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante la noche. La mezcla se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (30 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 sobre gel de sílice eluida con PE/EtOAc 10:1 para dar 6-(metiltio)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (1,1 g, 59,18% de rendimiento) como un sólido blanco.

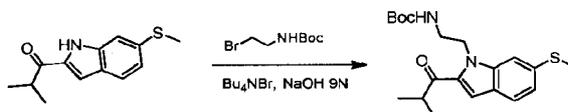
LC-MS MS (ESI) m/z 304,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7,93-7,75 (m, 3H), 7,58-7,41 (m, 5H), 7,17 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H), 6,63-6,60 (m, 1H), 2,53 (s, 3H).

Etapa 3:



A una disolución de 6-(metiltio)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (890 mg, 2,93 mmol) en THF anhidro (10 ml) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ en atmósfera de nitrógeno se añadió $n\text{-BuLi}$ (5,86 ml, 14,65 mmol, 2,5 M). Después de agitar durante 30 min, se añadió isobutiraldehído (1,05 g, 14,65 mmol) a la mezcla formada. La mezcla de reacción se agitó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl sat. (10 ml) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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 sobre gel de sílice eluida con PE / EtOAc 20:1 para dar 2-metil-1-(6-(metiltio)-1H-indol-2-il)propan-1-ona (440 mg, 64,28% de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS MS (ESI) m/z 234,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 8,86 (s ancho, 1H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,01 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,20 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Etapa 4:



A una disolución de 2-metil-1-(6-(metiltio)-1H-indol-2-il)propan-1-ona (600 mg, 2,57 mmol) y Bu_4NBr (4,12 g, 12,85 mmol) en NaOH 9 N (10 ml, enfriada) se añadió (2-bromoetil)carbamato de terc-butilo (2,87 g, 12,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 72 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 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 sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc 10:1 para dar (2-(2-isobutiril-6-(metiltio)-1H-indol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo (200 mg, 20,66% de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS MS (ESI) m/z 321,1 $[\text{M} - 56 + \text{H}]^+$, 277,1 $[\text{M} - 100 + \text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3 400 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 (s ancho, 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).

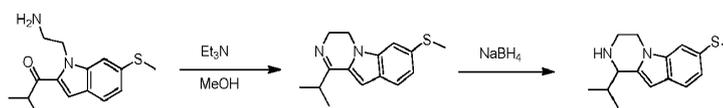
Etapa 5:



A una disolución de (2-(2-isobutiril-6-(metiltio)-1H-indol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,53 mmol) en diclorometano (9 ml) a 0 °C se añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. Se concentró la mezcla ($T < 25$ °C), se trató con agua (5 ml), se ajustó a pH = 11 con NaHCO_3 sat. y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron para dar 1-(1-(2-aminoetil)-6-(metiltio)-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ona (210 mg, 100% de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS MS (ESI) m/z 258,8 [M-18+H]⁺.

5

Etapas 6:



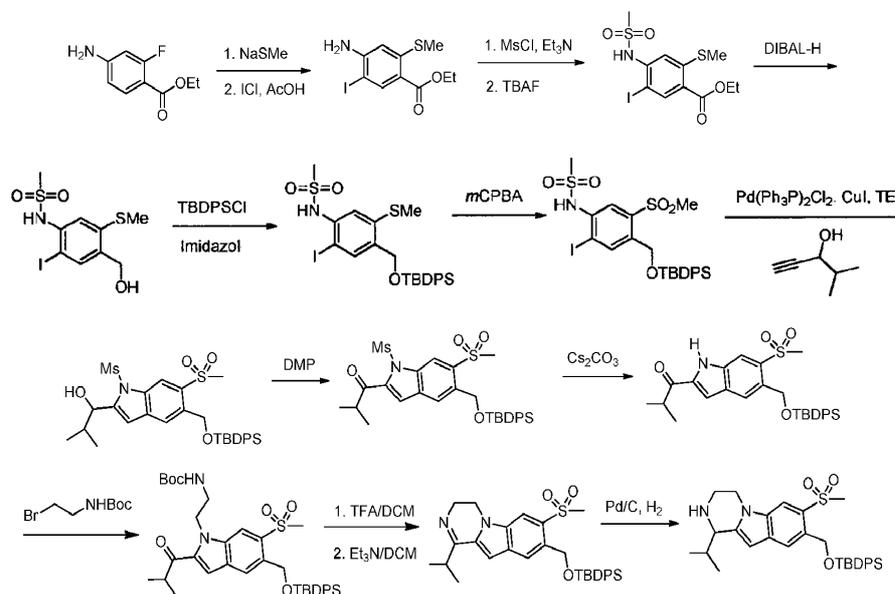
A una disolución de 1-(1-(2-aminoetil)-6-(metiltio)-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ona (200 mg, 0,724 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió Et_3N (219,3 mg, 2,172 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. Después se añadió NaBH_4 (82,53 mg, 2,172 mmol) a la mezcla formada. La mezcla se agitó a 60 °C durante otra 1 h. Se concentró la mezcla, se trató con agua (10 ml) 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 TLC preparativa sobre gel de sílice eluida con PE / EtOAc 1:1 para dar 1-isopropil-7-(metiltio)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol (80 mg, 42,46% de rendimiento, almacenado a 0 °C) como un aceite incoloro. LC-MS de 1-isopropil-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-pirazino[1,2-a]indol. MS (ESI) m/z 259,1 [M + H]⁺. LC-MS de 1-isopropil-7-(metiltio)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol MS (ESI) m/z 261,2 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,05 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 1,6$ 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

15

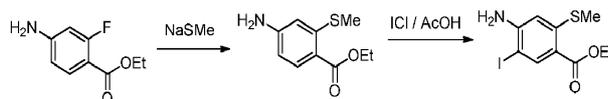
20 Preparación 4

8-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol



25

Etapas 1:

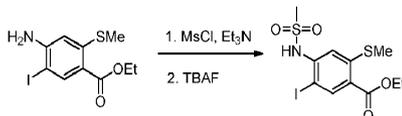


A una disolución de 4-amino-2-fluorobenzoato de etilo (12 g, 65,5 mmol) en DMF (100 ml) se añadió NaSMe (9,17 g, 131 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 20 h. Después de enfriar hasta t.a., la reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 4-amino-2-(metiltio)benzoato de etilo (65 mmol) en ácido acético (150 ml) se añadió disolución de ICl/AcOH (1M, 72 ml, 72 mmol) gota a gota durante 40 min y se mantuvo la temperatura a 60 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta t.a., la reacción se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó con disolución de

30

tiosulfato de sodio al 5% (3 x 100 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-20% de EtOAc/Hexanos) para dar 4-amino-5-yodo-2-(metiltio)benzoato de etilo (13,67 g, 53% de rendimiento). Para 4-amino-2-(metiltio)benzoato de etilo: LC-MS m/z 212 [M+H]⁺. Para 4-amino-5-yodo-2-(metiltio)benzoato de etilo: LC-MS m/z 338 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,29 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,49 (s ancho, 2H), 4,31 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

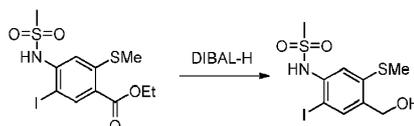
Etapa 2:



10 A una disolución de 4-amino-5-yodo-2-(metiltio)benzoato de etilo (13,6 g, 40 mmol) en DCM (100 ml) se añadió Et₃N (13,8 ml, 100 mmol), seguido de MsCl (7,7 ml, 100 mmol) a 0 °C. Después de la adición la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. Se añadió disolución de HCl 1N (50 ml) a la mezcla y la fase acuosa se extrajo con DCM (1 x 100 ml). La disolución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar 5-yodo-4-(N-(metilsulfonyl)metilsulfonamido)-2-(metiltio)benzoato de etilo.

15 La mezcla de reacción bruta anterior se disolvió en 100 ml de THF. A esta disolución se añadió disolución de TBAF THF (1 M, 100 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. Se añadió H₂O a la mezcla y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La disolución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar 5-yodo-4-(metilsulfonamido)-2-(metiltio)benzoato de etilo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Para 5-yodo-4-(N-(metilsulfonyl)metilsulfonamido)-2-(metiltio)benzoato de etilo: LC-MS m/z 494 [M+H]⁺. Para 5-yodo-4-(metilsulfonamido)-2-(metiltio)benzoato de etilo: LC-MS m/z 415 [M+H]⁺.

20 Etapa 3:



25 A una disolución de 5-yodo-4-(metilsulfonamido)-2-(metiltio)benzoato de etilo (bruto, de la etapa 2) en tolueno seco (200 ml) a 0 °C se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en tolueno, 100 ml, 100 mmol) lentamente. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h y se inactivó con metanol/H₂O (1/1). La mezcla de reacción se vertió en una disolución de tartrato de sodio y potasio agitada vigorosamente (1M, 300 ml) y se agitó vigorosamente durante 2 h, tiempo después del cual se decantó en dos fases transparentes. 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 a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-40% de EtOAc/Hexanos) para dar N-(4-(hidroximetil)-2-yodo-5-(metiltio)fenil)metanosulfonamida (11,9 g, 80% de rendimiento para dos etapas). LC-MS m/z 356 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,82 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Etapa 4:



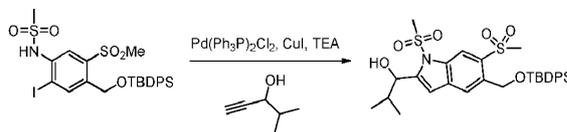
35 A una disolución agitada de N-(4-(hidroximetil)-2-yodo-5-(metiltio)fenil)metanosulfonamida (6,4 g, 17,2 mmol) e imidazol (1,76 g, 25,8 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) y DMF (50 ml) a 0 °C se añadió cloruro de terc-butildifenilsililo (5,8 ml, 22,4 mmol). La mezcla se dejó en agitación a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), se lavó con disolución de HCl 1N, NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar N-(4-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-yodo-5-(metiltio)fenil)metanosulfonamida. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 Una suspensión de N-(4-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-yodo-5-(metiltio)fenil)metanosulfonamida bruta, mCPBA (8,9 g, 51,6 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se agitó durante 2 h a t.a. Se añadieron NaHCO₃ ac. sat. (50 ml) y Na₂S₂O₃ (50 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido 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

45

rendimiento para dos etapas). Para N-(4-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-yodo-5-(metiltio)fenil)metanosulfonamida: LC-MS m/z 612 [M+H]⁺. Para N-(4-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-yodo-5-(metilsulfonyl)fenil)metanosulfonamida: LC-MS m/z 644 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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:



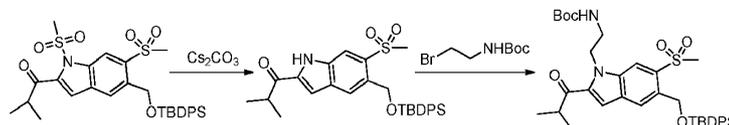
Se añadieron PdCl₂(PPh₃)₂ (277 mg, 0,38 mmol) y CuI (73 mg, 0,38 mmol) a una disolución de N-(4-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-yodo-5-(metilsulfonyl)fenil)metanosulfonamida (2,45 g, 3,8 mmol) en THF (20 ml) y Et₃N (10 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 min seguido de la adición de 4-metilpent-1-in-3-ol (745 mg, 7,6 mmol) 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 Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (3/7) para proporcionar 1-(5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1,6-bis(metilsulfonyl)-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol (2,1 g, 90% de rendimiento). LC-MS m/z 614 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 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(metilsulfonyl)-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol (2,3 g, 3,8 mmol) en CH₂Cl₂ seco (25 ml) se añadió periodiano de Dess-Martin (1,94 g, 4,56 mmol) en una porción. La mezcla se dejó en agitación a t.a. durante 2 h. La reacción se inactivó con una disolución de Na₂S₂O₃ (5 g en 30 ml de H₂O) y disolución sat. de NaHCO₃ (40 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). La disolución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (2/8) para proporcionar 1-(5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1,6-bis(metilsulfonyl)-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ona (2,0 g, 86% de rendimiento). LC-MS m/z 612 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 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.

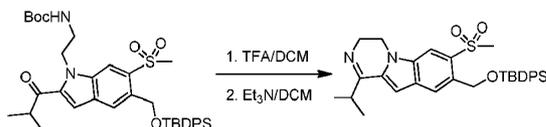
Etapa 7:



A una disolución agitada de 1-(5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1,6-bis(metilsulfonyl)-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ona (780 mg, 1,27 mmol) en THF / metanol (15 ml / 15 ml) se añadió Cs₂CO₃ (1,25 g, 3,83 mmol) en una porción. La mezcla se dejó en agitación a t.a. durante 4 h y se concentró a vacío para dar el producto bruto 1-(5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-6-(metilsulfonyl)-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ona. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. A una disolución de 1-(5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-6-(metilsulfonyl)-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ona bruta, bromuro de 2-(Boc-amino)etilo (2,8 g, 12 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (235 mg, 0,63 mmol) en CH₂Cl₂/tolueno (2 ml/4 ml) se añadió disolución ac. de NaOH al 40% (20 ml). La mezcla se dejó en agitación a t.a. durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (40 ml) y se lavó con H₂O (50 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 50 ml). La disolución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/metanol (95/5) para proporcionar (2-(5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-isobutiril-6-(metilsulfonyl)-1H-indol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo (300 mg, 35% de

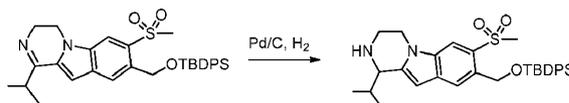
rendimiento para dos etapas). Para 1-(5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-6-(metilsulfonil)-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ona: LC-MS m/z 556 [M+Na]⁺. Para (2-(5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-isobutiril-6-(metilsulfonil)-1H-indol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo: LC-MS m/z 699 [M+Na]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (dd, J₁ = 8,0 Hz, J₂ = 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-isobutiril-6-(metilsulfonil)-1H-indol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo (250 mg, 0,37 mmol) en CH₂Cl₂ (5,0 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) y la mezcla se dejó en agitación a t.a. durante 1 h. La cantidad en exceso de TFA se retiró por evaporación azeotrópica con tolueno a presión reducida. El residuo se redisolvió en CH₂Cl₂ (5 ml) y se añadió Et₃N (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 45 min y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂ /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]⁺.

Etapa 9:

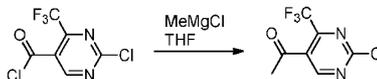


Una disolución de 8-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol (140 mg, 0,25 mmol), paladio al 10% sobre carbón vegetal (37 mg, 0,025 mmol) y metanol (5 ml) se agitó a t.a. en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla se filtró a través de Celite® y el Celite® se lavó profusamente con metanol. El disolvente combinado se retiró a presión reducida para dar 8-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol. Se usó directamente sin purificación adicional. Una pequeña porción de producto se purificó por cromatografía para caracterización. LC-MS m/z 561 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 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). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 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.

Preparación 5

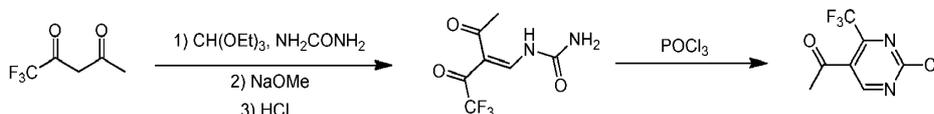
1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona

Método 1:



A -78 °C, a una disolución de cloruro de 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carbonilo (2,45 g, 10 mmol) en THF seco (50 ml) se añadió lentamente disolución en THF de MeMgCl (3,0 M, 4 ml, 12 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 45 min. Se añadieron NH₄Cl ac. sat. (2 ml) y agua (4 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), y los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (1/9) para dar 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona (675 mg, 30% de rendimiento). LC-MS m/z 225 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,86 (s, 1H), 2,65 (s, 3H).

Método 2:

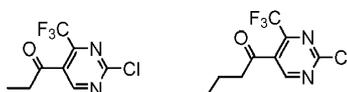


A una disolución de 1,1,1-trifluoropentano-2,4-diona (200 g, 1,30 mol) en etanol (200 ml) se añadieron urea (78 g,

1,30 mol) y $\text{CH}(\text{OEt})_3$ (211,5 g, 1,43 mol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La suspensión resultante se filtró. La pasta del filtro se suspendió en metanol (300 ml) y se añadió MeONa (77,2 g, 1,43 mol). La mezcla se agitó a reflujo durante 5 h, seguido de la adición lenta de HCl (4N) hasta pH 3 a t.a. La suspensión resultante se filtró y la pasta del filtro se secó a vacío para dar el compuesto (E)-1-(2-acetil-4,4,4-trifluoro-3-oxobut-1-en-1-il)urea (196 g, 67,3% de rendimiento) como un sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$ 300 MHz): (*Z/E*) δ 10,15-10,13 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,69-7,66 (m, 2H), 2,25 (s, 3H). LC-MS MS (ESI) m/z 206,8 [$\text{M} - 18 + \text{H}$] $^+$.

Una mezcla del compuesto (E)-1-(2-acetil-4,4,4-trifluoro-3-oxobut-1-en-1-il)urea (55 g, 0,25 mol) y POCl_3 (240,7 g, 1,57 mol) se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla se añadió gota a gota a agua (1,5 l) a t.a. y se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con PE/EtOAc 3/1 para dar el compuesto 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona (23,5 g, 42,7% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 300 MHz): δ 8,80 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), $^{19}\text{F NMR}$ (920-083-1A CDCl_3 400 MHz): δ -65,5 ppm, $^{13}\text{C NMR}$ (903-158-1A CDCl_3 400 MHz): δ 195,9, 162,3, 160,1, 153,8 (dd, $J = 50$ Hz), 130,9, 119,5 (dd, $J = 366$ Hz), 30,7.

1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-ona y 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)butan-1-ona

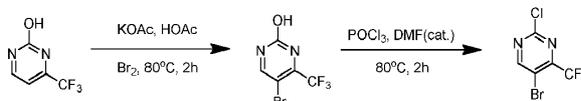


Los compuestos del título se prepararon por el método 1 usando reactivos de Grignard apropiados.

Preparación 6

5-bromo-2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento modificado basado en Ondi, L. et al., Eur. J. Org. Chem. 2004, 3714.

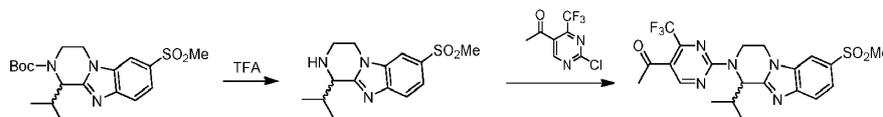


Una mezcla de 4-(trifluorometil)pirimidin-2-ol (6,05 g, 36,9 mmol), KOAc (10,85 g, 3 eq.), ácido acético (80 ml), y bromo (5,9 g, 1 eq.) se calentó durante 2 h a 80 °C. Después de ser enfriada hasta t.a., la mezcla se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración y concentración, el producto sólido blanco bruto (9,38 g, rendimiento cuantitativo) se usó para las siguientes etapas sin purificación adicional.

Una mezcla de 5-bromo-4-(trifluorometil)pirimidin-2-ol (1,35 g, 5,56 mmol), POCl_3 (15 ml), y DMF (2 gotas, cantidad aprox.) se calentó durante 2 h a 80 °C. La mezcla se enfrió a 0 °C por baño de hielo/agua. Se añadieron algunos trozos de hielo a la mezcla agitada (exotermo). Después de agitar durante 20 min (el hielo añadido debió haberse fundido), se añadió algo de NaHCO_3 ac. sat. (aprox. 15 ml) cuidadosamente para neutralizar algo de ácido. La mezcla se extrajo con hexanos (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración y concentración (por rotavapor solamente! El producto es volátil), se usó la 5-bromo-2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina, como un aceite transparente (1,32 g, 91% de rendimiento) como producto bruto para las siguientes etapas sin purificación adicional.

Ejemplo 1

1-(2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona

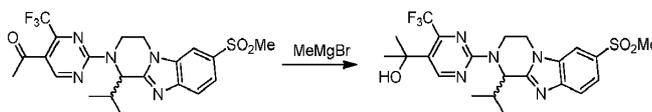


A una disolución de 1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de N_2 -terc-butilo (30 mg, 0,08 mmol, de la preparación 1) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió TFA (0,2 ml) en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla se concentró para dar 1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina (30 mg, sal de TFA) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una disolución de 1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina (7,50 mg, 0,03 mmol) en DMSO (1 ml) se añadieron 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona (11,5 mg, 0,05 mmol) y DIEA (9,90 mg, 0,08 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. 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 Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron y después se purificaron por HPLC preparativa para dar una mezcla racémica de 1-(2-(1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona (2,40 mg, 20% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS m/z 482,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8,76 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84-7,83 (m, 1H), 6,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,20 (s ancho, 1H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,60-2,46 (m, 4H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 2

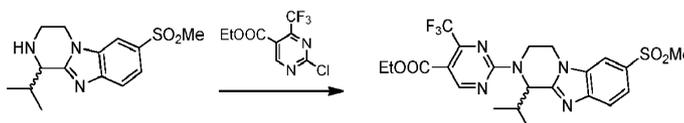
2-(2-(1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-ol



A una disolución de 1-(2-(1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona (20 mg, 0,04 mmol, preparada según el ejemplo 1) en THF (5 ml) se añadió MeMgBr (0,6 ml, 0,20 mmol) gota a gota a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron y después se purificaron por HPLC preparativa para dar una mezcla racémica de 2-(2-(1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-ol (6,90 mg, 33% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS m/z 498,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,79 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 6,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 4,4 y 14,0 Hz, 1H), 4,33-4,27 (m, 1H), 4,25-4,12 (m, 1H), 3,88-3,73 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,57-2,48 (m, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,66 (s, 6H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 3

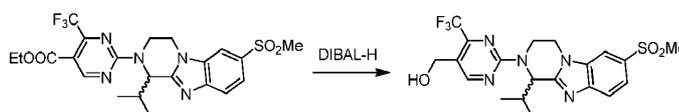
2-(1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo



A una disolución de 1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina (5,0 mg, 0,02 mmol, preparada según el ejemplo 1) en DMSO (1 ml) se añadió 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo (8,7 mg, 0,03 mmol), DIEA (6,6 mg, 0,05 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron y después se purificaron por TLC preparativa para dar una mezcla racémica de 2-(1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo (5,6 mg, 64% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS m/z 512,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,98 (s, 1H), 8,07-7,98 (m, 1H), 7,93-7,83 (m, 2H), 6,16 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,53-5,41 (m, 1H), 4,43-4,32 (m, 3H), 4,28-4,16 (m, 1H), 3,92-3,79 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,61-2,46 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,38-1,32 (m, 3H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 4

2-(1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol

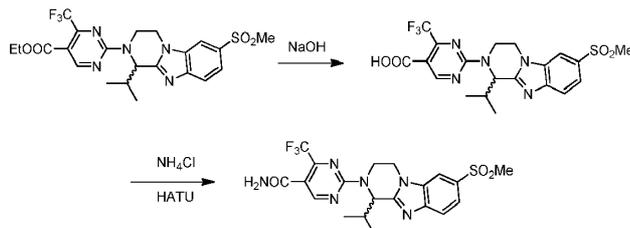


A una disolución de 2-(1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo (10 mg, 0,02 mmol, preparado según el ejemplo 3) en tolueno anhidro (0,5 ml) se añadió DIBAL-H (0,2 ml, 0,20 mmol, 1M en THF) gota a gota a -78 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. Se añadió NH₄Cl sat. (5 ml) a la mezcla, que se extrajo después con EtOAc (3 x

5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron y después se purificaron por HPLC preparativa para dar una mezcla racémica de 2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol (5,80 mg, 63% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS m/z 470,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,68 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93-7,81 (m, 2H), 6,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,38 (dd, J = 5,2 Hz, J = 14,4 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,38-4,30 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,86-3,76 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,56-2,47 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 5

2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida

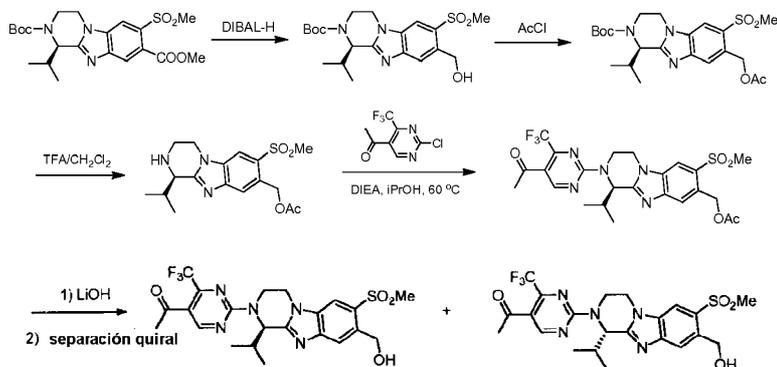


A una disolución de 2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo (20 mg, 0,04 mmol, preparado según el ejemplo 3) en MeOH (3 ml), H₂O (1 ml) se añadió NaOH (4,7 mg, 0,12 mmol). Se agitó la mezcla a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (10 ml), se aciduló con HCl 1N hasta pH = 3-4 y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar ácido 2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxílico (20 mg, 100% de rendimiento) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una disolución de ácido 2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxílico (50 mg, 0,10 mmol) en DMF (10 ml) se añadió HATU (59 mg, 0,16 mmol), NH₄Cl (100 mg, 1,97 mmol), Et₃N (30 mg, 0,31 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron por HPLC preparativa básica para dar una mezcla racémica de 2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida (13,4 mg, 27% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS m/z 483,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,77 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92-7,83 (m, 2H), 6,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,78 (s ancho, 2H), 5,48-5,38 (m, 1H), 4,41-4,34 (m, 1H), 4,25-4,12 (m, 1H), 3,87-3,77 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,52 (s ancho, 1H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

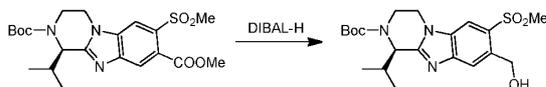
Ejemplo 6

(R)-1-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona y (S)-1-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona



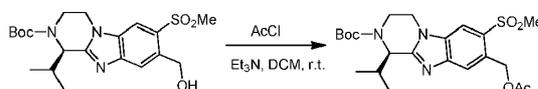
Ocurrió racemización durante el curso de la síntesis

Etapa 1



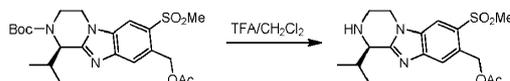
5 A un matraz de tres cuellos de 50 ml que contenía (R)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-terc-butilo (250 mg, 0,554 mmol, de la preparación 2) en DCM (5 ml) se añadió DIBAL-H (1,70 ml, 1,67 mmol, 1,0 M en tolueno) gota a gota a -78 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a -78 °C durante 3 h. La reacción se inactivó con cloruro de amonio ac. sat. (10 ml) a -78 °C. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml) y salmuera, y después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:EtOAc 8:1~2:1 para dar (R)-8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (175 mg, 74,1% de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 2



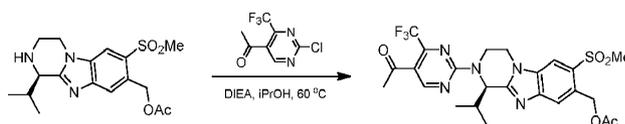
15 A un matraz de fondo redondo de 50 ml que contenía ((R)-8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (236 mg, 0,558 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió Et₃N (169 mg, 1,67 mmol) y AcCl (87 mg, 1,12 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a t.a. durante 10 min. La reacción se inactivó con agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml) y salmuera, y después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:EtOAc 8:1~4:1 para dar (R)-8-(acetoximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (210 mg, 81,1% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 3



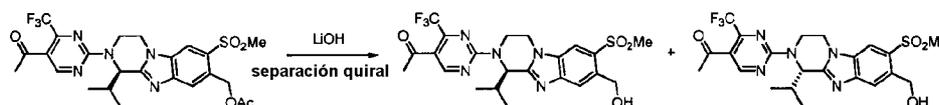
25 Se añadió TFA (1 ml) gota a gota a una disolución que contenía (R)-8-(acetoximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (210 mg, 0,452 mmol) en DCM (5 ml) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La TLC mostró que el compuesto **3** se consumió completamente. Los disolventes se retiraron a presión reducida a 30 °C y después se añadió DCM (10 ml). La mezcla se neutralizó mediante disolución sat. de NaHCO₃ hasta pH = 8. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar acetato de (R)-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)metilo (160 mg, 97,1% de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4



35 A una disolución de acetato de (R)-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)metilo (160 mg, 0,456 mmol) en iPrOH (4 ml) y DCM (2 ml) se añadió 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona (306 mg, 1,37 mmol) y DIEA (353 mg, 2,74 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 ml) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar acetato de (R)-(2-(5-acetil-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)metilo (150 mg, 44,4% de rendimiento) como un aceite amarillo.

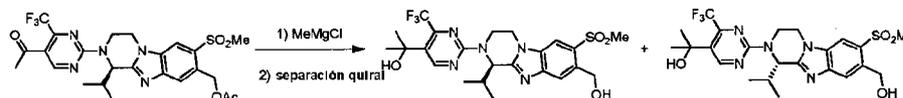
Etapa 5



A una disolución de acetato de (R)-2-(5-acetil-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)metilo (100 mg, 0,181 mmol) en THF (2 ml) y H₂O (2 ml) se añadió LiOH (38 mg, 0,905 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 10 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa básica para dar el producto bruto (53,1 mg, 55,9% de rendimiento). El producto bruto se separó por SFC para dar (R)-1-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona (16,90 mg, isómero 1) como un sólido blanco, y (S)-1-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona (16,90 mg, isómero 2) como un sólido blanco. Isómero 1: (R)-1-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona. HPLC quiral analítica: t_R = 7,280 min en 15 min de cromatografía (Método: AS-H_5_40_2.35ml). LC-MS m/z 512,1 [M + H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 9,00 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,11-6,07 (m, 1H), 5,49-5,32 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,54 (dd, J = 3,6 Hz y 12,4 Hz, 1H), 4,24 (dt, J = 4,8 y 12,0 Hz, 1H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,61-2,57 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 3H). Isómero 2: (S)-1-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona. HPLC quiral analítica: t_R = 8,485 min en 15 min de cromatografía (Método: AS-H_5_40_2.35ml). LC-MS m/z 512,1 [M + H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 9,00 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,12-6,08 (m, 1H), 5,48-5,31 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,56 (dd, J = 3,6 Hz y 12,4 Hz, 1H), 4,24 (dt, J = 4,8 y 12,0 Hz, 1H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,61-2,58 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 7

(R)-2-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-ol y (S)-2-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-ol



Material de partida parcialmente racemizado

A acetato de (R)-2-(5-acetil-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)metilo (150 mg, 0,271 mmol, parcialmente racemizado) se añadió MeMgCl (3,0 M en tolueno, 0,50 ml, 1,36 mmol) a -10 °C. La mezcla se agitó a -10 °C durante 3 h. Se añadió disolución sat. de NH₄Cl (10 ml) a -10 °C y se filtró la mezcla. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar la mezcla racémica (65,0 mg, 45,5% de rendimiento) como un sólido blanco. La mezcla racémica se purificó por separación por SFC para dar (R)-2-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-ol (16,20 mg, isómero 1) y (S)-2-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-ol (9,10 mg, isómero 2) como sólidos blancos.

Isómero 1: (R)-2-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-ol. HPLC quiral analítica: t_R = 8,600 min en 15 min de cromatografía (Método: OD-H_3_5_40_2.35ml). LC-MS MS (ESI) m/z 528,2 [M + H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8,87 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,31 (dd, J = 5,2 y 14,4 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,59-2,51 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

El isómero 1 puede ser recristalizado como una sal de ácido clorhídrico según el siguiente procedimiento:

A una disolución de (R)-2-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-ol (52 mg, 0,1 mmol) en metanol (2 ml) se añadió cloruro de acetilo (7 µl, 0,1 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. El metanol se retiró a presión reducida. El producto bruto

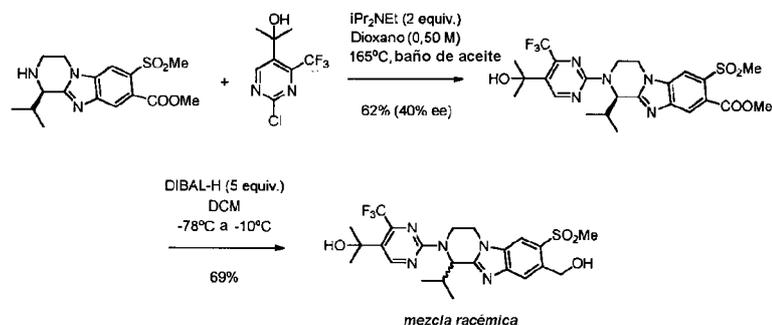
resultante se disolvió en una mezcla de acetona y EtOAc (2,5 ml / 2,5 ml) seguido de filtración. Al filtrado, se añadieron lentamente hexanos (0,4 ml) con calentamiento intermitente. Se dejó reposar la disolución a t.a. hasta que se formaron cristales. Los cristales se recogieron por filtración. m.p. 176-179 °C

5 LC-MS m/z 528 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,95 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,43 (dd, J₁ = 14,4 Hz, J₂ = 4,8 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,70 (dd, J₁ = 12,8 Hz, J₂ = 3,6 Hz, 1H), 4,34 (td, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 4,8 Hz, 1H), 3,92 (dddd, J₁ = 14,4 Hz, J₂ = 12,8 Hz, J₃ = 4,8 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

10 Isómero 2: (S)-2-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-ol. HPLC quiral analítica: t_R = 6,680 min en 15 min de cromatografía (Método: OD-H_3_5_40_2.35ml). LC-MS MS (ESI) m/z 528,2 [M + H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8,87 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,31 (dd, J = 4,4 y 14,0 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,51-4,47 (m, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,60-2,51 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

15 Alternativamente, se preparó una mezcla racémica de 2-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-ol por el siguiente método.

(rac)-2-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-ol



20 (R)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (224 mg, 0,639 mmol) y 2-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-ol (192 mg, 0,799 mmol) se combinaron en un vial pequeño y se azeotroparon con benceno para retirar cualquier agua residual. Una mezcla de dioxano (1 ml) y iPr₂NEt (0,22 ml, 1,28 mmol) se desgasificó con N₂ durante 10 minutos. Después esta mezcla se añadió al vial de reacción y se selló con un tapón revestido con Teflon[®], que se envolvió después con cinta de Teflon[®]. La suspensión resultante se puso después en un baño de aceite de silicona a 165 °C, punto en el cual la mezcla se volvió homogénea. La disolución resultante se agitó a 165 °C durante 21 h. Después de que se retiraron los disolventes por rotovap, la mezcla se purificó usando ISCO FCC, eluyendo con 50% de EtOAc en Hexanos para obtener 219 mg de (R)-2-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo como un sólido blanco (62% de rendimiento, 40% ee). LC-MS MS (ESI) m/z 556,0 [M + H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,88 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,32 (dd, J = 4,8 y 14,0 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 3,2 y 12 Hz, 1H), 4,27-4,20 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,61-2,52 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

25

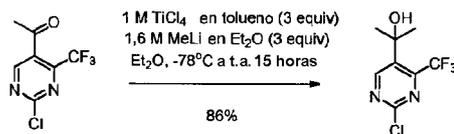
30

35 A una disolución de (R)-2-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (109 mg, 0,196 mmol) en DCM (4 ml) se añadió una disolución de DIBAL-H en DCM (0,98 ml de una disolución 1,0 M, 0,98 mmol) gota a gota a -78 °C. La reacción se calentó lentamente hasta -10 °C a lo largo de aproximadamente 1 h, punto en el cual se añadió 1 ml de MeOH para inactivar el exceso de DIBAL-H. Se añadieron disolución ac. sat. de sal de Rochelle (tartrato de sodio y potasio (KNaC₄H₄O₆)) (5 ml) y DCM (5 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 min. Se separó la capa de DCM y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Las capas de DCM se combinaron, se secaron usando Na₂SO₄ y se evaporaron para dar el producto bruto. La purificación usando ISCO FCC eluyendo con 70% de EtOAc en Hexanos dio 71 mg de 2-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-ol como una mezcla racémica (69%). LC-MS MS (ESI) m/z 528,25 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,72 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 4,4 y 14,0 Hz, 1H), 5,00-4,86 (m, 2H), 4,26-4,08 (m, 2H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,15-3,10 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 1H), 1,96 (b, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

40

45

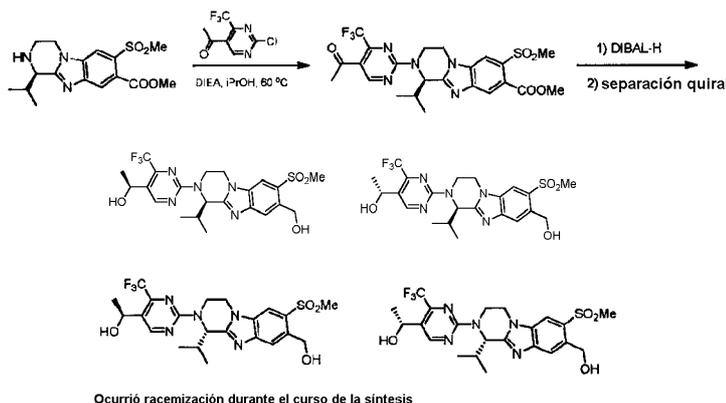
El 2-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-ol se preparó como sigue:



5 A una disolución 1,0 M de TiCl_4 en tolueno (6,67 ml, 6,67 mmol) se añadió una disolución 1,6 M de MeLi en Et_2O (4,18 ml, 6,69 mmol) gota a gota a -78°C (baño de hielo seco/acetona). La disolución oscura resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una disolución de 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona (500 mg, 2,23 mmol) en Et_2O (3 ml) a -78°C . La reacción se dejó calentar lentamente hasta t.a. en el dewar a lo largo de un periodo de 15 h. El análisis TLC mostró la completa conversión al producto de alcohol terciario más polar. Después se enfrió la mezcla hasta 0°C y se inactivó con NH_4Cl ac. sat. (10 ml) seguido de EtOAc (10 ml) para el aislamiento. Se separó la capa de EtOAc y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas de EtOAc se combinaron, se secaron usando Na_2SO_4 y se evaporaron para dar el producto bruto. La purificación usando ISCO FCC eluyendo con 20% de EtOAc en Hexanos dio 459 mg de 2-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-ol (86% de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS MS (ESI) m/z 241,12 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,05 (s, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,67 (s, 6H).

Ejemplo 8

15 1-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanol (4 isómeros)



20 A una disolución de (R)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (220 mg, 0,627 mmol) en *i*-PrOH (4 ml) y DCM (2 ml) se añadió 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona (421 mg, 1,88 mmol) y DIEA (485 mg, 3,76 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante la noche. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 ml) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar (R)-2-(5-acetil-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (150 mg, 44,4% de rendimiento) como un sólido amarillo.

30 A un matraz de tres cuellos de 50 ml que contenía (R)-2-(5-acetil-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (150 mg, 0,278 mmol) en DCM (3 ml) se añadió DIBAL-H (1,10 ml, 1,11 mmol, 1,0 M en tolueno) gota a gota a -78°C en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a -78°C durante 3 h. Se añadió disolución sat. de NH_4Cl (10 ml) a -78°C y se filtró la mezcla. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar la mezcla racémica (81,0 mg, 56,7% de rendimiento) como un sólido blanco. La mezcla racémica se purificó por separación SFC para dar el isómero 1 (10,60 mg, 47,1% de rendimiento) como un sólido blanco, el isómero 2 (7,10 mg, 31,6% de rendimiento) como un sólido blanco, el isómero 3 (4,70 mg, 26,1% de rendimiento) como un sólido blanco, y el isómero 4 (6,00 mg, 33,3% de rendimiento) como un sólido blanco.

Isómero 1

40 HPLC quiral analítica: $t_R = 8,397$ min en 15 min de cromatografía (Método: OD-H_5_5 40_2.35ml). LC-MS MS (ESI) m/z 514,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 8,89 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,32 (dd, $J = 4,4$ y $14,4$ Hz, 1H), 5,11-5,08 (m, 3H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,28-4,16 (m, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,72-2,39 (m, 1H), 1,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Isómero 2

HPLC quiral analítica: $t_R = 6,700$ min en 15 min de cromatografía (Método: AS-H_5_5 40_2.35ml). LC-MS MS (ESI) m/z 514,1 $[M + H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 8,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,32 (dd, $J = 4,4$ y $14,4$ Hz, 1H), 5,11-5,08 (m, 3H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 3,95-3,79 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,59-2,51 (m, 1H), 1,42 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,26 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,04 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

Isómero 3

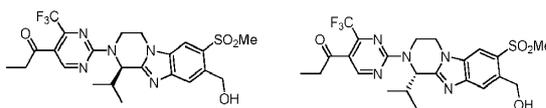
HPLC quiral analítica: $t_R = 7,666$ min en 15 min de cromatografía (Método: AS-H_5_5 40_2.35ml). LC-MS MS (ESI) m/z 514,2 $[M + H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 8,89 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,32 (dd, $J = 4,0$ y $14,0$ Hz, 1H), 5,11-5,08 (m, 3H), 4,51-4,47 (m, 1H), 4,24-4,15 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,61-2,43 (m, 1H), 1,42 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Isómero 4

HPLC quiral analítica: $t_R = 9,621$ min en 15 min de cromatografía (Método: OD-H_5_5 40_2.35ml). LC-MS MS (ESI) m/z 514,1 $[M + H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 8,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,32 (dd, $J = 4,0$ y $14,0$ Hz, 1H), 5,11-5,08 (m, 3H), 4,50-4,23 (m, 1H), 4,23-4,15 (m, 1H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,59-2,51 (m, 1H), 1,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 9

(R)-1-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-ona y (S)-1-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-ona



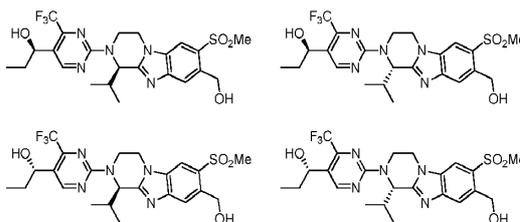
Los compuestos del título se prepararon siguiendo un procedimiento análogo a los descritos en el Ejemplo 6 usando 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-ona en lugar de 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona.

Isómero 1: (R)-1-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-ona. HPLC quiral analítica: $t_R = 6,87$ min en 15 min de cromatografía (Método: OJ-H_3_5 40_2.5ml). LC-MS m/z 526,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 8,94 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,17-6,02 (m, 1H), 5,43-5,32 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,54 (dd, $J = 4,0$ y $12,0$ Hz, 1H), 4,24 (dt, $J = 4,8$ y $12,0$ Hz, 1H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,93 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,61-2,55 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Isómero 2: (S)-1-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-ona. HPLC quiral analítica: $t_R = 8,40$ min en 15 min de cromatografía (Método: OJ-H_3_5 40_2.5ml). LC-MS m/z 526,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 8,93 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,15-6,01 (m, 1H), 5,47-5,31 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,53 (dd, $J = 4,0$ y $12,0$ Hz, 1H), 4,24 (dt, $J = 4,8$ y $12,0$ Hz, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,92 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,60-2,55 (m, 1H), 1,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 10

1-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-ol (4 isómeros)



Los compuestos del título se prepararon siguiendo un procedimiento análogo a los descritos en el Ejemplo 8 usando 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-ona en lugar de 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona.

Isómero 1: un sólido blanco. HPLC quiral analítica: $t_R = 6,529$ min en 15 min de cromatografía (Método: OD-H_3_5 40_2.35ml). LC-MS m/z 528,2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 8,81 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,38-5,34 (m, 1H), 5,05-5,02 (m, 2H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,21-4,17 (m, 1H), 3,82-

3,74 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,06 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,52-2,50 (m, 1H), 1,94-1,93 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,08 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,99 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

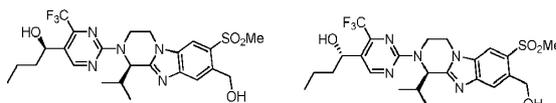
5 Isómero 2: un sólido blanco. HPLC quiral analítica: $t_R = 7,502$ min en 15 min de cromatografía (Método: OD-H_3_5_40_2.35ml). LC-MS m/z 528,2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 8,82 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,39-5,34 (m, 1H), 5,05-5,02 (m, 2H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,21-4,16 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,10 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,52-2,49 (m, 1H), 2,01-2,00 (m, 1H), 1,80-1,75 (m, 2H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,08 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,99 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

10 Isómero 3: un sólido blanco. HPLC quiral analítica: $t_R = 5,173$ min en 15 min de cromatografía (Método: OJ-H_3_5_40_2.35ml). LC-MS m/z 528,2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 8,81 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,38-5,34 (m, 1H), 5,05-5,02 (m, 2H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,21-4,17 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,07 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,52-2,50 (m, 1H), 1,94-1,93 (m, 1H), 1,80-1,75 (m, 2H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,08 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,99 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

15 Isómero 4: un sólido blanco. HPLC quiral analítica: $t_R = 5,817$ min en 15 min de cromatografía (Método: OJ-H_3_5_40_2.35ml). LC-MS m/z 528,2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 8,81 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,38-5,35 (m, 1H), 5,05-5,04 (m, 2H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,21-4,18 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,06 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,52-2,50 (m, 1H), 1,94-1,93 (m, 1H), 1,81-1,75 (m, 2H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,08 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,99 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 11

20 (R)-1-(2-((R)-8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)butan-1-ol y (S)-1-(2-((R)-8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)butan-1-ol



Los compuestos del título se prepararon siguiendo un procedimiento análogo a los descritos en el Ejemplo 8 usando 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)butan-1-ona en lugar de 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona.

25 Isómero 1: HPLC quiral analítica: $t_R = 8,450$ min en 15 min de cromatografía (Método: OD-H_3_5_40_2.35ml). LC-MS MS (ESI) m/z 542,1 $[M + H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 8,87 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,36-5,33 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,54-4,51 (m, 1H), 4,27-4,20 (m, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,60-2,52 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 2H), 1,43-1,26 (m, 5H), 1,08 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,96 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

30 Isómero 2: HPLC quiral analítica: $t_R = 10,264$ min en 15 min de cromatografía (Método: OD-H_3_5_40_2.35ml). LC-MS MS (ESI) m/z 542,1 $[M + H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 8,87 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,36-5,33 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,54-4,51 (m, 1H), 4,27-4,20 (m, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,60-2,52 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 2H), 1,43-1,26 (m, 5H), 1,08 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,96 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

35 Ejemplo 12

(R)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo

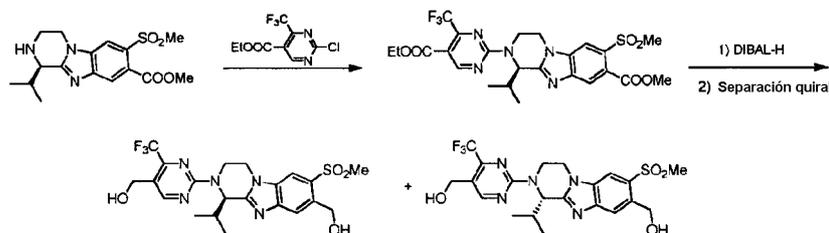


40 A una disolución de (R)-1-(2-((R)-8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo (36 mg, 0,14 mmol) y DIEA (36 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar (R)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo (42,0 mg, 83,7% de rendimiento) como un sólido blanco. HPLC quiral analítica: $t_R = 9,927$ min en 15 min de cromatografía, 96,74% ee (Método: OD-H_5_5_40_2.35ml). LC-MS MS (ESI) m/z 542,1 $[M + H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 300 MHz): δ 8,96 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,12-6,00 (m, 1H), 5,45-5,29 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,51-4,47 (m,

1H), 4,33-4,18 (m, 3H), 3,91 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,63-2,47 (m, 1H), 1,35-1,26 (m, 6H), 1,05 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 13

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



Ocurrió racemización durante el curso de la síntesis

- 10 A una disolución de (R)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (80 mg, 0,228 mmol) en *i*PrOH (2 ml) y DCM (1 ml) se añadió 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo (174 mg, 0,684 mmol) y DIEA (177 mg, 1,37 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 ml) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar (R)-2-(5-(etoxicarbonil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (75 mg, 57,8% de rendimiento) como un sólido amarillo.

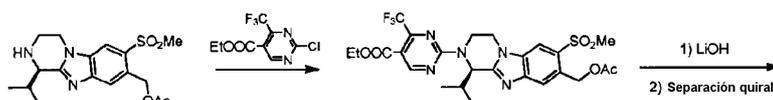
- 20 A una disolución de (R)-2-(5-(etoxicarbonil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (75 mg, 0,132 mmol) en DCM (3 ml) se añadió DIBAL-H (1M en tolueno, 0,50 ml, 0,528 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -10 °C durante 3 h. Se añadió disolución sat. de NH₄Cl (10 ml) a 78 °C y se filtró la mezcla. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar la mezcla racémica (56,0 mg, 85,1% de rendimiento) como un sólido blanco. La mezcla racémica se separó por separación SFC para dar (R)-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol (38,10 mg, isómero 1) y (S)-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol (11,90 mg, isómero 2) como sólidos blancos.

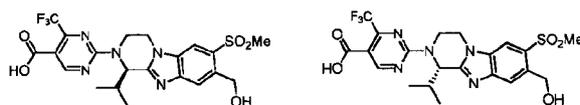
- 30 Isómero 1: (R)-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol. HPLC quiral analítica: $t_R = 10,281$ min en 15 min de cromatografía (Método: AD-H_5_5_40_2.35ml). LC-MS MS (ESI) m/z 500,1 [M + H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8,73 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,33 (dd, $J = 4,4$ y 14,0 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,28-4,06 (m, 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,59-2,47 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

- 35 Isómero 2: (S)-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol. HPLC quiral analítica: $t_R = 8,340$ min en 15 min de cromatografía (Método: AD-H_5_5_40_2.35ml). LC-MS MS (ESI) m/z 500,1 [M + H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8,73 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,33 (dd, $J = 4,8$ y 14,4 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,52-4,45 (m, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,68-2,46 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

40 Ejemplo 14

ácido (R)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxílico y ácido (S)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxílico





Ocurrió racemización durante el curso de la síntesis

La mezcla de acetato de (R)-2-(8-(acetoximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo (284 mg, 0,8 mmol), 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo (296 mg, 1,2 mmol, 1,5 eq.) y DIEA (310 mg, 2,4 mmol, 3 eq.) en CH_2Cl_2 / *i*-PrOH (3 ml / 3 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La TLC mostró que el compuesto se consumió completamente, PE:EtOAc = 1:1. Los disolventes se retiraron a vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (10 ml). Se añadió agua (10 ml) a la mezcla. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:EtOAc 5:1 para dar (R)-2-(8-(acetoximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo (0,41 g, 87% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

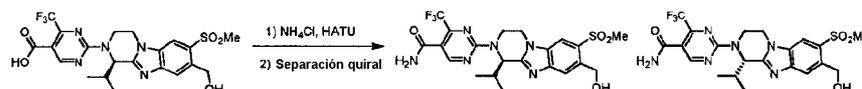
A (R)-2-(8-(acetoximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo (0,1 g, 0,17 mmol) en MeOH / H_2O (5 ml / 1 ml) se añadió LiOH· H_2O (86 mg, 2 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. El exceso de metanol se retiró a vacío a 40 °C. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se neutralizó mediante HCl 1N a 0 °C lentamente hasta pH = 6. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por SFC para dar ácido (R)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxílico (34,50 mg, 40% de rendimiento, isómero 1) como un sólido blanco y ácido (S)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxílico (6,40 mg, 7% de rendimiento, isómero 2) como un sólido blanco.

Isómero 1: ácido (R)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxílico. HPLC quiral analítica: t_R = 6,474 min en 15 min de cromatografía (Método: OJ-H_3_5_40_2.35ml). LC-MS MS (ESI) m/z 514,0 [M + H]⁺. ¹H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 9,05 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,20-6,15 (m, 1H), 5,50-5,35 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,35-4,20 (m, 1H), 4,03-3,89 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,70-2,53 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Isómero 2: ácido (S)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxílico. HPLC quiral analítica: t_R = 8,468 min en 15 min de cromatografía (Método: OJ-H_3_5_40_2.35ml). LC-MS MS (ESI) m/z 514,0 [M + H]⁺. ¹H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 9,02 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,20-6,15 (m, 1H), 5,50-5,35 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,35-4,20 (m, 1H), 4,03-3,89 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,70-2,50 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 15

(R)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida y (S)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida



Material de partida parcialmente racemizado

A una disolución de ácido (R)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxílico (100 mg, 0,19 mmol, parcialmente racemizado) en DMF (2 ml) se añadió HATU (97 mg, 0,25 mmol) y Et_3N (52 mg, 0,51 mmol). Se agitó la mezcla a t.a. durante 1 h. Se añadió NH_4Cl (19 mg, 0,34 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. Se añadió agua (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 ml) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa y separación SFC para dar (R)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida (55,2 mg, 56,7% de rendimiento, isómero 1) como un sólido blanco y (S)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida (10,5 mg, 10,8% de rendimiento, isómero 2) como un sólido blanco.

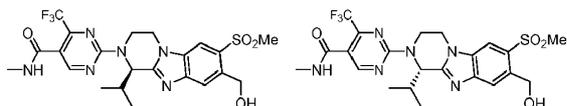
Isómero 1: (R)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida. HPLC quiral analítica: t_R = 6,084 min en 15 min de cromatografía (Método: OJ-H_3_5_40_2.35ml). LC-MS MS (ESI) m/z 513,0 [M + H]⁺. ¹H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 8,71 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,13-6,01 (m, 1H), 5,45-5,30 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,59-4,50 (m, 1H), 4,31-4,18 (m, 1H), 4,00-3,86 (m,

1H), 3,27 (s, 3H), 2,65-2,50 (m, 1H), 1,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,06 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Isómero 2: (S)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida. HPLC quiral analítica: $t_R = 7,218$ min en 15 min de cromatografía (Método: OJ-H_3_5 40_2.35ml). LC-MS MS (ESI) m/z 513,1 $[M + H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 8,71 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,13-6,02 (m, 1H), 5,45-5,30 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,32-4,18 (m, 1H), 4,00-3,86 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,65-2,50 (m, 1H), 1,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,06 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 16

(R)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-N-metil-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida y (S)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-N-metil-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida



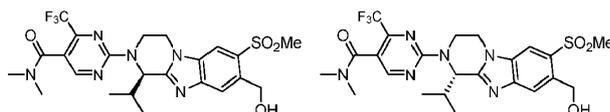
Los compuestos del título se prepararon por un procedimiento análogo a los descritos en el Ejemplo 15 usando sal de ácido clorhídrico de metilamina en lugar de cloruro de amonio como reactivo.

Isómero 1: (R)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-N-metil-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida. HPLC quiral analítica: $t_R = 6,355$ min en 15 min de cromatografía (Método: AS-H_3_5 40_2.35ml). LC-MS MS (ESI) m/z 548,9 $[M + Na]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 8,68 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,14-6,00 (m, 1H), 5,45-5,30 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,30-4,18 (m, 1H), 4,00-3,86 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,66-2,51 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,15 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Isómero 2: (S)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-N-metil-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida. HPLC quiral analítica: $t_R = 6,486$ min en 15 min de cromatografía (Método: AS-H_3_5 40_2.35ml). LC-MS MS (ESI) m/z 549,0 $[M + Na]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 8,68 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,14-6,00 (m, 1H), 5,45-5,30 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,62-4,52 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 4,02-3,87 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,67-2,51 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,11 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 17

(R)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-N,N-dimetil-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida y (S)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-N,N-dimetil-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida



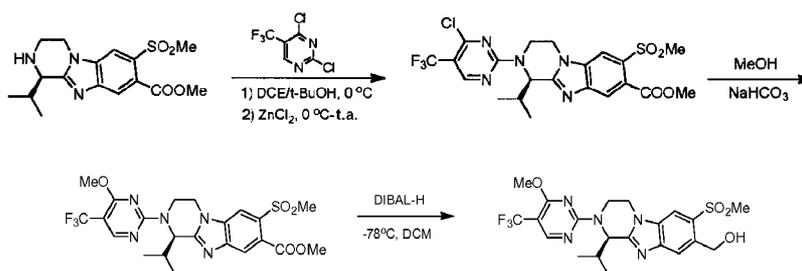
Los compuestos del título se prepararon por un procedimiento análogo a los descritos en el Ejemplo 15 usando sal de ácido clorhídrico de dimetilamina en lugar de cloruro de amonio como reactivo.

Isómero 1: (R)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-N,N-dimetil-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida. HPLC quiral analítica: $t_R = 3,649$ min en 8 min de cromatografía (Método: AS-H_S_3_5 40_3ml). LC-MS MS (ESI) m/z 563,1 $[M + Na]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 8,62 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,09-5,98 (m, 1H), 5,50-5,26 (m, 1H), 5,10 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,59-4,50 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 4,03-3,87 (m, 1H), 3,30-3,25 (m, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,67-2,51 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Isómero 2: (S)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-N,N-dimetil-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida. HPLC quiral analítica: $t_R = 4,502$ min en 8 min de cromatografía (Método: AS-H_S_3_5 40_3ml). LC-MS MS (ESI) m/z 563,1 $[M + Na]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 8,62 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,09-5,98 (m, 1H), 5,49-5,28 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,59-4,50 (m, 1H), 4,33-4,20 (m, 1H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,68-2,52 (m, 1H), 1,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,10 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 18

(R)-(1-isopropil-2-(4-metoxi-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)metanol



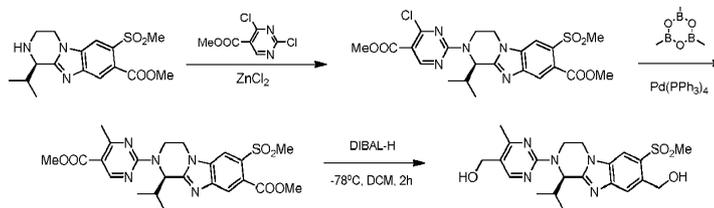
5 A una disolución de 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (20,0 mg, 0,092 mmol) en DCE (1 ml) y *t*-BuOH (1 ml) se añadió ZnCl_2 (1M en éter dietílico, 0,2 ml, 0,2 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Después se añadió una disolución de (R)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirazina-8-carboxilato de metilo (31 mg, 0,09 mmol) en DCE (1 ml) y *t*-BuOH (1 ml) a la mezcla de reacción por medio de una jeringa a lo largo de 1 min a 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadieron agua (5 ml) y EtOAc (5 ml) a la mezcla. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar (R)-2-(4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirazina-8-carboxilato de metilo (20 mg, 42,6% de rendimiento) como un sólido blanco.

15 A una disolución de (R)-2-(4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirazina-8-carboxilato de metilo (15 mg, 0,028 mmol) en metanol (4 ml) se añadió NaHCO_3 (25 mg, 0,29 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 20 h. La mezcla se concentró a vacío. Se añadieron agua (5 ml) y EtOAc (5 ml) a la mezcla. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar (R)-1-isopropil-2-(4-metoxi-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirazina-8-carboxilato de metilo (13,0 mg, 87,2% de rendimiento) como un sólido blanco.

25 A una disolución de (R)-1-isopropil-2-(4-metoxi-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirazina-8-carboxilato de metilo (15 mg, 0,028 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió DIBAL H (1M en tolueno, 0,1 ml, 0,1 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h y se calentó hasta t.a. durante 6 h. Se añadió disolución sat. de NH_4Cl (1 ml) y se filtró la mezcla. El filtrado se concentró a vacío. Se añadieron agua (5 ml) y EtOAc (5 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar (R)-1-isopropil-2-(4-metoxi-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirazina-8-carboxilato de metilo (3,50 mg, 24,6% de rendimiento) como un sólido blanco. HPLC quiral analítica: $t_R = 6,598$ min en 15 min de cromatografía, 94,60% ee (Método: OD-H_3_5_40_2.35ml). LC-MS MS (ESI) m/z 500,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3 300 MHz): δ 8,31 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,02-5,98 (m, 1H), 5,43-5,38 (m, 1H), 5,04-4,98 (m, 2H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,16 (dt, $J = 5,1$ y 12,0 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,77-3,68 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,11-3,06 (m, 1H), 2,50-2,47 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,07 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 19

35 (R)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirazina-2(1H)-il)-4-metilpirimidin-5-il)metanol



40 Una disolución de 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de metilo (27 mg, 0,13 mmol) en dicloroetano / *t*-butanol (1:1, 2 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió disolución de ZnCl_2 (1,0 M en éter, 0,29 ml, 0,29 mmol, 2,2 eq.). Después de agitar durante 1 h, se añadió lentamente una disolución de (R)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirazina-8-carboxilato de metilo (30 mg, 0,09 mmol) en dicloroetano / *t*-butanol (1:1, 2 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a t.a. durante la noche. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar (R)-2-(4-cloro-5-(metoxicarbonil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirazina-8-carboxilato de metilo (34 mg,

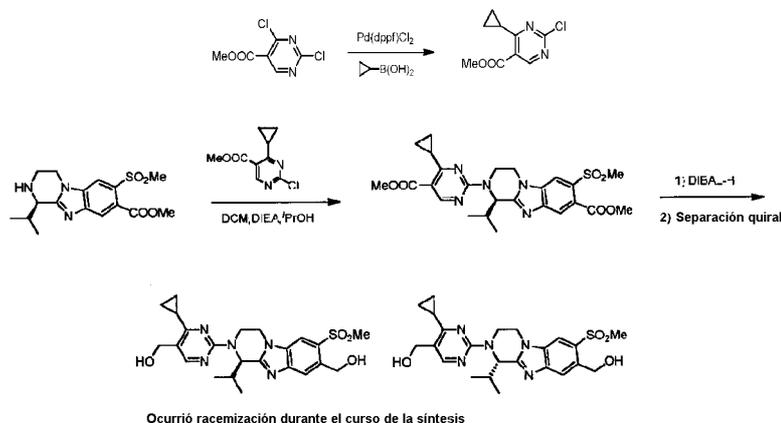
77,3% de rendimiento) como un sólido.

A una disolución de (R)-2-(4-cloro-5-(metoxicarbonil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (20 mg, 0,04 mmol) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (50 mg, 0,4 mmol) en 5 ml de dioxano se añadió K_2CO_3 (54 mg, 0,4 mmol) seguido de $Pd(PPh_3)_4$ (5 mg, 0,004 mmol) en atmósfera de N_2 con agitación. La mezcla se llevó a reflujo durante 2 h hasta que el material desapareció. La mezcla de reacción se enfrió hasta t.a. El dioxano se retiró a vacío. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar (R)-1-isopropil-2-(5-(metoxicarbonil)-4-metilpirimidin-2-il)-7-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (15 mg, 75% de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS MS (ESI) m/z 502,1 [M + H]⁺.

A una disolución de (R)-1-isopropil-2-(5-(metoxicarbonil)-4-metilpirimidin-2-il)-7-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (15 mg, 0,03 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió DIBAL H (1M en tolueno, 0,3 ml, 0,3 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h y después t.a. durante 30 min. Se añadió lentamente disolución sat. de NH_4Cl (5 ml) a 0 °C y se filtró la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar (R)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-metilpirimidin-5-il)metanol (1,6 mg, 12,3% de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS MS (ESI) m/z 446,2 [M + H]⁺. ¹H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 8,26 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,90-4,79 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,45-4,44 (m, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 4,15-4,04 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,58-2,49 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,25 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,12 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 20

(R)-(4-ciclopropil-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)pirimidin-5-il)metanol y (S)-(4-ciclopropil-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)pirimidin-5-il)metanol



A una disolución de 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de metilo (852 mg, 4 mmol) y ácido ciclopropilborónico (344 mg, 4 mmol) en THF (10 ml) se añadió K_3PO_4 (3,1 g, 12 mmol) seguido de $Pd(dppf)Cl_2$ (292 mg, 0,4 mmol) en atmósfera de N_2 . La mezcla se llevó a reflujo durante 4 h hasta que el material desapareció. La mezcla de reacción se enfrió hasta t.a. El THF se retiró a vacío. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar 2-cloro-4-ciclopropilpirimidina-5-carboxilato de metilo (220 mg, 26% de rendimiento) como un sólido blanco.

La mezcla de (R)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (77 mg, 0,22 mmol), 2-cloro-4-ciclopropilpirimidina-5-carboxilato de metilo (57 mg, 0,26 mmol, 1,2 eq.) y DIEA (172 mg, 1,3 mmol, 6 eq.) en CH_2Cl_2 / *i*-PrOH (1 ml / 1 ml) se agitó a 120 °C durante 16 h. La TLC mostró que el (R)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo se consumió completamente (PE : EtOAc = 1:1). Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar (R)-2-(4-ciclopropil-5-(metoxicarbonil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (50 mg, 43% de rendimiento) como un aceite incoloro.

A una disolución de (R)-2-(4-ciclopropil-5-(metoxicarbonil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (50 mg, 0,1 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió

DIBAL H (1M en tolueno, 1 ml, 1 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y después t.a. durante 1 h. Se añadió lentamente disolución sat. de NH₄Cl (5 ml) a 0 °C y se filtró la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa y después separación SFC para dar

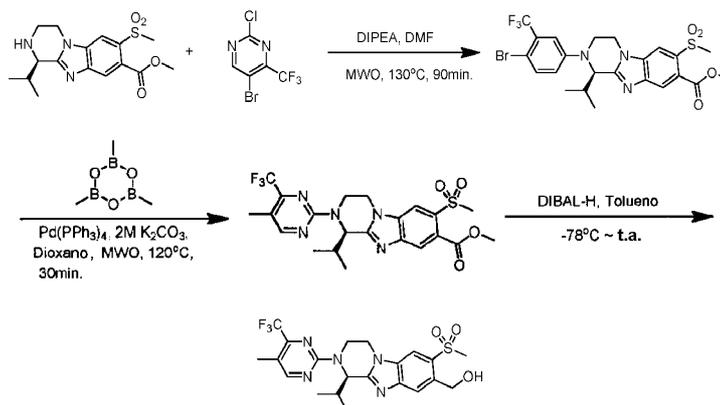
5 (R)-(4-ciclopropil-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)pirimidin-5-il)metanol (11,50 mg, 24,5% de rendimiento, isómero 1) como un aceite incoloro y (S)-(4-ciclopropil-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)pirimidin-5-il)metanol (7,10 mg, 15,1% de rendimiento, isómero 2) como un aceite incoloro.

10 Isómero 1: (R)-(4-ciclopropil-2-(8-(hidroximetil)-l-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)pirimidin-5-il)metanol. HPLC quiral analítica: t_R = 9,898 min en 15 min de cromatografía (Método: OD-H_3_5_40_2.35ml). LC-MS MS (ESI) m/z 472,2 [M + H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8,23 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,27-5,18 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,48-4,39 (m, 1H), 4,23-4,11 (m, 1H), 3,85-3,73 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,58-2,42 (m, 1H), 2,35-2,22 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,21-1,09 (m, 4H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

15 Isómero 2: (S)-(4-ciclopropil-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)pirimidin-5-il)metanol. HPLC quiral analítica: t_R = 10,770 min en 15 min de cromatografía (Método: OD-H_3_5_40_2.35ml). LC-MS MS (ESI) m/z 472,2 [M + H]⁺. ¹H NMR (G000237343 901-086-P1 CD₃OD 400 MHz): δ 8,23 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,27-5,22 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,47-4,40 (m, 1H), 4,23-4,11 (m, 1H), 3,85-3,74 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,57-2,44 (m, 1H), 2,32-2,20 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,21-1,09 (m, 4H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 21

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



25 Una mezcla de (R)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (45 mg, 0,128 mmol), 5-bromo-2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina (40 mg, 1,2 eq.), DIPEA (90 µl, 4 eq.) y DMF (1,5 ml) se puso en el horno microondas y se calentó 90 min. a 130 °C. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces mediante EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó por ISCO (columna de 12 g, 10-40% de EtOAc en Hexanos) para dar 34,4 mg (47% de rendimiento) de (R)-2-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo.

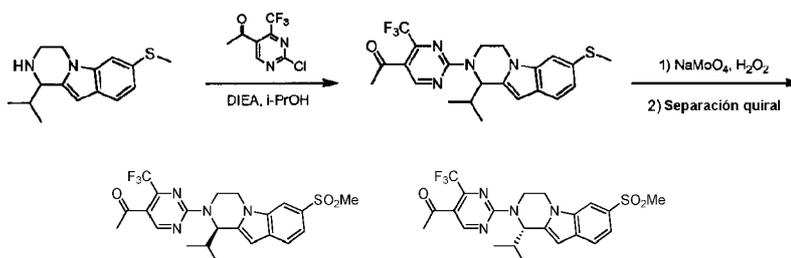
35 Una mezcla de (R)-2-(5-bromo-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (7mg, 0,012 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1 mg, cantidad aprox.), disolución ac. de K₂CO₃ 2M (100 µl, exceso), y 1,4-dioxano seco (700 µl) se desgasificó y se rellenó con gas nitrógeno 3 veces. Se añadió una disolución de 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (5 mg, exceso) en 1,4-dioxano seco (100 µl). La mezcla se calentó en un horno microondas durante 30 minutos a 120 °C. Después de la concentración, el residuo se filtró y se purificó mediante Gilson para dar 3,5 mg de (R)-1-isopropil-2-(5-metil-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (56% de rendimiento). LC-MS: m/z 512,3 [M+H]⁺.

45 Una disolución de (R)-1-isopropil-2-(5-metil-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (3,5 mg, 0,007 mmol) en tolueno seco (3 ml) se enfrió hasta -78 °C. Se añadió una disolución de DIBAL-H en tolueno (1M, 35 µl, 5 equiv.). La mezcla se agitó durante 3 h. La LC-MS indicó que la reacción se completó. La mezcla se inactivó mediante disolución sat. de NH₄Cl (200 µl) y metanol (200 µl), antes de ser calentada hasta t.a. Después de la concentración, el residuo se filtró y se purificó mediante Gilson para dar 1,53 mg de (R)-(1-isopropil-2-(5-metil-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)metanol (46% de rendimiento). LC-MS: m/z 484,3

[M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,52 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,30 (dd, *J* = 14,4 Hz, 4,8 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,51 (dd, *J* = 12,0 Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,22 (td, 12,0 Hz, 5,2 Hz, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,26 (s, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,27 (d, 6,4Hz, 3H), 1,06 (d, 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 22

- 5 (R)-1-(2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona y (S)-1-(2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona



- 10 A una disolución de 1-isopropil-7-(metiltio)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol (100 mg, 0,38 mmol) y DIPEA (246,72 mg, 1,91 mmol) en *i*-PrOH (2 ml) se añadió 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona (172,50 mg, 0,76 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó por TLC preparativa en gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc 1:1 para dar 1-(2-(1-isopropil-7-(metiltio)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona (120 mg, 69,67% de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS MS (ESI) *m/z* 449,2 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,66 (s, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,27-6,25 (m, 1H), 5,79-5,77 (m, 1H), 5,13-5,02 (m, 1H), 4,21-4,16 (m, 1H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,82-3,71 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,21-2,15 (m, 1H), 1,12-1,08 (m, 3H), 0,96-0,93 (m, 3H).

- 20 A una disolución de 1-(2-(1-isopropil-7-(metiltio)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona (110 mg, 0,23 mmol) en metanol (3 ml) a 0 °C se añadió NaMoO₄·2H₂O (107,61 mg, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Después se añadió H₂O₂ (5 ml, 30% en peso) a la mezcla formada. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla se extrajo con una mezcla de disolventes de diclorometano (30 ml) / *i*-PrOH (10 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se concentraron, se purificaron por TLC preparativa en gel de sílice eluyendo con PE / EtOAc 1:1 y se purificaron por separación SFC para dar (R)-1-(2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona (26,90 mg, 22,38% de rendimiento, isómero 1) como un aceite incoloro y (S)-1-(2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona (23,80 mg, 20,20% de rendimiento, isómero 2) como un aceite incoloro.

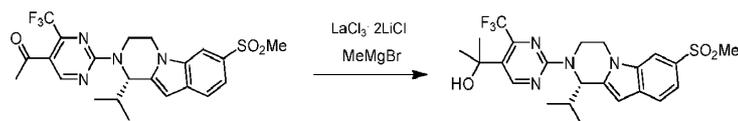
- 30 Isómero 1: (R)-1-(2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona. HPLC quiral analítica: *t_R* = 7,972 min en 15 min de cromatografía (Método: AD-H_5_5_40_2.35ml). LC-MS MS (ESI) *m/z* 481,2 [M + H]⁺, 503,1 [M + Na]⁺. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,75-8,73 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 1H), 6,51-6,48 (m, 1H), 5,94-5,92 (m, 1H), 5,25-5,22 (m, 1H), 4,41-4,36 (m, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,34-2,27 (m, 1H), 1,21-1,18 (m, 3H), 1,06-1,05 (m, 3H).

- 35 Isómero 2: (R)-1-(2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona. HPLC quiral analítica: *t_R* = 11,077 min en 15 min de cromatografía (Método: AD-H_5_5_40_2.35ml). LC-MS MS (ESI) *m/z* 481,1 [M + H]⁺, 503,1 [M + Na]⁺. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,75-8,73 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,65 (d, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 1H), 6,51-6,48 (m, 1H), 5,94-5,92 (m, 1H), 5,25-5,22 (m, 1H), 4,41-4,36 (m, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,34-2,27 (m, 1H), 1,21-1,18 (m, 3H), 1,07-1,05 (m, 3H).

Ejemplo 23

- 40 (R)-2-(2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-ol y (S)-2-(2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-ol



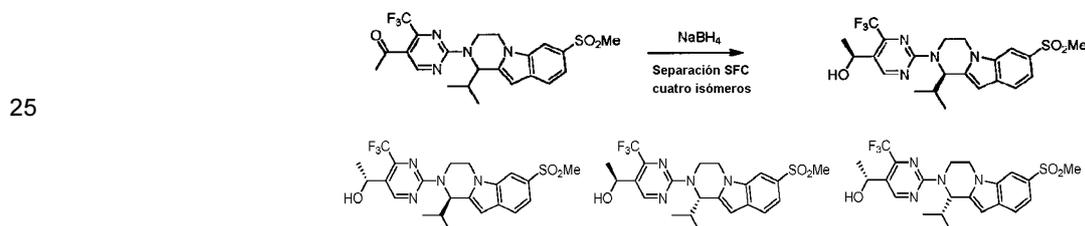


5 A una disolución de (R)-1-(2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona (5 mg, 0,01 mmol) en THF (1 ml) se añadió $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ (0,2 ml, 0,12 mmol, 0,6M) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió MeMgCl (0,3 ml, 0,9 mmol, 3M) a la mezcla formada y después la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl sat. (5 ml) a 0 °C y después se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron, se purificaron por TLC preparativa eluyendo con PE / EtOAc 1:1 y después por separación SFC para dar (R)-2-(2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-ol (1,20 mg, 24,68% de rendimiento, Isómero 1) como un aceite incoloro. HPLC quiral analítica: $t_R = 6,394$ min en 15 min de cromatografía (Método: OJ-H_3_5_40_2.35ml). LC-MS m/z 497,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 8,75 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,34-2,25 (m, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,68 (s, 6H), 1,18 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,06 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H)

15 El (S)-2-(2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-ol (Isómero 2) se preparó de una manera similar a partir de (S)-1-(2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona. HPLC quiral analítica: $t_R = 7,631$ min en 15 min de cromatografía (Método: AS-H_3_5_40_2.35ml). LC-MS m/z 497,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 8,75 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,34-2,25 (m, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,68 (s, 6H), 1,18 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,06 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 24

1-(2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanol (4 isómeros)



30 A una disolución de 1-(2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona (10 mg, 21 μmol) en metanol (2 ml) se añadió NaBH_4 (7,8 mg, 0,21 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua (5 ml) y se concentró para retirar el metanol para dar el producto bruto, que se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron por TLC preparativa en gel de sílice eluyendo con PE/ EtOAc 1:1 y después por separación SFC para dar el Isómero 1 (0,80 mg, 7,97% de rendimiento) como un aceite incoloro, el Isómero 2 (0,90 mg, 8,96% de rendimiento) como un aceite incoloro, el Isómero 3 (1,20 mg, 11,95% de rendimiento) como un aceite incoloro y el Isómero 4 (1,30 mg, 12,94% de rendimiento) como un aceite incoloro.

35 Isómero 1: HPLC quiral analítica: $t_R = 3,16$ min en 15 min de cromatografía (Método: AD-H_3_30%_2.35ml). LC-MS m/z 483,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 8,83 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,24-5,14 (m, 2H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,36-2,29 (m, 1H), 1,53-1,51 (m, 3H), 1,19 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

40 Isómero 2: HPLC quiral analítica: $t_R = 4,04$ min en 15 min de cromatografía (Método: AD-H_3_30%_2.35ml). LC-MS m/z 483,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 8,83 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,24-5,14 (m, 2H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,36-2,29 (m, 1H), 1,53-1,51 (m, 3H), 1,19 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

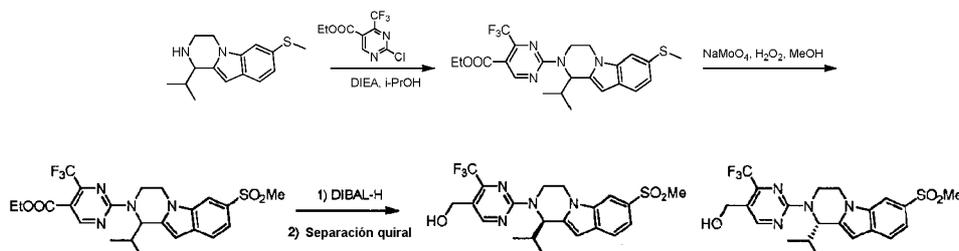
45 Isómero 3: HPLC quiral analítica: $t_R = 6,08$ min en 15 min de cromatografía (Método: AD-H_3_30%_2.35ml). LC-MS m/z 483,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 8,83 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,24-5,14 (m, 2H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,36-2,29 (m, 1H), 1,53-1,51 (m, 3H), 1,19 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Isómero 4: HPLC quiral analítica: $t_R = 10,21$ min en 15 min de cromatografía (Método: AD-H_3_30%_2.35ml). LC-MS

m/z 483,0 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,84 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,24-5,14 (m, 2H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,36-2,29 (m, 1H), 1,53-1,51 (m, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 25

- 5 (R)-(2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol y (S)-(2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol



- 10 A una disolución de 1-isopropil-7-(metiltio)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol (100 mg, 0,38 mmol) y DIPEA (248,3 mg, 1,921 mmol) en *i*-PrOH (3 ml) se añadió 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo (196 mg, 0,77 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó por TLC preparativa en gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc 1:1 para dar 2-(1-isopropil-7-(metiltio)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo (60 mg, 32,6% de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS MS (ESI) m/z 478,7 [M + H]⁺.

- 15 A una disolución de 2-(1-isopropil-7-(metiltio)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo (54 mg, 0,11 mmol) en metanol (2 ml) a 0 °C se añadió NaMoO₄·2H₂O (54 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió H₂O₂ (2 ml, 30% en peso) a la mezcla formada. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla se extrajo con una mezcla de disolventes de diclorometano (30 ml) / *i*-PrOH (10 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se concentraron, se purificaron por TLC preparativa eluyendo con PE/EtOAc 1:1 para dar 2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo (25 mg, 43,39% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS MS (ESI) m/z 511,1 [M + H]⁺.

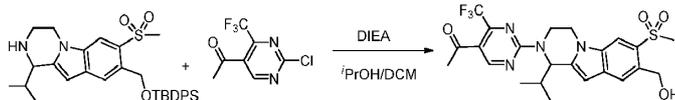
- 25 A una disolución de 2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo (25 mg, 0,05 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió DIBAL-H (0,25 mg, 0,25 mmol, 1M en tolueno) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con NH₄Cl sat. (5 ml) a -78 °C y después se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron, se purificaron por TLC preparativa en gel de sílice eluyendo con PE / EtOAc 1:1 y después por separación SFC para dar (R)-(2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol (1,80 mg, 7,84% de rendimiento, isómero 1) como un aceite incoloro y (S)-(2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol (1,60 mg, 6,97% de rendimiento, isómero 2) como un aceite incoloro.

- 35 Isómero 1: (R)-(2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol. HPLC quiral analítica: t_R = 8,1 min en 15 min de cromatografía (Método: OD-3_5_5_40_2.5ml). LC-MS m/z 469,0 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,63 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,19-5,14 (m, 1H), 4,71 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,86-3,82 (m, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,34-2,25 (m, 1H), 1,82-1,78 (m, 1H), 1,18 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

- 40 Isómero 2: (S)-(2-(1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol. HPLC quiral analítica: t_R = 11,33 min en 15 min de cromatografía (Método: OD-3_5_5_40_2.5ml). LC-MS m/z 469,1 [M + H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,63 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,19-5,14 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,86-3,82 (m, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,34-2,25 (m, 1H), 1,82-1,78 (m, 1H), 1,18 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 26

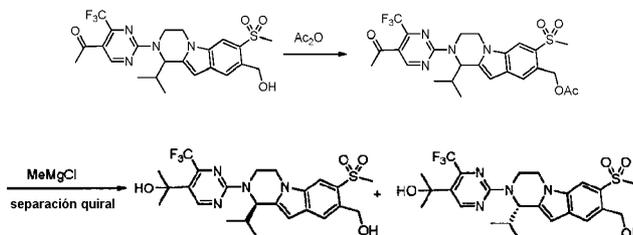
- 45 (±)-1-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanol



El intermedio 8-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol se preparó siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Preparación 4. La mezcla del compuesto 8-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol (0,22 mmol), 1-(2-(8-(hidroximetil)pirimidin-5-il)etanona (100 mg, 0,44 mmol) y DIEA (115 μ l, 0,66 mmol) en *i*-PrOH / CH₂Cl₂ (2 ml / 1 ml) se agitó a 60 °C durante 15 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (1/1) para dar 1-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona racémica. LC-MS *m/z* 510 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,97 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,01 - 5,90 (m, 1H), 5,25 - 5,15 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,52 - 4,47 (m, 1H), 4,15 - 4,04 (m, 1H), 4,00 - 3,93 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,41 - 2,32 (m, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 27

(R)-2-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-ol y (S)-2-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-ol



A una disolución de 1-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona (132 mg, 0,26 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió piridina (1 ml) y AcCl (130 μ l, 1,3 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 10 h. La reacción se inactivó con agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc (1/1) para dar acetato de (2-(5-acetil-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-8-il)metilo. LC-MS *m/z* 553 [M+H]⁺.

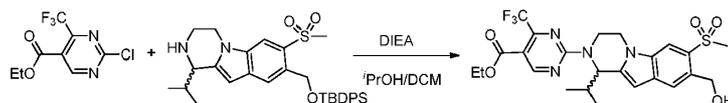
A una disolución de acetato de (2-(5-acetil-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-8-il)metilo (37 mg, 67 μ mol) en THF seco (2 ml) se añadió disolución en THF de LaCl₃·2 LiCl (0,12 ml, 70 μ mol). La mezcla resultante se agitó durante 20 min a t.a. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se añadió lentamente disolución de MeMgCl en THF (3,0 M, 0,15 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a la misma temperatura durante 0,5 h. Se añadieron NH₄Cl ac. sat. (1 ml) y agua (2 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en sílice y separación SFC para dar los isómeros de 2-(2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-ol.

Isómero 1: HPLC quiral analítica: *t_R* = 12,31 min en 15 min de cromatografía (Método: OD-H_5_5_40_2.35ml). LC-MS *m/z* 527 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,83 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,10 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,44 - 4,40 (m, 1H), 4,09 - 4,02 (m, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,36-2,29 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Isómero 2: HPLC quiral analítica: *t_R* = 8,65 min en 15 min de cromatografía (Método: OD-H_5_5_40_2.35ml). LC-MS *m/z* 527 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,83 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,10 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,44 - 4,40 (m, 1H), 4,09 - 4,02 (m, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,36 - 2,29 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 28

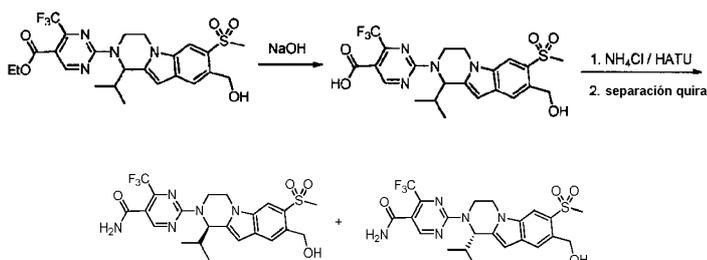
(±)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo



El intermedio 8-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol se preparó siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Preparación 4. La mezcla del compuesto 8-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol (0,19 mmol), 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo (97 mg, 0,38 mmol) y DIEA (100 μ l, 0,57 mmol) en *i*-PrOH / CH₂Cl₂ (1 ml / 0,5 ml) se agitó a 50 °C durante 8 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (1/1) para dar 2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo racémico. LC-MS *m/z* 563 [M+Na]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9,31 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,02 - 5,92 (m, 1H), 5,23 - 5,17 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,52 - 4,47 (m, 1H), 4,34 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,19 - 4,06 (m, 1H), 4,00 - 3,93 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 29

(R)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida y (S)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida



A una disolución de 2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo (30 mg, 55 μ mol) en THF (1 ml) se añadió disolución acuosa de NaOH 1N (1 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla de reacción se aciduló con disolución de HCl 1N (1,5 ml). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 5 ml). La disolución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxílico. Se usó directamente sin purificación adicional.

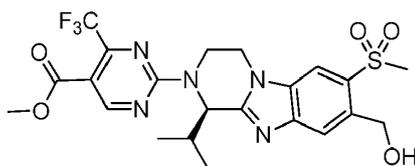
A una disolución agitada de ácido 2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxílico (55 μ mol) en DMF anhidro (1 ml) se añadió HATU (42 mg, 0,11 mmol), NH₄Cl (30 mg, 0,55 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (100 μ l, 0,55 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 20 h. Se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó con H₂O. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). La disolución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en sílice y separación SFC para dar los isómeros de 2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida.

Isómero 1: HPLC quiral analítica: *t_R* = 2,92 min en 8 min de cromatografía (Método: ASH_S_3_40_3ml). LC-MS *m/z* 494 [M+H-18]⁺, 512 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,68 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,00 - 5,87 (m, 1H), 5,20-5,08 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,50 - 4,46 (m, 1H), 4,14 - 4,08 (m, 1H), 3,98 - 3,90 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,39 - 2,32 (m, 1H), 1,29 (s, 2H), 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Isómero 2: HPLC quiral analítica: *t_R* = 4,91 min en 8 min de cromatografía (Método: ASH_S_3_40_3ml). LC-MS *m/z* 494 [M+H-18]⁺, 512 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,68 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,00 - 5,87 (m, 1H), 5,20-5,08 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,50 - 4,46 (m, 1H), 4,14 - 4,08 (m, 1H), 3,98 - 3,90 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,39 - 2,32 (m, 1H), 1,29 (s, 2H), 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 30

(R)-2-(8-(hidroximetil)-1-isopropil-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó por un procedimiento análogo a los descritos en el Ejemplo 12 usando 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de metilo en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo como reactivo. LC-MS m/z 528

- 5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9,04 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,12 - 6,06 (m, 1H), 5,46 - 5,34 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,54 (dd, *J*₁ = 12,4 Hz, *J*₂ = 3,2 Hz, 1H), 4,24 (td, *J*₁ = 12,0 Hz, *J*₂ = 5,2 Hz, 1H), 3,95 (dddd, *J*₁ = 14,4 Hz, *J*₂ = 12,0 Hz, *J*₃ = 4,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 31

10 Ensayo de unión de radioligando a LXR α/β

Los compuestos de la invención se evaluaron en un ensayo de unión por competición donde se incubaron diferentes concentraciones de compuestos con el dominio de unión a ligandos de LXR (LBD) en presencia del ligando de LXR radiomarcado [³H]TO901317. La cantidad del LXR-LBD que se acomplejó con [³H]TO901317 se midió por ensayo de proximidad por escintilación (SPA) empleando una unión no específica de LXR-LBD a perlas de silicato de ytrio revestidas con poli-lisina. Se incubó LXR α parcialmente purificado o proteína β LBD (15-45 nM) a t.a. durante 30 min con [³H]TO901317 15 nM (25-40 Ci/mmol) y diferentes concentraciones de compuestos de ensayo en 80 μl de suero salino tamponado con fosfato (PBS) que contenía 2,5% de DMSO, 1% de glicerol, EDTA 2 mM, CHAPS 2 mM y DTT 5 mM en placas de 96 pocillos. Se añadieron perlas de poli-lisina SPA (50 μg) a cada pocillo y el volumen total se ajustó a 120 μl. Las placas se agitaron en un agitador orbital durante 20 min y después se dejaron decantar durante 10 minutos más a t.a. antes de una breve centrifugación a 2.000 rpm durante 1 min. La señal SPA se midió en un contador de escintilación líquida MicroBeta® (Perkin Elmer, Waltham, MA), y los resultados se usaron para calcular valores de IC₅₀ en base a la unión total (control de DMSO) y controles de unión no específica (5 μM de TO901317 sin marcar). Los valores K_i se calcularon según la ecuación 1, donde [RL] es la concentración final de [³H]TO901317 en el ensayo, y los valores K_d de 20 nM y 10 nM de TO901317 para LBDs de LXRα y LXRβ, respectivamente, se determinaron por titulación directa del radioligando con estas proteínas.

$$K_i = \frac{IC_{50}}{\left(1 + \frac{[RL]}{K_d}\right)} \quad (1)$$

Ejemplo 32

Ensayo del gen mensajero transcripcional de luciferasa de LXR

El Ensayo del gen mensajero transcripcional de luciferasa de LX mide la capacidad de ligandos de LXR para promover la activación transcripcional por medio del dominio de unión a ligandos (LBD) de LXR. Se cultivaron células HEK293 en medio DMEM que contenía 10% de FBS (Gibco®, #11995-065) y 1xPenStrep (Gibco®, #15140) a 37 °C en atmósfera de CO₂ al 5%. 90% de células confluentes de un plato de 150 mm se sembraron en seis platos de 100 mm. Las células se transfectaron por lotes con un plásmido de expresión que contenía el dominio de unión a ADN Gal4 fusionado al LBD de LXRα o bien LXRβ y un plásmido mensajero de luciferasa pG5-Luc (Promega, Madison, WI), que tiene elementos de respuesta a Gal4 corriente arriba del gen de luciferasa de luciérnaga (luc+). La transfección se llevó a cabo con Lipofectamine™ 2000 (Gibco®) según el protocolo sugerido por el fabricante. Cinco h después de la transfección, se añadieron 15 ml de FBS tratado con carbón vegetal al 10% (Hyclone, #SH30070.03) en DMEM a los platos transfectados sin retirar el medio de transfección, y después se incubaron las células a 37 °C durante la noche. Al día siguiente, las células del plato transfectado se tripsinizaron, se lavaron con PBS, se resuspendieron en medio DMEM tratado con carbón vegetal al 10% y se llevaron a placas de 96 pocillos con 60.000 células/100 μl por pocillo. Las células se incubaron a 37 °C durante ~4 h antes de la adición de 100 μl de compuesto de ensayo o ligando de control a diferentes concentraciones (concentración de DMSO final a 0,2%). Después de la incubación de las células durante 16 h con las sustancias, los medios de cultivo se desecharon y se añadió reactivo de luciferasa Bright-Glo™ (Promega, Cat. #E2610) para lisar las células e iniciar la reacción de la luciferasa. La luminiscencia, como medida de la actividad de la luciferasa, se detectó en un lector de placas (Victor2, PE-Wallac). La activación transcripcional en presencia de una sustancia de ensayo se expresó como el cambio en número de veces en luminiscencia comparado con el de células incubadas en ausencia de la sustancia. Los valores EC₅₀ se calcularon usando el programa XLfit™ (IDBS, Guilford, Reino Unido).

ES 2 607 113 T3

Ejemplo 33

Los compuestos de la invención se ensayaron como se describe en los Ejemplos 31 y 32. Los datos biológicos se presentan en la tabla a continuación.

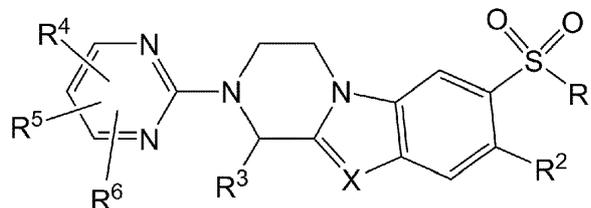
Compuesto	K _i DE UNIÓN A LXR α (nM)	K _i DE UNIÓN A LXR β (nM)	EC50 DE CÉLULAS LXR α (nM)	EC50 DE CÉLULAS LXR β (nM)
E1	1.400	191	1.580	350
E2	1.600	176	2.370	377
E3	>3.330	1.160	17.300	4.620
E4	1.540	137	2.100	293
E5	>3.330	>2.500	>20.000	2.690
E6a	277	14	294	21
E6b	>3.330	1.190	8.530	931
E7a	253	14	289	23
E7b	>3.330	>2.500	17.300	2.180
E8a	>3.330	1.650	14.900	2.040
E8b	74	13	224	21
E8c	65	9	216	19
E8d	>3.330	1.330	13.800	2.040
E9a	136	17	294	16
E9b	>3.330	1.360	>20.000	1.340
E10a	>3.330	>2.500	>20.000	2.400
E10b	72	7	290	26
E10c	106	7	171	12
E10d	>3.330	1.940	>20.000	1.660
E11a	160	14	394	68
E11b	236	23	1.040	103
E12	49	6	300	50
E13a	409	17	475	45
E13b	>3.330	1.040	10.200	1.045
E14a	>3.330	>2.500	>20.000	7.540
E14b	>3.330	>2.500	>20.000	>20.000

ES 2 607 113 T3

E15a	>3.330	240	>20.000	>20.000
E15b	>3.330	>2.500	>20.000	>20.000
E16a	>3.330	376	>20.000	1.730
E16b	>3.330	>2.500	>20.000	>20.000
E17a	2.130	220	5.360	>20.000
E17b	>3.330	>2.500	>20.000	4.900
E18	70	8	154	24
E19	>3.330	>2.500	>20.000	>20.000
E20a	1.764	110	>20.000	>20.000
E20b	>3.330	>2.500	>20.000	>20.000
E21	83	10	116	10
E22a	149	12	690	107
E22b	>3.330	>2.500	>20.000	11.500
E23a	237	21	1.480	306
E23b	>3.330	2.440	>20.000	1.340
E24a	56	7	529	134
E24b	198	20	1.010	150
E24c	>3.330	1.690	>20.000	18.200
E24d	>3.330	>2.500	>20.000	>20.000
E25a	83	6	562	83
E25b	>3.330	>2.500	>20.000	10.800
E26	46	7	259	16
E27a	23	2	88	10
E27b	3.240	712	3.600	1.440
E28	26	5	336	72
E29a	987	50	2.290	>20.000
E29b	>3.330	>2.500	12.700	3.290
E30	129	10	266	17

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^c;

R¹ es alquilo o -NR^aR^b;

R² es H; halógeno; -CN; -NRC(O)R; -C(O)OR; -C(O)NR^aR^b; heteroaromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, -CN, -NRC(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR^aR^b y halógeno; heterociclo no aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, halógeno, -CN y =O; o alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi, -NR^aR^b, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -NRC(O)N(R)₂, -C(O)OR, tiol, alquiltiol, nitro, -CN, =O, -OC(O)H, -OC(O)(alquilo), -OC(O)O(alquilo), -OC(O)N(R)₂ y -C(O)NR^aR^b.

R³ es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, heterociclo no aromático monocíclico, heteroaromático monocíclico o fenilo, en donde el grupo fenilo, heterociclo no aromático monocíclico y heteroaromático monocíclico representados por R³ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro y -CN.

R⁴ y R⁵ son independientemente halógeno, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)O(alquilo), -C(O)O(haloalquilo), -OC(O)R, -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂N(R)₂, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquilo, heterociclo no aromático monocíclico, heteroaromático monocíclico o alquilo, en donde el grupo alquilo, heterociclo no aromático monocíclico y heteroaromático monocíclico representados por R⁴ o R⁵ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, =O, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)O(haloalquilo), -OC(O)R, -OC(O)O(alquilo), -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R, -NRC(O)N(R)₂ y -NRSO₂N(R)₂.

R⁶ es H, halógeno, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)O(alquilo), -C(O)O(haloalquilo), -OC(O)R, -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂N(R)₂, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquilo o alquilo, en donde el grupo alquilo representado por R⁶ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, =O, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)O(haloalquilo), -OC(O)R, -OC(O)O(alquilo), -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R -NRC(O)N(R)₂ y -NRSO₂N(R)₂;

o R⁵ y R⁶, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un heterociclo no aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, halógeno, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo y =O. y

35 cada R es independientemente H o alquilo.

R^a y R^b son independientemente H, alquilo o R^a y R^b pueden reunirse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo no aromático monocíclico; y

R^c es H, alquilo, o halógeno.

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

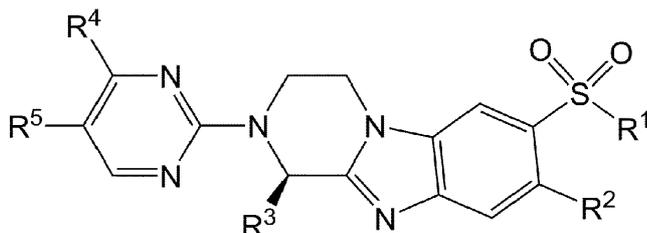
40 R³ es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo o fenilo, en donde el grupo fenilo representado por R³ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro y -CN.

45 R⁴ y R⁵ son independientemente halógeno, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)O(alquilo), -C(O)O(haloalquilo), -OC(O)R, -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂N(R)₂, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquilo o alquilo, en donde el grupo alquilo representado por R⁴ o R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos

seleccionados de -CN, -OR, -SR, -N(R)², =O, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)O(haloalquilo), -OC(O)R, -OC(O)O(alquilo), -C(O)N(R)², -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R -NRC(O)N(R)₂ y -NRSO₂N(R)₂;

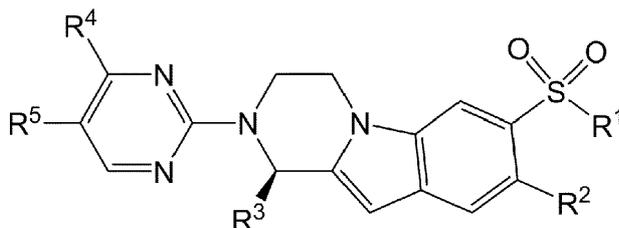
5 R⁶ es H, halógeno, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)O(alquilo), -C(O)O(haloalquilo), -OC(O)R, -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂N(R)₂, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquilo o alquilo, en donde el grupo alquilo representado por R⁶ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, =O, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)O(haloalquilo), -OC(O)R, -OC(O)O(alquilo), -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R -NRC(O)N(R)₂ y -NRSO₂N(R)₂;

10 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

R¹ es metilo o -NH₂.

20 R² es H o metilo, en donde el grupo metilo representado por R² está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi, -NR^aR^b, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -NRC(O)N(R)₂, -C(O)OR, tior, alquiltior, nitro, -CN, =O, -OC(O)H, -OC(O)(alquilo), -OC(O)O(alquilo), -C(O)NR^aR^b y -OC(O)N(R)₂.

R³ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, -CH₂CF₃, -CH(CH₂F)₂, -CH(CHF₂)₂, -CH(CF₃)₂, -CF(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -C(OH)(CH₃)₂, -CH(OH)(CH₃), o fenilo, en donde el grupo fenilo representado por R³ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro y -CN. y

25 R^c, donde está presente, es H.

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

R¹ es metilo;

R² es -CH₂OH;

R³ es isopropilo; y

30 R⁴ y R⁵ son independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, haloalcoxi, haloalquilo, -N(R)₂, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(haloalquilo), -C(O)(alquilo), -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -SO₂N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -CN, hidroxialquilo o dihidroxialquilo.

35 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R⁴ y R⁵ son independientemente metilo, etilo, hidroxilo, CF₃, isopropilo, ciclopropilo, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₂)(OH), -C(OH)(CH₃)₂, -CH(OH)(CH₃), -CH(OH)(CH₂)(C H₃), -CH(OH)(CH₂)₂(CH₃), -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)OH, -C(O)NH(CH₃), -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, -C(O)O(CH₂)(CH₃), -C(O)O(*terc*-butilo), -C(O)O(C)(CH₃)₂(CF₃), -NHC(O)CH₃, -OCHF₂, -OCF₃,

-OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ o -OCH₃.

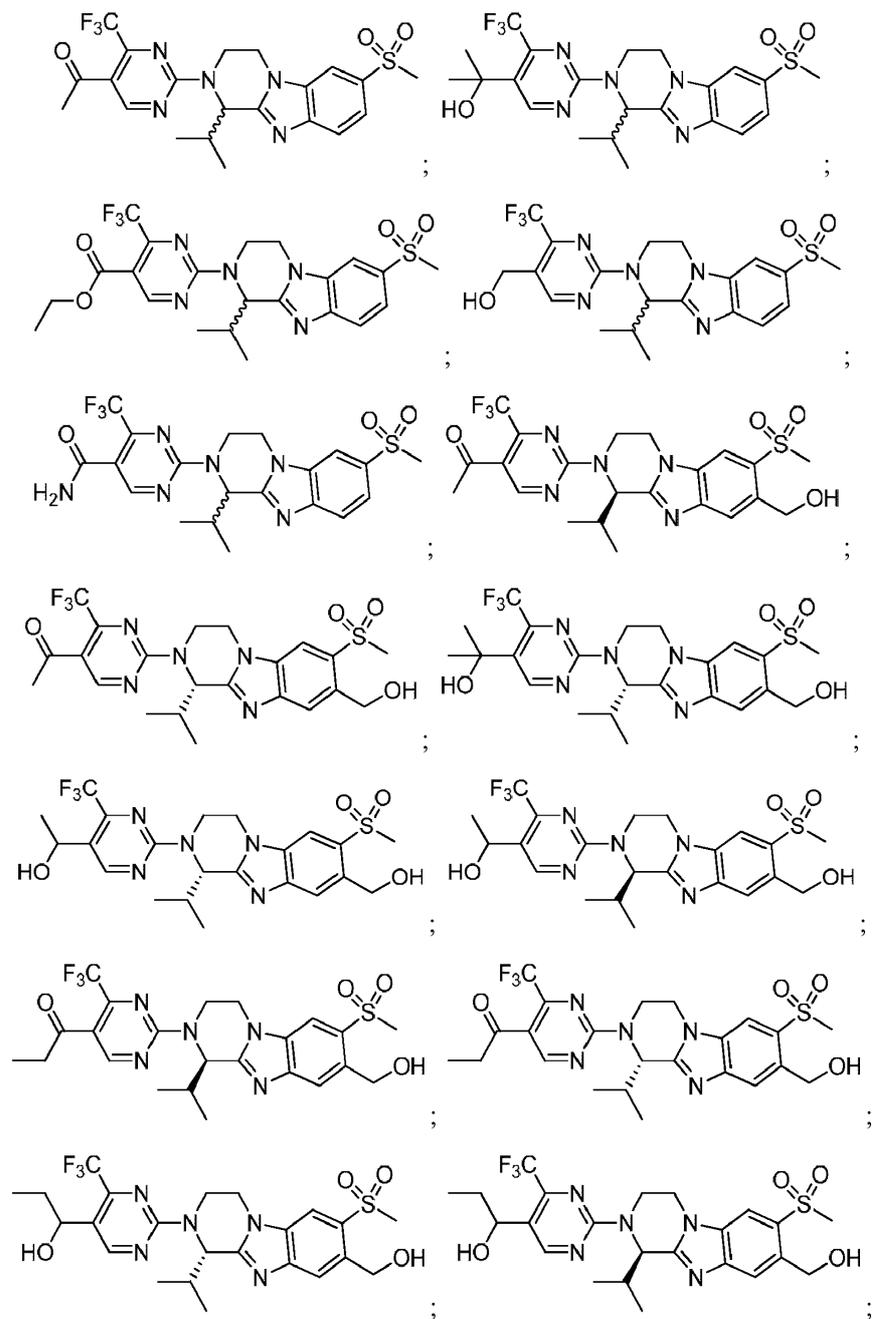
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R⁴ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, o haloalcoxi.

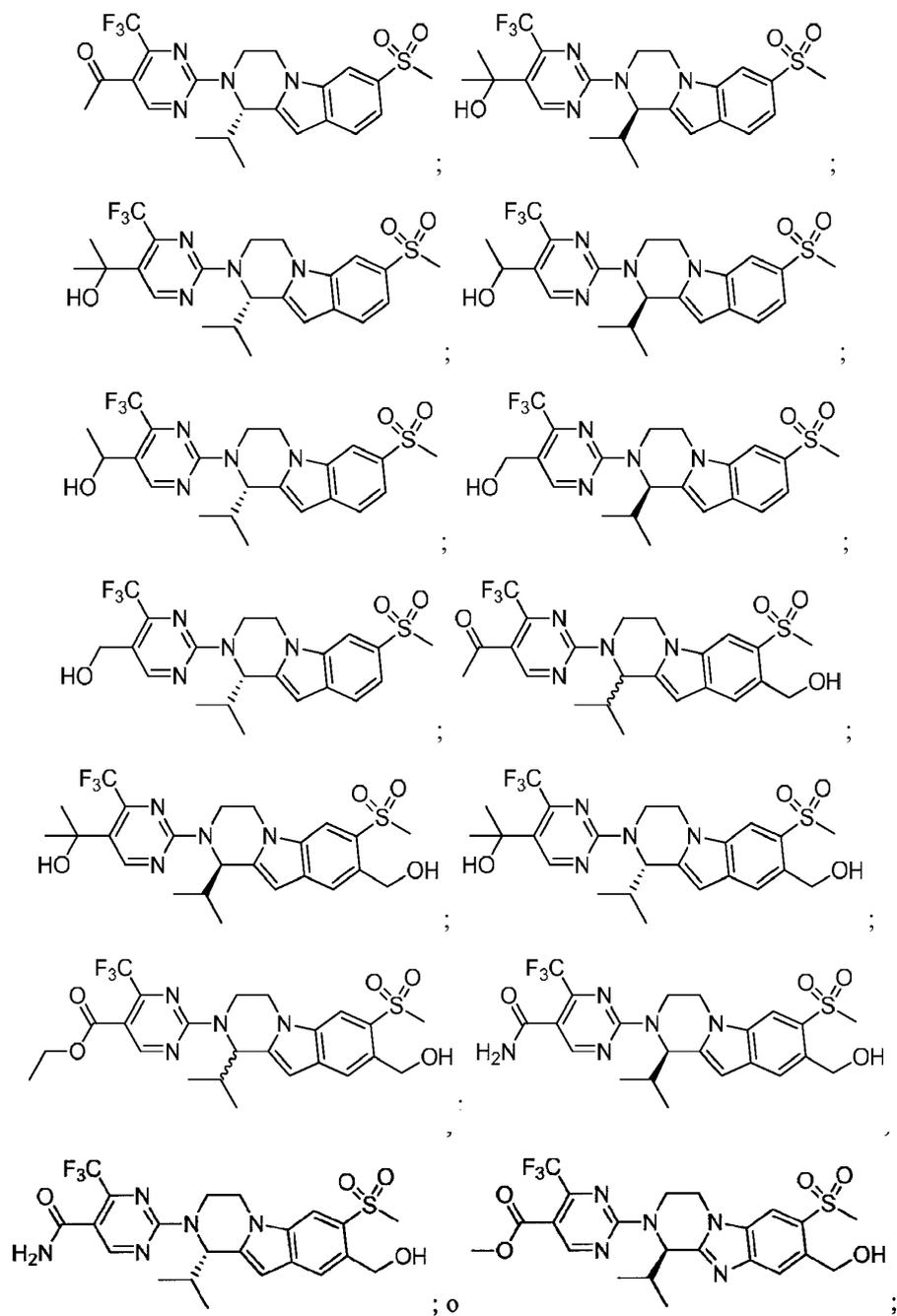
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R⁴ es metilo, metilo halogenado, ciclopropilo, -OCHF₂ o -OCH₃.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R⁴ es CF₃.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R⁵ es -C(OH)(CH₃)₂.

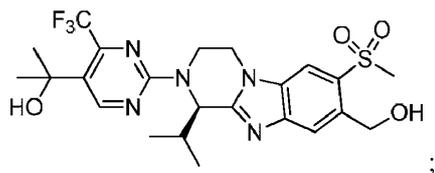
12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se representa por una fórmula estructural seleccionada de





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente o diluyente farmacéutico y el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13.

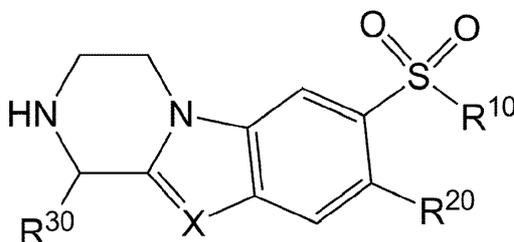
15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para uso en el tratamiento de un sujeto con

una enfermedad o trastorno que es tratable regulando en ascenso la actividad de LXR.

5 16. El uso de la reivindicación 15, en donde la enfermedad o trastorno es hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD), hiperglicemia, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad de cálculos biliares, acné vulgar, dermatitis, psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, eccema, heridas de la piel, envejecimiento de la piel, fotoenvejecimiento, formación de arrugas, diabetes, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, inflamación, xantoma, obesidad, síndrome metabólico, síndrome X, ictus, enfermedad oclusiva periférica, pérdida de memoria, neuropatías diabéticas, proteinuria, glomerulopatías, nefropatía diabética, nefropatía hipertensiva, nefropatía IGA, glomeruloesclerosis focal segmental, hiperfosfatemia, complicaciones cardiovasculares de hiperfosfatemia, cáncer o esclerosis múltiple.

10 17. El compuesto para el uso de la reivindicación 16, en donde la enfermedad o trastorno es aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad cardiovascular, complicaciones cardiovasculares de hiperfosfatemia, o dermatitis.

15 18. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal del mismo, en la que:

X es N o CR^c;

R¹⁰ es alquilo o -NR^aR^b.

20 R²⁰ es H; halógeno; -CN; -NRC(O)R; -C(O)OR; -C(O)NR^aR^b; heteroaromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, -CN, -NRC(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR^aR^b y halógeno; heterociclo no aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, halógeno, -CN y =O; o alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi, -NR^aR^b, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alquilo), -NRC(O)N(R)₂, -C(O)OR, tiol, alquiltiol, nitro, -CN, =O, -OC(O)H, -OC(O)(alquilo), -OC(O)O(alquilo), -OC(O)O(alquilo), -OC(O)N(R)₂, -C(O)NR^aR^b, y -O (grupo protector).

25 R³⁰ es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo o fenilo, en donde el grupo fenilo representado por R³⁰ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro y -CN.

cada R es independientemente H o alquilo.

30 R^a y R^b son independientemente H, alquilo o R^a y R^b pueden reunirse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo no aromático monocíclico. y

R^c es H, alquilo o halógeno.