

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 458**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2015 PCT/US2015/055420**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2016 WO16061160**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2015 E 15785013 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018 EP 3207043**

54 Título: **Inhibidores de dihidropirrolopiridina de ROR-gamma**

30 Prioridad:

14.10.2014 US 201462063912 P

03.11.2014 US 201462074406 P

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

04.06.2019

73 Titular/es:

VITAE PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)

5 Giralda Farms

Madison, NJ 07940, US

72 Inventor/es:

CLAREMON, DAVID, A.;

DILLARD, LAWRENCE, WAYNE;

DONG, CHENGGUO;

FAN, YI;

JIA, LANQI;

LOTESTA, STEPHEN, D.;

MARCUS, ANDREW;

SINGH, SURESH, B.;

TICE, COLIN, M.;

YUAN, JING;

ZHAO, WEI;

ZHENG, YAJUN y

ZHUANG, LINGHANG

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 715 458 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

Inhibidores de dihidropirrolpiridina de ROR-gamma

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos inhibidores del receptor gamma huérfano relacionado con receptores del ácido ("ROR γ " o "ROR-gamma"), a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que contienen estos inhibidores y a su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, autoinmunes y de otros tipos
10 mediadas por ROR γ .

Antecedentes de la invención

Los receptores huérfanos relacionados con los retinoides (ROR) son factores de transcripción que pertenecen a la
15 superfamilia de receptores nucleares de hormonas esteroideas (Jetten y Joo (2006) Adv. Dev. Biol. 2006, 16, 313-355. La familia ROR consiste en ROR alfa (ROR α), ROR beta (ROR β) y ROR gamma (ROR γ), cada uno codificado por un gen distinto (en seres humanos: *RORA*, *RORB* y *RORC*, respectivamente; en ratón: *rora*, *rorb* y *rorc*, respectivamente). Los ROR contienen cuatro dominios principales compartidos por la mayoría de los receptores nucleares: y dominio N-terminal, un dominio de unión al ADN, altamente conservado (DBD) que consiste en dos
20 motivos en dedo de cinc, un dominio de bisagra y un dominio de unión a ligando (LBD). Cada gen ROR genera varias isoformas que difieren solo en sus dominios N-terminal. ROR γ h tiene dos isoformas: ROR γ 1 y ROR γ 2 (también conocido como ROR γ t). ROR γ se refiere a ROR γ 1 y/o ROR γ t. ROR γ 1 se expresa en diversos tejidos, incluyendo timo, músculo, riñón e hígado, pero ROR γ t se expresa exclusivamente en las células del sistema inmunológico, tiene un papel crítico en la timopoyesis y en el desarrollo de varios tejidos linfoides secundarios y es
25 un regulador clave de la diferenciación de las células Th17 (Jetten, 2009, Nucl. Recept. Signal., 7:e003, doi: 10.1621/nrs.07003, Epub 2009 Apr 3).

Los linfocitos Th17 son un subconjunto de linfocitos T colaboradores que producen, preferentemente, las citocinas proinflamatorias, IL-17A, IL-17F, IL-21 y IL-22. Los linfocitos Th17 y sus moléculas efectoras, tales como IL-17, IL-21,
30 IL-22, GM-CSF y CCL20, están asociados a la patogenia de diversos trastornos inflamatorios y autoinmunes, tales como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, alergia y asma (Maddur *et al.*, 2012, *Am. J. Pathol.*, 181:8-18). Los hallazgos recientes apoyan el papel de IL-17 y linfocitos y Th17 en la patogenia del acné (Thiboutot *et al.*, 2014, *J. Invest. Dermatol.*, 134(2):307-10, doi: 10.1038/jid.2013.400; Agak *et al.*, 2014, *J. Invest. Dermatol.*, 134(2):366-73, doi: 10.1038/jid.2013.334, Epub 2013
35 Aug 7). Las células Th17 también son potentes inductores de la inflamación asociada a la endometriosis, una enfermedad inflamatoria crónica (Hirata *et al.*, 2010, *Endocrinol.*, 151:5468-5476; Hirata *et al.*, 2011, *Fertil Steril.*, Jul;96(1): 113 -7, doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.04.060, Epub 2011 May 20). Adicionalmente, Las células Th17 tienen un papel clave en los modelos autoinmunes de ratón de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), artritis inducida por colágeno (CIA) y artritis inducida por adyuvantes (AIA) (Bedoya *et al.*, 2013, *Clin. Dev. Immunol.*,
40 2013:986789. Epub 2013 Dec 26. Las células Th17 se activan durante los procesos de enfermedades inflamatorias y autoinmunes y son responsables de reclutar otros tipos de células inflamatorias, particularmente neutrófilos, para mediar en la patología de los tejidos diana (Miossec y Kolls, 2012, *Nature Rev.*, 11:763-776; Korn *et al.*, 2009, *Annu. Rev. Immunol.*, 27:485-517). La función aberrante de los linfocitos Th17 se ha implicado en diversas enfermedades autoinmunes, incluyendo esclerosis múltiple y artritis reumatoide. Se cree que la enfermedad autoinmune surge de la alteración del equilibrio entre los linfocitos T efectores y reguladores (Solt *et al.*, 2012, *ACS Chem. Biol.*, 7:1515-1519, Epub 2012 July 9). La importancia de la diferenciación de células ROR γ t a Th17 y el papel patogénico de los linfocitos Th17 se evidencia en el hecho de que los ratones deficientes en ROR γ t tienen muy pocos linfocitos Th17 y tienen una reducción en la gravedad de la EAE (Ivanov *et al.*, 2006, *Cell*, 126:1121-1133).

50 Los ritmos circadianos son ciclos diarios de cambios conductuales y fisiológicos que están regulados por los relojes circadianos endógenos. Varios estudios han establecido vínculos entre la función y la expresión del receptor nuclear (incluyendo ROR γ), los circuitos reguladores circadianos y la regulación de diversos procesos fisiológicos (Jetten (2009) *op. cit.*).

55 El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es una enfermedad inflamatoria crónica regulada por los linfocitos T. Los pacientes con SAOS tienen un incremento significativo en la frecuencia de linfocitos Th17 periféricas, los niveles de IL-17 y ROR γ t (Ye *et al.*, 2012, *Mediators Inflamm.*, 815308, doi: 10.1155:2012/815308, Epub 2012 Dec 31).

60 Varios estudios han proporcionado evidencia de un papel de los ROR en el cáncer. Los ratones deficientes en la expresión de ROR γ exhiben una alta incidencia de linfomas tímicos que metastatizan con frecuencia al hígado y al bazo. Se ha demostrado que la alta expresión de los genes asociados a Th17 (incluyendo ROR γ) y los altos niveles de linfocitos Th17 en el microentorno del tumor se correlacionan con un mal pronóstico en varios cánceres, incluyendo cáncer de pulmón, gástrico, cáncer de mama y de colon (Tosolini *et al.*, 2011, *Cancer Res.*, 71:1263-1271, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2907, Epub 2011 Feb 8; Su *et al.*, 2014, *Immunol. Res.*, 58:118-124, doi: 10.1007/s12026-013-8483-y, Epub 2014 Jan 9; Carmi *et al.*, 2011, *J. Immunol.*, 186:3462- 3471, doi:
65

10,4049/jimmunol.1002901, Epub 2011 Feb 7; Chen *et al.*, 2013, *Histopathology*, 63:225-233, doi: 10.1111/his.12156, Epub 2013 Jun 6).

También se ha identificado que ROR γ tiene un papel regulador en la homeostasis de lípidos / glucosa, y se ha implicado en el síndrome metabólico, la obesidad (Meissburger *et al.*, 2011, *EMBO Mol. Med.*, 3:637-651), hepatoesteatosis, la resistencia a la insulina y la diabetes.

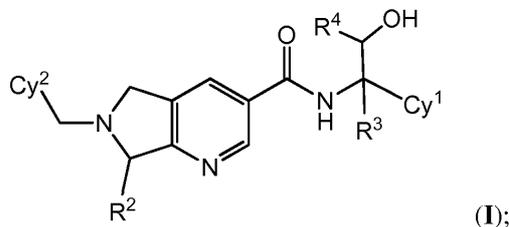
Se puede encontrar un respaldo adicional para el papel de ROR γ en la patogenia de los procesos inflamatorios, metabólicos, el efecto circadiano, cáncer y enfermedades y trastornos autoinmunes en las referencias siguientes: Chang *et al.*, 2012, *J. Exp. Pharmacol.*, 4:141-148; Jetten *et al.*, 2013, *Frontiers Endocrinol.*, 4:1-8; Huh y Littman, 2012, *Eur. J. Immunol.*, 42:2232-2237; Martínez *et al.*, 2008, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1143:188-211; Pantelyushin *et al.*, 2012, *J. Clin. Invest.*, 122:2252-2256; Jetten y Ueda, 2002, *Cell Death Differen.*, 9:1167-1171; Solt *et al.*, 2010, *Curr. Opin. Lipidol.*, 21: 204-211.

El documento WO2013/019682 desvela moduladores de ROR γ de fórmula (I) y su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por ROR γ .

A la luz del papel que desempeña ROR γ en la patogenia de la enfermedad, la inhibición de la actividad de ROR γ y la diferenciación y actividad de los linfocitos Th17, incluyendo la producción de IL17, será de gran beneficio terapéutico. Por lo tanto, es deseable preparar compuestos que inhiban la actividad de ROR γ y, por lo tanto, tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, autoinmunes, metabólicas, efecto circadiano, cáncer, y otras enfermedades mediadas por ROR γ , tales como, por ejemplo, asma, dermatitis atópica, acné, enfermedad de Crohn, enteritis regional, colitis ulcerosa, síndrome de Sjögren, uveítis, enfermedad de Behcet, dermatomiositis, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, psoriasis, artritis psoriásica, asma resistente a esteroides y artritis reumatoide.

Sumario de la invención

Se ha descubierto ahora que los compuestos descritos en el presente documento y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, son inhibidores eficaces de ROR γ (véase, por ejemplo, Tabla 2). Dichos compuestos incluyen los de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada uno de R², R³, R⁴, Cy¹, y Cy² son como se define y se describe en el presente documento.

Los compuestos proporcionados, y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, son agonistas inversos o antagonistas de ROR γ y son útiles para tratar diversas enfermedades, trastornos o afecciones. Dichas enfermedades, trastornos, o dolencias incluyen los descritos en el presente documento.

Los compuestos proporcionados se pueden usar solos (es decir, como monoterapia) o junto con uno o más otro agente terapéutico eficaz para tratar cualquiera de las indicaciones descritas en este documento.

Los compuestos proporcionados en este documento poseen la ventaja técnica de tener relevancia terapéutica en ensayos de competencia sin células, ensayos transcripcionales basados en células, ensayos con sangre entera y ensayos del canal de potasio hERG, por ejemplo, véanse las Tablas 2 y 3.

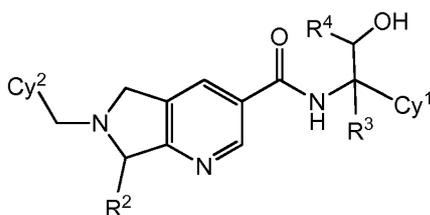
Breve descripción de las figuras

La figura 1 representa el difractograma de rayos X de polvo de (S)-7-etil-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxi-etil)-6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-carboxamida mesilato.

Descripción detallada de ciertas realizaciones

1. Descripción general de los compuestos de la invención

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 R² es alquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), bencilo, alcoxi (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₃), tetrahidropiraniolo o -CH₂-tetrahidropiraniolo;
 R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;
 Cy¹ es fenilo o piridilo, cada uno sustituido con alquil (C₁-C₃)sulfonilo; y
 10 Cy² es hidrógeno, haloalquilo (C₁-C₃), ciclohexilo o tetrahidropiraniolo, en el que el ciclohexilo y el tetrahidropiraniolo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre haloalquilo (C₁-C₃) y (alcoxi)C₁-C₃.

2. Compuestos y definiciones

- 15 los términos "halo" y "halógeno", como se usa en el presente documento, se refieren a un átomo seleccionado entre flúor (flúor, -F), cloro (cloro, -Cl), bromo (bromo, -Br), y yodo (yodo, -I).

El término "alquilo", utilizado solo o como parte de un resto más largo, tal como, por ejemplo, "haloalquilo", significa un radical hidrocarburo lineal o ramificado monovalente saturado que tiene, a menos que se especifique de otro modo, 1-6 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, sec-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y similares. "Monovalente" significa unido al resto de la molécula en un punto.

El término "haloalquilo" o "halocicloalquilo" incluyen grupos mono, poli y perhaloalquilo en los que los halógenos se seleccionan independientemente entre flúor, cloro, yodo y bromo.

Como se usa en la presente memoria, los términos "sujeto" y "paciente" pueden usarse indistintamente, y significa un mamífero en la necesidad de tratamiento, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos, y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares). Por lo general, el sujeto es un ser humano que necesita tratamiento.

Algunos de los compuestos desvelados pueden existir en diversas formas estereoisómeras. Los estereoisómeros son compuestos que se diferencian únicamente en su disposición espacial. Los enantiómeros son pares de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no son superponibles, más comúnmente porque contienen un átomo de carbono sustituido asimétricamente que actúa como un centro quiral. "Enantiómero" significa un par de moléculas que son imágenes especulares la una de la otra y no son superponibles. Los diastereoisómeros son estereoisómeros que contienen dos o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos. El símbolo en una fórmula estructural representa la presencia de un centro de carbono quiral. "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes en torno a uno o más átomos de carbono quirales. Por lo tanto, "R*" y "S*" representan las configuraciones de sustituyentes en torno a uno o más átomos de carbono quirales.

"Racemato" o "mezcla racémica" significa un compuesto con cantidades equimolares de dos enantiómeros, en el que tales mezclas no muestran actividad óptica, es decir, no rotan el plano de la luz polarizada.

"Isómero geométrico" significa isómeros que difieren en la orientación de los átomos sustituyentes en relación con un doble enlace carbono-carbono, a un anillo de cicloalquilo, o a un sistema bicíclico con puente. Los átomos (distintos de H) en cada lado de un doble enlace carbono-carbono pueden estar en una E (los sustituyentes están en los lados opuestos del doble enlace carbono-carbono) o Z (los sustituyentes están orientados en el mismo lado). "R", "S", "R*", "S*", "E", "Z", "cis", y "trans", indican configuraciones relativas a la molécula central. Cuando un compuesto desvelado se nombra o se representa por la estructura sin indicar una forma de isómero geométrico particular, debe entenderse que el nombre o la estructura abarca un isómero geométrico libre de otros isómeros geométricos, mezclas de isómeros geométricos o todos los isómeros geométricos.

Los compuestos de la invención pueden prepararse en forma de enantiómeros individuales mediante síntesis específica del enantiómero o resolverse a partir de una mezcla enriquecida enantioméricamente. Las técnicas de resolución óptica convencionales incluyen formar la sal de una base libre de cada isómero de un par enantiomérico usando un ácido ópticamente activo (seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre), formar la sal de la forma de ácido de cada enantiómero de un par enantiomérico usando una amina ópticamente activa

(seguido de cristalización fraccionada y regeneración del ácido libre), formar un éster o amida de cada uno de los enantiómeros de un par enantiomérico usando un ácido ópticamente puro, amina o alcohol (seguido de separación cromatográfica y retirada del auxiliar quiral), o resolver una mezcla enantiomérica de un material de partida o un producto final usando diversos métodos cromatográficos bien conocidos.

5 Cuando la estereoquímica de un compuesto desvelado se nombra o representa mediante una estructura, el estereoisómero nombrado o representado es al menos un 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % en peso puro en relación a todos los demás estereoisómeros. El porcentaje en peso puro en relación con todos los otros estereoisómeros es la relación del peso de un estereoisómero sobre el peso de los otros estereoisómeros. Cuando un solo enantiómero se nombra o representa mediante una estructura, el enantiómero representado o nombrado es al menos un 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % en peso ópticamente puro. El porcentaje de pureza óptica en peso es la relación entre el peso del enantiómero sobre el peso del enantiómero más el peso de su isómero óptico.

15 Cuando la estereoquímica de un compuesto desvelado se nombra o representa por su estructura, y la estructura nombrada o representada abarca más de un estereoisómero (por ejemplo, como en un par diastereomérico), Debe entenderse que uno de los estereoisómeros englobados o cualquier mezcla de los estereoisómeros englobados están incluidos. Debe entenderse además que la pureza estereoisomérica de los estereoisómeros nombrados o representados al menos el 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % en peso puro en relación a todos los demás estereoisómeros. La pureza estereoisomérica en este caso se determina dividiendo el peso total en la mezcla de los estereoisómeros que abarca el nombre o la estructura por el peso total en la mezcla de todos los estereoisómeros.

20 Cuando un compuesto desvelado se denomina o se representa mediante una estructura sin indicar la estereoquímica y el compuesto tiene un centro quiral, debe entenderse que el nombre o estructura abarca un enantiómero de compuesto libre del isómero óptico correspondiente, una mezcla racémica del compuesto y mezclas enriquecidas en un enantiómero en relación con su correspondiente isómero óptico.

30 Cuando un compuesto desvelado se denomina o se representa mediante una estructura sin indicar la estereoquímica y tiene al menos dos centros quirales, Debe entenderse que el nombre o estructura abarca un estereoisómero libre de otros diastereómeros, mezclas de estereoisómeros y mezclas de estereoisómeros los que uno o más diastereómeros están enriquecidos en relación con el (los) otro (s) diastereómero (s).

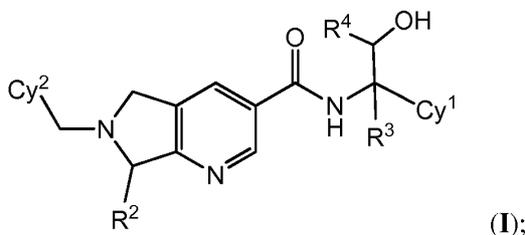
35 Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para su uso en medicinas, las sales de los compuestos de la invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las formas de sal farmacéuticamente aceptable incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.

Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, las sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, dietanolamina, N-metil-D-glucamina, L-lisina, L-arginina, amonio, etanolamina, piperazina y trietanolamina.

40 Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, las sales acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, carbonato, citrato, diclorhidrato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, bromhidrato, clorhidrato, malato, maleato, malonato, mesilato, nitrato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tartrato y tosilato.

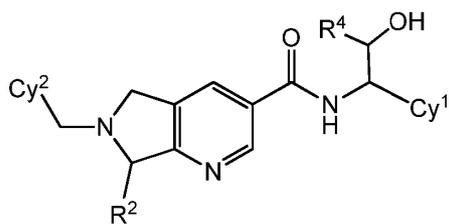
45 **3. Descripción de compuestos de ejemplo**

En una primera realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I),



50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las variables son como se ha descrito con anterioridad.

En una segunda realización, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (II):

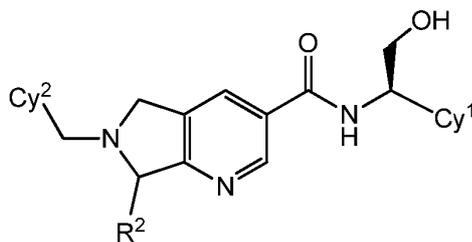


(II);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las variables en la Fórmula estructural (II) son como se describe para la Fórmula (I).

5

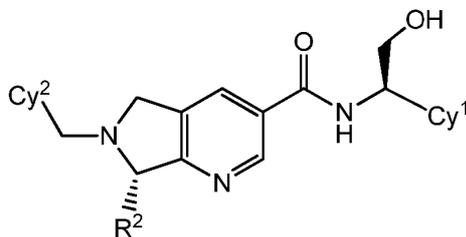
En una tercera realización, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (III):



(III);

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las variables en Fórmula estructural (III) son como se describe para la Fórmula (I).

En una cuarta realización, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (IV):



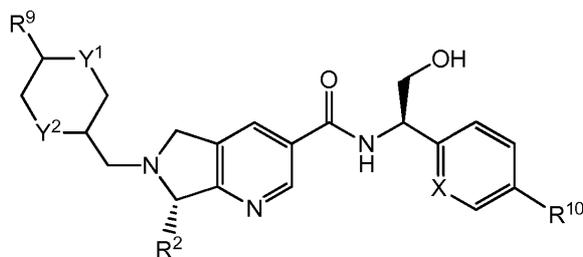
(IV);

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las variables en la Fórmula estructural (IV) son como se describe para la Fórmula (I).

20 En una quinta realización, Cy² en las Fórmulas (I) a (IV) es ciclohexilo o tetrahidropiraniolo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre haloalquilo(C₁-C₃) y (alcoxi) C₁-C₃.

En una sexta realización, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (V):



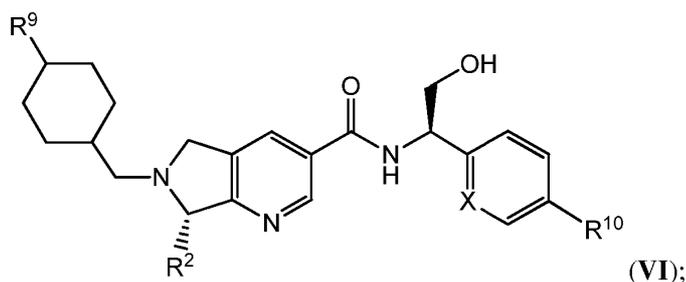
(V);

25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X es CH o N, Y¹ es O e Y² es CH₂, Y¹ es CH₂ e Y² es O, o Y¹ e Y² son cada uno CH₂; R⁹ es halo alquilo(C₁-C₃); R¹⁰ es alquilsulfonilo (C₁-C₃), en el que las variables restantes son como se describen para la Fórmula (I) o la quinta realización.

30

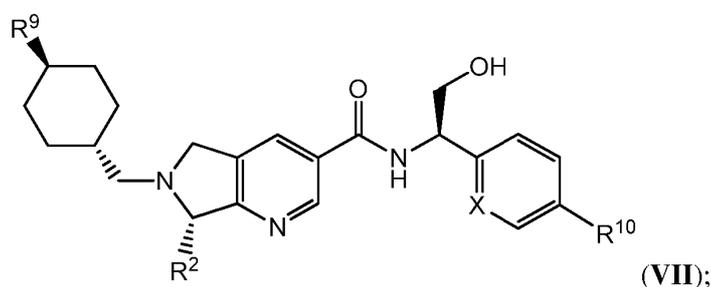
En una séptima realización, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (VI):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las variables en la Fórmula estructural (VI) son como se describe para la Fórmula (I), o la quinta o sexta realización.

5

En una octava realización, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (VII):



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las variables en la Fórmula estructural (VII) son como se describe para la Fórmula (I), o la quinta o sexta realización.

En una novena realización, R² en las Fórmulas (I) a (VII) es metilo, etilo, bencilo o isopropilo, en la que el resto de las variables son como se describe en la Fórmula (I), o la quinta o sexta realización. Como alternativa, R² en las
15 Fórmulas (I) a (VII) es etilo o isopropilo, en la que el resto de las variables son como se describe en la Fórmula (I), o la quinta o sexta realización.

En una décima realización, R⁹ en las Fórmulas (V) y (VII) es CF₃ y R¹⁰ es SO₂Et o SO₂Me, en la que el resto de las variables son como se describe en la Fórmula (I), o la quinta, sexta o novena realización.

20

Ejemplos específicos de los compuestos de la invención se proporcionan en los EJEMPLOS. Las sales farmacéuticamente aceptables, así como las formas neutras de estos compuestos, se incluyen en la invención.

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona uno cualquiera de los compuestos en los ejemplos anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25

También se desvela un método para tratar a un paciente (por ejemplo, un ser humano) con un trastorno mediado por RORγ que comprende la etapa de administración al paciente una cantidad eficaz del compuesto con cualquier compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o su composición.

30

4. Usos, Formulación y administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

35 También se desvela un método para tratar un tema (por ejemplo, un ser humano) con un trastorno mediado por RORγ usando una composición que comprende un compuesto de la invención y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, la cantidad de compuesto de la invención en una composición proporcionada es eficaz como un agonista inverso o antagonista de RORγ en una muestra biológica o en un sujeto. En determinadas realizaciones, una composición proporcionada se formula para su administración a un
40 sujeto que necesita dicha composición. En algunas realizaciones, una composición proporcionada se formula para la administración oral a un sujeto.

La expresión "excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los
45 excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de esta divulgación incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de

5 aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de
 5 celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

10 Las composiciones descritas en el presente documento pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, mediante aerosol para inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.

15 Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, pero sin limitación, emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los principios activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceite de algodón, de
 20 cacahuete, maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes.

25 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de
 30 Ringer, U. S. P. y solución de cloruro sódico isotónica. Además, aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de los inyectables.

35 Las formulaciones inyectables pueden ser esterilizadas, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

40 Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto proporcionado, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de compuesto administrado por vía parenteral se
 45 lleva a cabo disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poglicólido. Dependiendo de la proporción de compuesto a polímero y de la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectable también se preparan atrapando al compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

50 Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por
 55 ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de
 60 sodio y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica puede comprender agentes tamponantes.

65 También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas rellenas de gelatina blanda y dura usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas sólidas de dosificación de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos

pueden prepararse con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libera el principio o los principios activos única o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas rellenas de gelatina blanda y dura usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos proporcionados también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes, como se ha indicado anteriormente. Las formas sólidas de dosificación de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para formación de comprimidos y otros adyuvantes para la compresión, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libera el principio o los principios activos única o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para administración tópica y/o transdérmica de un compuesto de la presente invención pueden incluir pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizadores, inhalantes o parches. El componente activo se premezcla en condiciones estériles con un transportador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario, según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas óticas y/o colirios también están incluidos en el alcance de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al organismo. Dichas formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio adecuado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas en el presente documento pueden formularse para administración oral. Dichas formulaciones pueden administrarse con o sin alimento. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación se administran sin alimento. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación se administran con alimento.

La cantidad de compuestos proporcionados que pueden combinarse con materiales portadores para producir una composición en una única forma de dosificación variará dependiendo del paciente a tratar y del modo particular de administración.

debe entenderse también que los regímenes de dosificación y tratamiento específicos para cualquier paciente concreto dependerán de varios factores, incluida la edad, peso corporal, estado de salud general, del sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, el criterio del médico a cargo del tratamiento y la gravedad de la enfermedad concreta que se está tratando. La cantidad de un compuesto proporcionado en la composición también variará dependiendo del compuesto concreto en composición.

50 **Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables**

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento son generalmente útiles para la inhibición de ROR γ . También se desvela un método de tratamiento de enfermedades o trastornos inflamatorias, metabólicas y autoinmunes mediadas por ROR γ , que comprende administrar un compuesto o composición proporcionado. Más particularmente, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento actúan como agonistas inversos o antagonistas de ROR γ .

Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar," y "que trata" se refieren a invertir, aliviar, retrasar el inicio o inhibir la evolución de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas del mismo, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento se puede administrar después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas, es decir, tratamiento terapéutico. En otras realizaciones, el tratamiento se puede administrar en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se puede administrar a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la vista de antecedentes de síntomas y/o a la vista de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad), es decir, tratamiento profiláctico. El tratamiento también puede continuar después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para prevenir o retrasar la recaída.

- Las enfermedades y afecciones tratables de acuerdo con los métodos de la invención incluyen, pero sin limitación, enfermedades y trastornos inflamatorios, metabólicos y autoinmunes mediados por ROR γ . Estas enfermedades y afecciones incluyen, por ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, acné, urticaria, habones, angioedema, fibrosis quística, rechazo de aloinjertos, esclerosis múltiple, esclerosis concéntrica (circular) de Balo, enfermedad de Balo, leucoencefalitis periaxialis concéntrica, encefalitis periaxialis concéntrica, esclerodermia, esclerodermia limitada, Síndrome de CREST, artritis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis reactiva, Síndrome de Reiter, artrosis, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, psoriasis en placas, psoriasis gotosa, psoriasis inversa, psoriasis pustular, psoriasis eritrodérmica, hiperplasia epidérmica psoriásica, hiperplasia epidérmica, enfermedad de Hashimoto, pancreatitis, diabetes autoinmune, diabetes de tipo I, enfermedad ocular autoinmune, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enteritis regional, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), síndrome inflamatorio del intestino (SII), síndrome de Sjögren, neuritis óptica, obesidad, hepatosteatois, inflamación asociada al tejido adiposo, resistencia a la insulina, diabetes tipo II, neuromielitis óptica, miastenia grave, degeneración macular relacionada con la edad, ojo seco, uveítis, síndrome de Guillain-Barre, psoriasis, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), enfermedad de Behcet, dermatomiositis, polimiositis, enfermedad de injerto frente a huésped, enfermedad injerto contra huésped crónica, enfermedad injerto contra huésped aguda, cirrosis biliar primaria, fibrosis hepática, enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), sarcoidosis, colangitis esclerosante primaria, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo I, síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo II, enfermedad celíaca, celiacuía, neuromielitis, artritis idiopática juvenil, esclerosis sistémica, infarto de miocardio, hipertensión pulmonar, artrosis, leishmaniasis cutánea, poliposis senonasal, cáncer, incluyendo, pero sin limitación, cáncer, cáncer gástrico, cáncer de mama y cáncer de colon, púrpura trombocitopénica, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), púrpura trombocitopénica inmunitaria, inflamación del cartílago, degradación ósea, Vasculitis, encefalomiéilitis diseminada aguda (ADEM), leucoencefalitis hemorrágica necrotizante aguda, enfermedad de Addison, agammaglobulinemia, alopecia areata, amiloidosis, nefritis de membrana basal antiglomerular (GBM), nefritis de membrana basal antitubular (TBM), síndrome antifosfolípido (APS), angioedema autoinmune, anemia aplásica autoinmune, disautonomía autoinmune, hepatitis autoinmune, hiperlipidemia autoinmune, inmunodeficiencia autoinmune, enfermedad del oído interno autoinmunitaria (AIED), miocarditis autoinmunitaria, ooforitis autoinmunitaria, pancreatitis autoinmunitaria, retinopatía autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune (PTA), enfermedad tiroidea autoinmunitaria, urticaria autoinmune, neuropatías axonales y neuronales, pénfigo ampuloso, miocardiopatía, enfermedad de Castleman, enfermedad de Chagas, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), osteomielitis multifocal recurrente crónica (OMRC), Síndrome de Churg-Strauss, penfigoide cicatricial, penfigoide mucoso benigno, síndrome de Cogan, enfermedad de las crioaglutininas, bloqueo congénito del corazón, miocarditis por coxsackie, crioglobulinemia mixta esencial, neuropatías desmielinizantes, dermatitis herpetiforme, enfermedad de Devic, neuromielitis óptica, lupus discoide, síndrome de Dressler, esofagitis eosinofílica, fascitis eosinofílica, eritema nudoso, encefalomiéilitis alérgica experimental, síndrome de Evans, alveolitis fibrosante, arteritis de células gigantes, arteritis temporal, miocarditis de células gigantes, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, granulomatosis con poliangiitis (GPA), granulomatosis de Wegener, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica, Púrpura de Henoch-Schonlein, herpes gestacional, hipogammaglobulinemia, nefropatía IgA, enfermedad esclerosante relacionada con IgG4, lipoproteínas inmunorreguladoras, miositis del cuerpo inclusion, cistitis intersticial, miositis juvenil, síndrome de Kawasaki, síndrome de Lambert-Eaton, vasculitis leucocitoclástica, líquen plano, líquen escleroso, conjuntivitis leñosa, enfermedad de IgA lineal (LAD), enfermedad de Lyme crónica, enfermedad de Meniere, poliangiitis microscópica, enfermedad del tejido conectivo mixto (MCTD), úlcera de Mooren, enfermedad de Mucha-Habermann, miositis, narcolepsia, neuromielitis óptica, síndrome de Devic, neutropenia, penfigoide cicatricial ocular, neuritis óptica, reumatismo palindrómico, trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados a estreptococos (PANDAS), degeneración cerebelosa paraneoplásica, hemoglobulinuria paroxística nocturna (HPN), síndrome de Parry Romberg, síndrome de Parsonnage-Turner, pars planitis, uveítis periférica, pénfigo, neuropatía periférica, encefalomiéilitis perivenosa, anemia perniciosa, Síndrome de POEMS, poliarteritis nodosa, síndrome poliglandular autoinmune de tipo I, síndrome poliglandular autoinmune de tipo II, síndrome poliglandular autoinmune de tipo III, polimialgia reumática, síndrome de infarto posmiocardio, síndrome pospericardiotomía, dermatitis de progesterona, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, fibrosis pulmonar idiopática, pioderma gangrenoso, aplasia pura de glóbulos rojos, fenómeno de Raynaud, distrofia simpática refleja, policondritis recidivante, síndrome de las piernas inquietas, la fibrosis retroperitoneal, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, Síndrome de Schmidt, autoinmunidad espermática, síndrome de la persona rígida, endocarditis bacteriana subaguda (EBS), síndrome de Susac, oftalmia del simpático, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, autoinmunidad arteritistesticular de células gigantes, síndrome de Tolosa-Hunt, mielitis transversa, enfermedad del tejido conjuntivo indiferenciado (ETCI), dermatosis vesiculobullosa y vitiligo.
- 60 También se incluyen enfermedades o trastornos que están implicados por la regulación del ritmo circadiano de los individuos e incluyen, por ejemplo, depresión mayor, trastorno afectivo estacional, trastorno de estrés postraumático (PTSD), trastorno bipolar, autismo, epilepsia, enfermedad de Alzheimer y otros trastornos del sistema nervioso central (SNC) se asociaron a alteraciones del sueño y / o los ritmos circadianos.
- 65 En una realización, se trata a un paciente humano con un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable, adyuvante o vehículo, en el que dicho compuesto está presente en una cantidad para

tratar o mejorar una o más de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente. En otra realización, las enfermedades y afecciones tratadas o mejoradas por un compuesto de la invención incluyen, es decir, asma, EPOC, bronquitis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, acné, urticaria, fibrosis quística, rechazo de aloinjertos, esclerosis múltiple, esclerodermia, artritis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artrosis, espondilitis anquilosante, LES, psoriasis, enfermedad de Hashimoto, pancreatitis, diabetes autoinmune, diabetes de tipo I, enfermedad ocular autoinmune, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enteritis regional, EII, SII, síndrome de Sjögren, neuritis óptica, obesidad, hepatosteatois, inflamación asociada al tejido adiposo, resistencia a la insulina, diabetes tipo II, neuromielitis óptica, miastenia grave, degeneración macular relacionada con la edad, ojo seco, uveítis, síndrome de Guillain-Barre, psoriasis, APs, asma resistente a esteroides, enfermedad de Graves, escleritis, depresión mayor, trastorno afectivo estacional, PTSD, trastorno bipolar, autismo, epilepsia, enfermedades de Alzheimer, trastornos del SNC asociados con el sueño y / o los ritmos circadianos alterados, endometriosis, OSAS, enfermedad de Behcet, dermatomiositis, polimiositis, enfermedad de injerto frente a huésped, cirrosis biliar primaria, fibrosis hepática, NAFLD, sarcoidosis, colangitis esclerosante primaria, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo I, síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo II, enfermedad celiaca, neuromielitis, artritis idiopática juvenil, esclerosis sistémica, infarto de miocardio, hipertensión pulmonar, artrosis, leishmaniasis cutánea, poliposis senonasal y cáncer. En una realización alternativa, las enfermedades y afecciones tratadas o mejoradas por un compuesto de la invención incluyen, por ejemplo, asma, dermatitis atópica, acné, enfermedad de Crohn, enteritis regional, colitis ulcerosa, síndrome de Sjögren, uveítis, enfermedad de Behcet, dermatomiositis, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, LES, esclerodermia, psoriasis, APs, asma resistente a esteroides y artritis reumatoide en el paciente.

La invención también se refiere a una terapia de combinación para tratar o mejorar una enfermedad o un trastorno descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, la terapia de combinación consiste en administrar al menos un compuesto de la invención junto con uno o más agentes para tratar o mejorar enfermedades o trastornos inflamatorios, metabólicos y autoinmunes mediados por ROR γ . En algunas realizaciones, la terapia de combinación comprende administrar al menos un compuesto de la invención junto con uno o más agentes para tratar o mejorar una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, la terapia de combinación comprende administrar al menos un compuesto de la invención junto con uno o más agentes para el tratamiento de enfermedades, incluyendo asma, dermatitis atópica, acné, enfermedad de Crohn, enteritis regional, colitis ulcerosa, síndrome de Sjögren, uveítis, enfermedad de Behcet, dermatomiositis, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, LES, esclerodermia, psoriasis, APs, asma resistente a esteroides y artritis reumatoide.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con inmunoterapias para el tratamiento de una enfermedad o trastorno desvelado en el presente documento.

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

También se desvela un método para tratar a un sujeto, tal como un ser humano, que sufre uno de los trastornos o enfermedades mencionados anteriormente.

La invención se refiere además al uso de compuestos proporcionados para la producción de composiciones farmacéuticas que se emplean para el tratamiento y / o la profilaxis y / o la mejora de las enfermedades y trastornos mencionados en el presente documento.

Los compuestos o composiciones descritos en este documento pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una o más de las enfermedades y afecciones descritas en este documento. La cantidad exacta necesaria variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos proporcionados son preferiblemente formulados en forma de dosis unitaria para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La expresión "forma farmacéutica unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente concreta de agente adecuada para el paciente que va a tratarse. Se entenderá, sin embargo, que la utilización diaria total de los compuestos y composiciones de la presente divulgación la decidirá el médico a cargo del tratamiento dentro del alcance de un buen criterio médico. El nivel específico de dosis eficaz para cualquier paciente u organismo concreto dependerá de diversos factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o casuales con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, por vía rectal, por vía parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal,

tópica (mediante polvos, pomadas, o gotas), bucal, como un pulverizador oral o nasal, o similar, dependiendo de la gravedad de la infección que se está tratando. En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados pueden administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y, preferentemente, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos, material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo, y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

La cantidad de ambos, un compuesto proporcionado y un agente terapéutico adicional (en las composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se ha descrito anteriormente) que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una forma monodosis variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración.

En las composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto proporcionado pueden actuar sinérgicamente. Por lo tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en dichas composiciones será inferior del necesario en una monoterapia usando solamente dicho agente terapéutico.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente divulgación será no mayor de la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como único agente activo.

EJEMPLIFICACIÓN

Como se representa gráficamente en los ejemplos siguientes, en determinadas realizaciones ilustrativas, los compuestos se preparan con de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se entenderá que, aunque los métodos generales representan la síntesis de algunos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales, y otros métodos conocidos de la persona normalmente experta en la técnica, pueden aplicarse a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en el presente documento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA SÍNTESIS

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse fácilmente de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y ejemplos, o modificaciones de los mismos, usando materiales de partida fácilmente disponibles, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales. Muchas de las reacciones también pueden llevarse a cabo en condiciones de microondas (MW) o mediante calentamiento convencional o utilizando otras tecnologías como reactivos / eliminadores de fase sólida o química de flujo. En estas reacciones, también es posible usar variantes que sean conocidas por los expertos en la técnica, pero no se mencionan con mayor detalle. Adicionalmente, otros procedimientos para preparar compuestos de la presente invención pueden ser fácilmente evidentes para un experto en la técnica a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. En los casos en que los productos intermedios sintéticos y los productos finales contienen grupos funcionales potencialmente reactivos, por ejemplo grupos amino, hidroxilo, tiol y ácido carboxílico, que pueden interferir con la reacción deseada, Puede ser ventajoso emplear formas protegidas del intermedio. Métodos de selección, la introducción y posterior eliminación de grupos protectores son bien conocidas por los expertos en la técnica. En la discusión siguiente, las variables tienen los significados indicados anteriormente, a menos que se indique lo contrario. Las abreviaturas utilizadas en estos detalles experimentales se enumeran a continuación y otras adicionales deben ser conocidas por un experto en la técnica de síntesis. Además, se puede hacer referencia a las siguientes referencias para métodos adecuados de síntesis como se describe en March, *Advanced Organic Chemistry*, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1985, Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª Edición, John Wiley & Sons, 1991, y Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 4ª edición, VCH Publishers Inc., 1989.

En general, los reactivos en los esquemas de reacción se utilizan en cantidades equimolares; sin embargo, en ciertos casos, puede ser conveniente utilizar un exceso de reactivo para completar una reacción. Este es especialmente el caso cuando el exceso de reactivo puede eliminarse fácilmente por evaporación o extracción. Las bases empleadas para neutralizar el HCl en la mezcla de reacciones se usan generalmente en exceso leve a sustancial (1,05-5 equivalentes).

Cuando se presentan los datos de RMN, los espectros se obtuvieron en un Varian 400 (400 MHz) o 300 (300 MHz) y se informan como ppm en campo bajo de tetrametilsilano con número de protones, multiplicidades y constantes de acoplamiento se indican entre paréntesis y con referencia a disolvente deuterado.

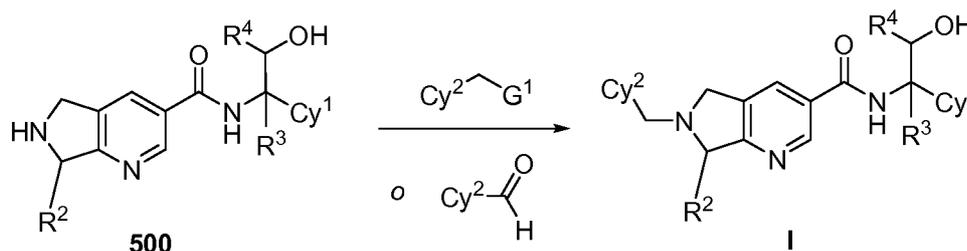
La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, en que se pueden emplear las siguientes abreviaturas.

Abreviatura	Significado
-------------	-------------

ACN, MeCN, CH ₃ CN	acetonitrilo
AIBN	azobisisobutironitrilo
ac	acuoso
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo o <i>t</i> -butoxicarbonilo
salmuera	NaCl acuoso saturado
Cbz	benciloxicarbonilo
Cpt	compuesto
DCM o CH ₂ Cl ₂	cloruro de metileno
DIEA	diisopropiletilamina
DMF	dimetil formamida
DMS/Me ₂ S	sulfuro de dimetilo
DMSO	dimetilsulfóxido
EDCI	clorhidrato 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
h, hr	hora u horas
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 ₂	peróxido de hidrógeno
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
<i>i</i> -BuOCOCl	cloruro de iso-butoxicarbonilo
ICI	yodocloruro
K ₃ PO ₄	fosfato tripotásico
CL-EM	cromatografía líquida-espectrometría de masas
LDA	litio diisopropilamida
MCPBA, <i>m</i> -CPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
MeOH	metanol
MeI	yoduro de metilo
Me	metilo
mg	miligramo
min	minuto o minutos
ml	mililitros
mmol	milimoles
pf, p.f.	punto de fusión
MS	espectrometría de masas
MW, onda u	microondas
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butillitio
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(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
PE	éter de petróleo
ta	temperatura ambiente
sat.	saturado
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
<i>t</i> -BuOK	<i>tert</i> -butóxido de potasio
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -butillitio
<i>t</i> -BuOOH	peróxido de <i>tert</i> -butilo
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
Ti(OEt) ₄	tetraetóxido de titanio

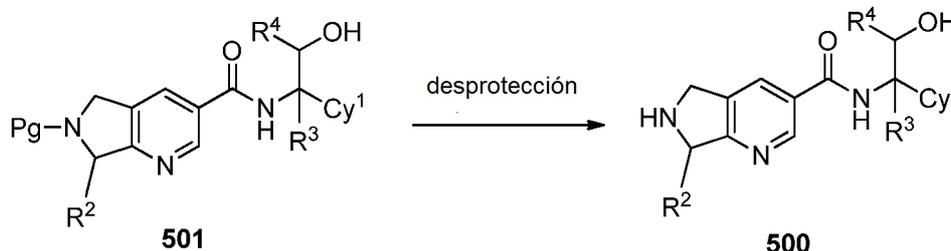
Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (500) con un haluro de alquilo o de bencilo, de acuerdo con el Esquema de reacción 1, una reacción que se realiza en un disolvente aprótico polar, tal como, por ejemplo, acetonitrilo, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina o carbonato potásico. Como alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (500) con un aldehído, de acuerdo con el Esquema de reacción 1, siguiendo el procedimiento de aminación reductora conocido en la técnica, en el disolvente típico, tal como, por ejemplo, dicloroetano, diclorometano, o metanol; en presencia de un reactivo reductor adecuado, tal como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico. En el Esquema de reacción 1, todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y G¹ es un grupo saliente, tales como, por ejemplo, bromuro, cloruro, mesilato (metanosulfonato), tosilato (p-toluenosulfonato), trifluorometanosulfonato (triflato), o yoduro.

Esquema 1.



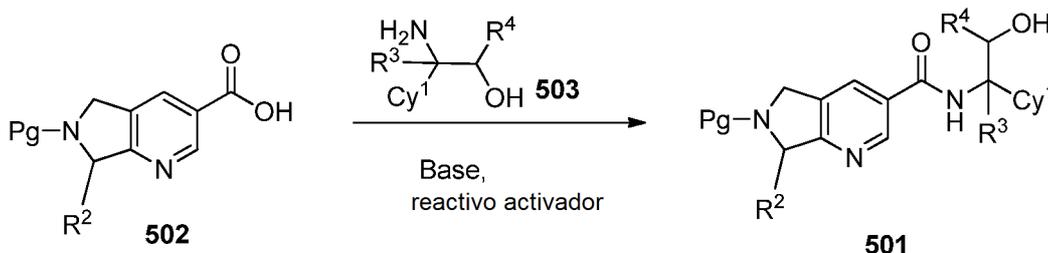
El compuesto intermedio de fórmula (500) se puede preparar desprotegiendo el compuesto intermedio de fórmula (501), en la que Pg es un grupo protector de nitrógeno adecuado (Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª Edición, John Wiley & Sons, 1991), por ejemplo, Pg = *tert*-butilcarbamato, retirado con ácido trifluoroacético de acuerdo con el Esquema 2. En el Esquema de reacción 2, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

Esquema 2.



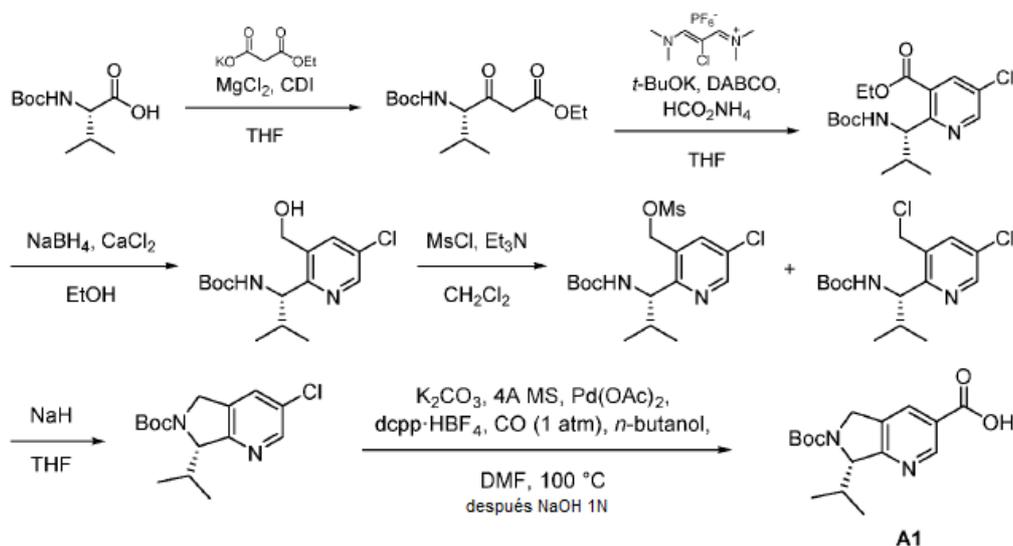
El compuesto intermedio de fórmula (501) se puede preparar a partir de un ácido carboxílico (502) y una amina (503), de acuerdo con Esquema 3. La reacción normalmente se lleva a cabo en presencia de un reactivo activador, por ejemplo, clorhidrato de *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDCI) o hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), en un disolvente orgánico, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o diclorometano, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina o trietilamina, a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 0 a 60 °C.

Esquema 3.



35

PREPARACIÓN DE LOS INTERMEDIOS

Preparación A1: (S)-3-cloro-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo

5

Etapa 1: (S)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metil-3-oxohexanoato de etilo

A una solución agitada de Boc-Val-OH (3,11 g, 14,3 mmol) en THF (40 ml) a ta se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (3,48 g, 21,5 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, después se añadieron cloruro de magnesio (1,36 g, 14,3 mmol) y etilmalonato de potasio (2,44 g, 14,3 mmol) sucesivamente. Después, la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 15 h. La mezcla se enfrió a ta y se inactivó con HCl 1 N (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), después la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 5 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar (S)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metil-3-oxohexanoato de etilo (3,53 g, rendimiento de 86 %) en forma de un aceite de color amarillo. **LC-MS** $t_R = 0,91$ min en cromatografía de 1 min, MS (ESI+) m/z 288,3 [M+H]⁺. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 5,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,33 (dd, $J = 4,4$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 4,20 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,27-2,17 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,27 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,82 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

20

Etapa 2: (S)-2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloronicotinato

A una mezcla de (S)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metil-3-oxohexanoato de etilo (9,68 g, 33,7 mmol) anterior en THF (100 ml) a 0 °C se añadió *tert*-butóxido de potasio (3,78 g, 35,4 mmol). La mezcla se calentó hasta la TA y se agitó durante 45 min, momento en el que se añadieron, sucesivamente, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (3,78 g, 33,7 mmol) y hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-bis(dimetilamino)trimetinio (15,5 g, 50,5 mmol). La mezcla se calentó a 45 °C y se agitó durante 3 h, momento en el que se añadió acetato amónico (5,19 g, 67,4 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a Agitar durante 15 h. Después, se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se secó en seco sobre gel de sílice y se purificó (eluyendo con 5 % de EtOAc en hexanos, gradiente hasta el 15 %) para producir 6,09 g de (S)-2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloronicotinato de etilo (51 %). **LC-MS** $t_R = 1,14$ min en cromatografía de 1 min, MS (ESI+) m/z 357,3 [M+H]⁺. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,61 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 5,71 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,62 (dd, $J = 5,2$ Hz, 9,6 Hz, 1H), 4,42 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,83 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

35

Etapa 3: (S)-1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-2-metilpropil)carbamato de *tert*-butilo

A una solución agitada de (S)-2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloronicotinato de etilo (6,09 g, 17,1 mmol) a 0 °C en EtOH (70 ml) se añadió borohidruro sódico (1,30 g, 34,1 mmol). Se añadió cloruro de calcio (1,89 g, 17,1 mmol) en porciones manteniendo la temperatura entre 0 °C y 5 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 90 min, después se inactivó lentamente a 0 °C con una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), a continuación, la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El (S)-1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-2-metilpropil)carbamato de *tert*-butilo se llevó hacia delante sin ninguna purificación. **LC-MS**

40

tR = 0,94 min en cromatografía de 1 min, MS (ESI+) m/z 315,3 [M+H]⁺. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,99 (dd, J = 2,0 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 10,0 Hz, 12,4 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,69 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

5

Etapa 4: Metanosulfonato de (S)-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloropiridin-3-il)metilo

A una solución de (S)-(1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-2-metilpropil)carbamato de *tert*-butilo (5,33 g, 16,9 mmol) en CH₂Cl₂ (70 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (3,54 ml, 25,4 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1,44 ml, 18,6 mmol). La mezcla se calentó a ta y se agitó durante 3 h, momento en el que se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto (a una mezcla 3:1 de metanosulfonato de (S)-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloropiridin-3-il)metilo y (S)-(1-(5-cloro-3-(clorometil)piridin-2-il)-2-metilpropil)carbamato) de *tert*-butilo se llevó hacia delante sin ninguna purificación. **LC-MS** tR = 1,01 min en cromatografía de 1 min, MS (ESI+) m/z 393,3 [M+H]⁺. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,77 (d, J = 6,8 Hz, 3H). Datos de caracterización de una muestra purificada de (S)-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloropiridin-3-il)metil metanosulfonato.

10

15

20

Etapa 5: (S)-3-cloro-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de metanosulfonato de (S)-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloropiridin-3-il)metilo y (S)-(1-(5-cloro-3-(clorometil)piridin-2-il)-2-metilpropil)carbamato de *tert*-butilo (mezcla 3:1, 6,39 g, 16,9 mmol) en THF (75 ml) a 0 °C se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 811 mg, 20,3 mmol). La mezcla se calentó hasta la TA y se agitó durante 15 horas, momento en el que se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 5 % de EtOAc en hexanos, gradiente hasta 10 % para dar (S)-3-cloro-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo (4,31 g, rendimiento del 85 % en 3 etapas) en forma de un aceite de color amarillo. **LC-MS** tR = 1,12 min en cromatografía de 1 min, MS (ESI+) m/z 297,3 [M+H]⁺. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz, mezcla de rotámeros): δ 8,43 (s, 1H), 7,56 (s, 0,6H), 7,50 (s, 0,4H), 4,96 (s, 0,4H), 4,87 (s, 0,6H), 4,86 (d, J = 16,0 Hz, 0,6H), 4,74 (d, J = 15,6 Hz, 0,4H), 4,52 (d, J = 12,0 Hz, 0,4H), 4,49 (d, J = 15,2 Hz, 0,6H), 2,60-2,51 (m, 0,4H), 2,40-2,36 (m, 0,6H), 1,49 (s, 9H), 1,08 (d, J = 7,2 Hz, 1,2H), 0,99 (d, J = 7,2 Hz, 1,8H), 0,78 (d, J = 6,8 Hz, 1,8H), 0,72 (d, J = 6,8 Hz, 1,2H).

25

30

35

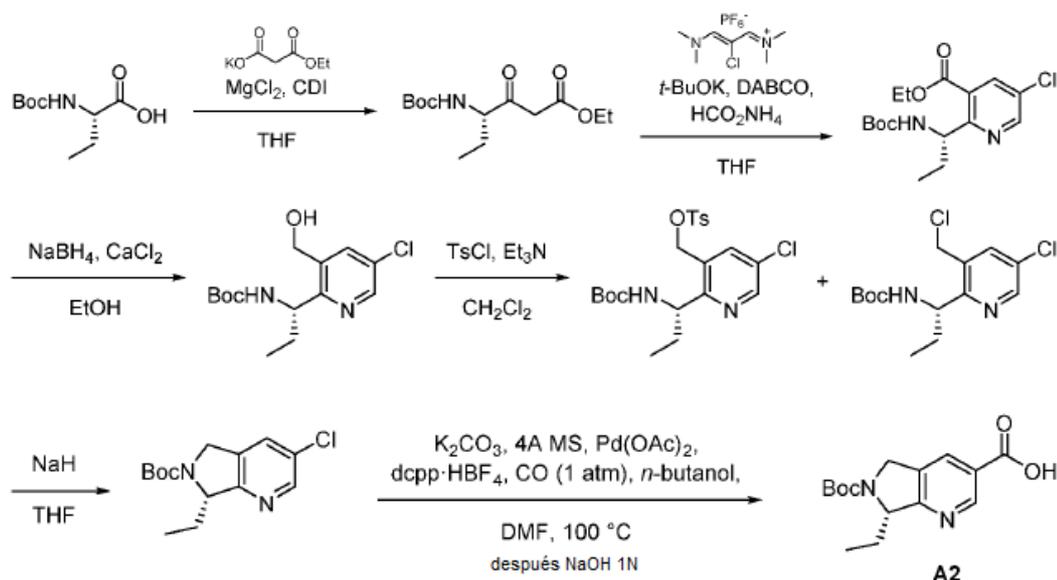
Etapa 6: (S)-3-cloro-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo

Se introdujo carbonato potásico (758 mg, 5,49 mmol) y tamices moleculares de 4Å (250 mg) en n matraz de fondo redondeo de 50 ml, que después se secó a la llama. Se añadieron acetato de paladio (II) (32,8 mg, 146 μmol) y 1,3-bis(diciclohexilfosfonio)propano bis (tetrafluoroborato) (179 mg, 292 μmol) al matraz, que después se selló con un septo. El (S)-3-cloro-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo (1,09 g, 3,66 mmol) se disolvió en DMF (12 ml) y se añadió al matraz, seguido de 1-butanol (3,34 ml, 36,6 mmol). El matraz se vació y se volvió a cargar con CO tres veces. Con el tiempo final bajo un globo de 1 atm de CO. El matraz se calentó a 100 °C y se agitó durante 6 horas. Después, la mezcla se enfrió a ta y se inactivó con NaOH 1 N (25 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, momento en el que se añadió acetato de isopropilo (50 ml). Las fases se separaron, después la fase orgánica se extrajo con NaOH 1 N (2 x 50 ml), a continuación se acidificó la capa acuosa combinada hasta pH = 2 con HCl concentrado. La capa acuosa se extrajo después con EtOAc (3 x 25 ml), a continuación, la capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto ácido (S)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico se llevó hacia delante sin ninguna purificación.

40

45

50

Preparación A2: Ácido (S)-6-((*tert*-butoxicarbonil)-7-etil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico5 Etapa 1: (S)-metil 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-oxohexanoato

A una mezcla de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butanoico (200 g, 0,985 mol) en THF (1 l) se añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (176 g, 1,084 mol) a ta. La mezcla se agitó a ta durante 1 h. A continuación se añadieron cloruro de magnesio (101 g, 1,084 mol) y 3-metoxi-3-oxopropanoato de potasio (169 g, 1,084 mol). Después de la adición, La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se enfrió y se filtró; la torta de filtro se lavó con THF (300 ml) y se filtró. El filtrado combinado se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc (1 l) se lavó con agua (800 ml), salmuera (800 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar (S)-metil 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-oxohexanoato (117 g, 45 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 2: 2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-5-cloronicotinato de (S)-metilo

A una solución de 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-oxohexanoato de (S)-metilo (117 g, 0,452 mol) en THF anhidro (1,0 l) se añadió *tert*-butoxido de potasio (51,3 g, 0,474 mol) en porciones a 0 °C. Después de agitar durante 1 h a 0 °C, se añadieron 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (53,1 g, 0,474 mol) y hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-bis(dimetilamino)trimetinio (145 g, 0,474 mol) en porciones la mezcla a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 3 h y la solución viró a color rojo. Se añadió acetato amónico (104 g, 1,355 mol) a la solución y la mezcla resultante se agitó a TA durante la noche. TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró que no quedaba material de partida. La mezcla se enfrió y se filtró; el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc (1,5 l) y se lavó con agua (1 l) y salmuera (1 l), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo = 25:1 - 17:1 para dar 2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-5-cloronicotinato de (S)-metilo (53 g, 36 %) en forma de un aceite de color amarillo. **LC-MS** $t_R = 0,961$ min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (Merck RP-18e 25-2 mm), **MS** (ESI) m/z 272,9 [M-55]⁺. **RMN** ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,61 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,71-5,54 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,86-1,83 (m, 1H), 1,60-1,58 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Etapa 3: ((1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)propil)carbamato de S)-*tert*-butilo

A una solución de 2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-5-cloronicotinato de (S)-metilo (60 g, 0,183 mol) en etanol anhidro (800 ml) se añadió borohidruro sódico en porciones (14,0 g, 0,366 mol) a 0 °C lentamente y se agitó durante aproximadamente 20 min. A la mezcla resultante se añadió cloruro de calcio (20,1 g, 0,183 mol) a 0 °C lentamente en cuatro porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró que no quedaba material de partida. La mezcla se inactivó con una solución de NH₄Cl acuoso saturado (50 ml) a 0 °C lentamente y después se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró para retirar parte del etanol, después se extrajo con acetato de etilo (3 x 1,0 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 1,0 l) y una solución de NaHCO₃ acuoso saturado (500 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)propil)carbamato de (S)-*tert*-butilo

(50 g, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. **LC-MS** $t_R = 0,703$ min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 244,9 [M-55]⁺.

5 Etapa 4: (1-(5-cloro-3-(clorometil)piridin-2-il)propil)carbamato de (S)-terc-butilo y 4-metilbencenosulfonato de (S)-(2-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-5-cloropiridin-3-il)metilo

10 A una solución de (1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)propil)carbamato de (S)-terc-butilo (50 g, 0,167 mol) en CH₂Cl₂ (500 ml) se añadió trietilamina (50,5 g, 0,499 mol) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (63 g, 0,333 mol) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 1,5 h. TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró que no quedaba material de partida. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (500 ml), se lavó con agua (2 x 1,0 l) y salmuera (1 l), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo = 0 a 10:1) para dar (1-(5-cloro-3-(clorometil)piridin-2-il)propil)carbamato de (S)-terc-butilo (11 g, 21 %) como un sólido rojo y 4-metilbencenosulfonato de (S)-(2-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-5-cloropiridin-3-il)metilo (23 g, 30 %) en forma de un sólido de color amarillo. **LC-MS** $t_R = 0,840$ min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 262,9 [M-55]⁺.

Etapa 5: 3-cloro-7-etil-5H-pirrolol[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de (S)-terc-butilo

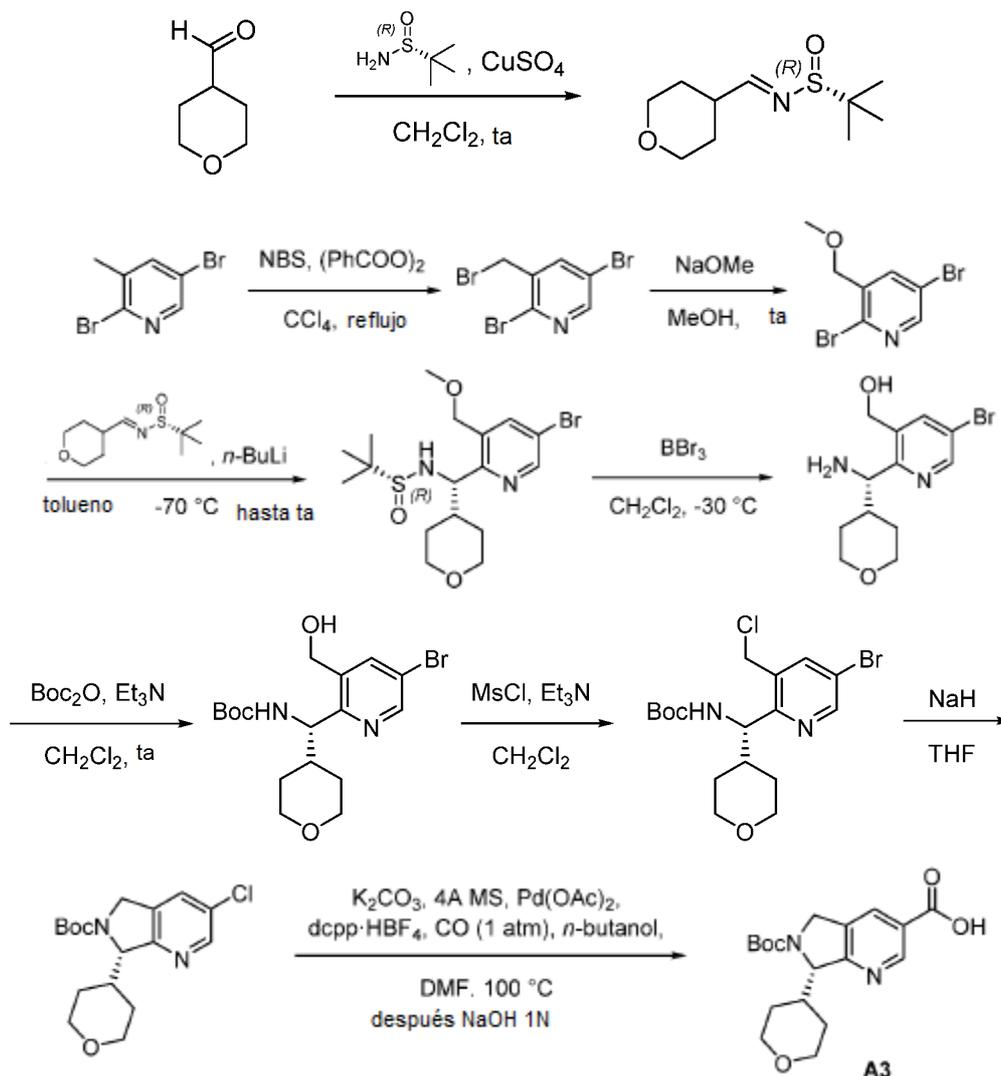
20 El mismo procedimiento que para (S)-3-cloro-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrolol[3,4-b]piridin-6-carboxilato de *terc-butilo* con (1-(5-cloro-3-(clorometil)piridin-2-il) propil)carbamato de (S)-terc-butilo (11 g, 34,6 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (S)-(2-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-5-cloropiridin-3-il)metilo como los materiales de partida. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,45 (s, 1H), 7,56 (s, 0,6H), 7,50 (s, 0,4H), 5,30 (s, 0,4H), 4,94 (s, 0,6H), 4,77 (d, $J = 15,6$ Hz, 0,6H), 4,70 (d, $J = 15,6$ Hz, 0,4H), 4,55 (s, 0,6H), 4,51 (s, 0,4H), 2,26-2,14 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 0,67 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Etapa 6: Ácido (S)-6-(terc-butoxicarbonil)-7-etil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-b]piridin-3-carboxílico

30 Se introdujo carbonato potásico (33,8 g, 24,5 mmol) y tamices moleculares de 4Å (11,30 g) en n matraz de fondo redondeo de 50 ml, que después se secó a la llama. Se añadieron acetato de paladio (II) (757 mg, 3,26 mmol) y 1,3-bis(diciclohexilfosfonio)propano bis (tetrafluoroborato) (3,98 g, 6,52 mmol) al matraz, que después se selló con un septo. El 3-cloro-7-etil-5H-pirrolol[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (23 g, 81,5 mmol) se disolvió en DMF (250 ml) y se añadió al matraz, seguido de 1-butanol (60,4 g, 815 mmol). El matraz se vació y se volvió a cargar con CO cuatro veces. Luego se burbujeó gas CO (de una bolsa de gas, un volumen de 30 l) en el matraz, con calentamiento a 100 °C durante una noche. La LCMS mostró que no quedaba material de partida alguno. Después, la reacción se enfrió a ta y se añadieron 6 g de NaOH en 100 ml de agua. Después de agitar durante 1 h, La LCMS mostró conversión del 100 % en el producto ácido. La mezcla se acidificó a pH = 3-4 con una solución 1 N de HCl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 1 l) y salmuera (1 L), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1-1:1) para dar el producto deseado (20 g, 84 %, ee = 28,24 %), que se purificó después por separación SFC para dar ácido (S)-6-(terc-butoxicarbonil)-7-etil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-b]piridin-3-carboxílico (9 g, ee = 95,49 %) en forma de un sólido de color amarillo. **LC-MS** $t_R = 0,813$ min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI +) m/z 292,9 [M+H]⁺. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,23 (s, 1H), 7,28 (s, 0,6H), 8,23 (s, 0,4H), 5,21 (s, 0,4H), 5,11 (s, 0,6H), 4,89 (d, $J = 16,0$ Hz, 0,6H), 4,80 (d, $J = 15,6$ Hz, 0,4H), 4,65 (s, 0,6H), 4,61 (s, 0,4H), 2,25-2,14 (m, 1H), 2,08-2,04 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 0,68 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). **Isómero** SFC 1215-186-P1A_1 $t_R = 6,71$ en 15 min cromatografía (Columna: AD-H, Nombre del método: 5-40_2,5 ml.met, ee = 95,49 %).

Preparación A3: Ácido (S)-6-(*terc*-butoxicarbonil)-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-6,7-dihidro-5*H* -pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico

5



10

Etapa 1: (R,E)-2-metil-N-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metileno)propano-2-sulfinamida

El mismo procedimiento que para (R,E)-*N*-2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida con tetrahidro-2*H*-piran-4-carbaldehído y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida como los materiales de partida. **LC-MS** t_R = 1,072 min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI +) m/z 217,9 [M+H]⁺.

15

Etapa 2: 2,5-dibromo-3-(bromometil)piridina

Una mezcla de 2,5-dibromo-3-metilpiridina (20,0 g, 80,0 mmol), *N*-bromosuccinimida (12,8 g, 72 mmol) y peróxido de benzoilo (1,03 g, 4 mmol) en CCl₄ (300 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a ta, se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (HCl) para dar 2,5-dibromo-3-(bromometil)piridina (11,0 g, 42 %) en forma de un sólido de color blanco. **RMN** ¹H: (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,38-8,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,91-7,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H).

25

Etapa 3: 2,5-dibromo-3-(metoximetil)piridina

Una mezcla de 2,5-dibromo-3-(bromometil)piridina (11,0 g, 33,3 mmol) y metóxido sódico (5,4 g, 100 mmol) en metanol (150 ml) se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para dar 2,5-

30

dibromo-3-(metoximetil)piridina (8,7 g, 9 3 %) como un líquido. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,35 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,53 (s, 3H).

Etapa 4: (R)-N-((S)-(5-bromo-3-(metoximetil)piridin-2-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida y (R)-N-((R)-(5-bromo-3-(metoximetil)piridin-2-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

El mismo procedimiento que para (R)-N-((R)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-(etil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida con 2,5-dibromo-3-(metoximetil)piridina y (R)-*tert*-butilsulfonamida como los materiales de partida. **LC-MS** t_R = 0,824 min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 420,9 [M+1]⁺. **Isómero SFC** t_R = 11,19 y 11,71 en 25 min cromatografía (Columna: AS-RH_10-80_B_08ML_25MIN), ee = 97,16 %.

Etapa 5: (S)-(2-(amino(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5-bromopiridin-3-il)metanol

A una solución de (R)-N-((S)-(5-bromo-3-(metoximetil)piridin-2-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,5 g, 3,6 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se añadió tribromuro de boro (4,5 g, 18,0 mmol) a -30 °C. La mezcla se agitó a -30 °C durante 2 h. Después se añadió cuidadosamente MeOH (5 ml) a la mezcla a -30 °C y la reacción se dejó calentar hasta a TA. Tras alcanzar la temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-(2-(amino(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5-bromopiridin-3-il)metanol crudo (1,0 g, en bruto) en forma de un aceite, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. **LC-MS** t_R = 0,176 min en 0-30 CD_POS.M (Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 303,0 [M+1]⁺.

Etapa 6: ((5-bromo-3-(hidroximetil)piridin-2-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamato de (S)-*tert*-butilo

Una mezcla de (S)-(2-(amino(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5-bromopiridin-3-il)metanol (1,0 g, 3,3 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,1 g, 5,0 mmol) y trietilamina (1,0 g, 10 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2x10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1 - 3:1) para dar ((5-bromo-3-(hidroximetil)piridin-2-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamato de (S)-*tert*-butilo (500 mg, 38 %) en forma de un aceite. **LC-MS** t_R = 2,870 min en 0-30CD_POS.M cromatografía (Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 401,1 [M+1]⁺.

Etapa 7: ((5-bromo-3-(clorometil)piridin-2-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamato de (S)-*tert*-butilo

El mismo procedimiento que para metanosulfonato de (S)-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloropiridin-3-il)metilo con ((5-bromo-3-(hidroximetil)piridin-2-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamato de (S)-*tert*-butilo como el material de partida. **LC-MS** t_R = 0,943 min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 365,0 [M+1]⁺.

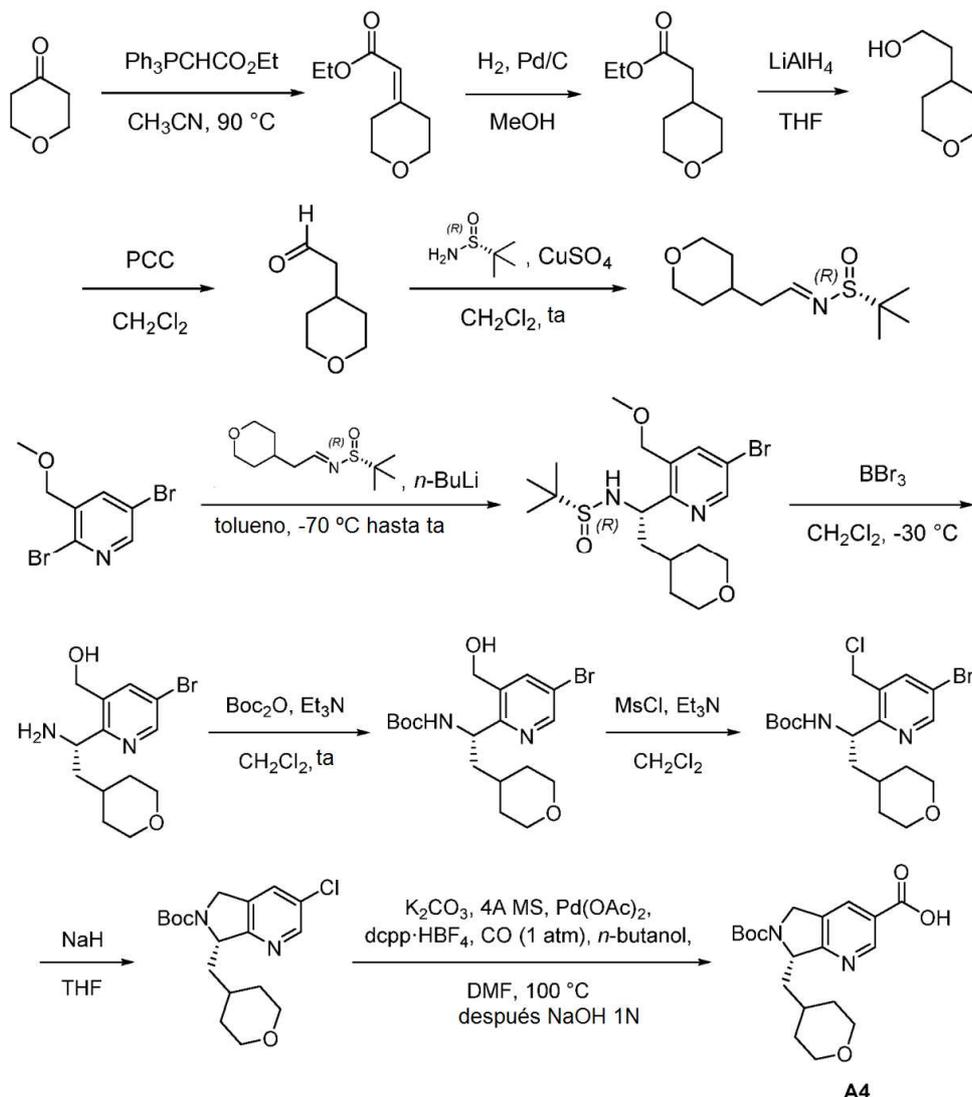
Etapa 8: 3-bromo-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

El mismo procedimiento que para (S)-3-cloro-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo con ((5-bromo-3-(clorometil)piridin-2-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamato de (S)-*tert*-butilo (350 mg, 0,83 mmol) como el material de partida. **LC-MS** t_R = 1,723 min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 385,1 [M+1]⁺. **Isómero SFC** t_R = 2,930 y 4,433 en 12 min cromatografía (Columna: AD_3_B2_5_40_25ML), ee = 97,80 %.

Etapa 9: Ácido (S)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-carboxílico

El mismo procedimiento que para ácido (S)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-carboxílico con 3-bromo-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de (S)-*tert*-butilo como el material de partida. **LC-MS** t_R = 0,685 min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 349,1 [M+1]⁺. **Isómero SFC** t_R = 5,146 y 5,602 en 15 min cromatografía (Columna: AD-H_5_5_40_2,35ML), ee = 95,89 %.

Preparación A4: Ácido (S)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il (metil)- 6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico



5

Etapa 1: 2-(dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ilideno)acetato de etilo

A una mezcla de dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (22,5 g, 225 mmol) en acetonitrilo (500 ml) se añadió (carboximetileno)trifenilfosforano (86,1 g, 247 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 85-90 °C (baño de aceite) durante 48 h. La LCMS mostró un fuerte pico del producto y la mayor parte de (carboximetileno)trifenilfosforano consumido. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para dar 2-(dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ilideno)acetato de etilo (38 g, 99 %) en forma de un sólido de color amarillo. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 5,66 (s, 1H), 4,09-4,14 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,71-3,77 (m, 4H), 2,98-3,01 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,30-2,32 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 1,24-1,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

15

Etapa 2: 2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetato de etilo

Una mezcla de 2-(dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ilideno)acetato de etilo (21 g, 123 mmol) y Pd/C seco (2,5 g) en metanol (300 ml) se agitó a 16-19 °C durante 18 h en H₂ (30 psi). TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) mostró que no quedaba material de partida. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetato de etilo (20 g, 94 %) en forma de un aceite, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): 4,11-4,15 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,95 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 3,37-3,43 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,23-2,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,99-2,03 (m, 1H), 1,62-1,65 (m, 2H), 1,32-1,36 (m, 2H), 1,24-1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

25

Etapa 3: 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol

A una mezcla de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetato de etilo (20 g, 116 mmol) en THF anhidro (300 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (8,8 g, 232 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a 11-13 °C durante 18 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) mostró que no quedaba material de partida. La mezcla se inactivó con agua (9 ml), 10 % de una solución de NaOH acuoso (9 ml) y agua (18 ml) sucesivamente a 0 °C, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol bruto (11,7 g, 77 %) en forma de un aceite, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,86-3,90 (m, 2H), 3,58-3,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,32-3,35 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,69-2,70 (m, 1H), 1,61-1,63 (m, 3H), 1,54-1,60 (m, 2H), 1,43-1,45 (m, 2H).

Etapa 4: 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetaldehído

Una mezcla de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol (11,70 g, 89,9 mmol) y clorocromato de piridinio (38,8 g, 179,8 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml) se agitó a 16-19 °C durante 17 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró con Kieselguhr y el filtrado (150 ml) se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 5: (R,E)-2-metil-N-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilideno)propano-2-sulfinamida

El mismo procedimiento que para (R,E)-N-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida con 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetaldehído y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (21,8 g, 179,8 mmol) como los materiales de partida. **LC-MS** t_R = 1,082 min en 10-80AB_2,0 min cromatografía (Xtimate 3um, C18, 2,1*30 mm), **MS** (ESI +) m/z 232,0 [M+H]⁺. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,06-8,09 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,38-3,44 (m, 4H), 2,47-2,50 (m, 2H), 2,29-2,31 (m, 1H), 1,62-1,68 (m, 4H).

Etapa 6: (R)-N-((S)-1-(5-bromo-3-(metoximetil)piridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida y (R)-N-((R)-1-(5-bromo-3-(metoximetil)piridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

El mismo procedimiento que para (R)-N-((R)-2-((terc-butildi metilsilil)oxi)-1-(4-(etilio)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida con 2,5-dibromo-3-(metoximetil)piridina y (R,E)-2-metil-N-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilideno)propano-2-sulfinamida como los materiales de partida. **LC-MS** t_R = 0,849 min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (Merck RP-18e 25-2 mm), **MS** (ESI +) m/z 433,0 [M+H]⁺. **Isómero SFC** t_R = 12,39 en 25 min cromatografía (Columna: AD-RH_10-80_B_08ML_25 min), ee = 97,16 %. **Otro isómero: LC-MS** t_R = 1,081 min en 10-80AB_2,0 min cromatografía (Xtimate, 2.1*30 mm, 3um), **MS** (ESI +) m/z 433,0 [M+H]⁺. **Isómero SFC** t_R = 13,04 y 15,09 en 25 min cromatografía (Columna: AD-RH_10-80_B_08ML_25 min), ee = 96,46 %.

Etapa 7: (S)-(2-(1-amino-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5-bromopiridin-3-il) metanol

El mismo procedimiento que para (S)-(2-(amino(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-bromopiridin-3-il)metanol con (R)-N-((S)-1-(5-bromo-3-(metoximetil)piridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida como el material de partida. **LC-MS** t_R = 0,307 min en 0-30AB_2,0 min cromatografía (Xtimate, 2.1*30 mm, 3um), **MS** (ESI +) m/z 315,0 [M+H]⁺.

Etapa 8: 1-(5-bromo-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo

El mismo procedimiento que para ((5-bromo-3-(hidroximetil)piridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)carbamato de (S)-terc-butilo con (S)-(2-(1-amino-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5-bromopiridin-3-il)metanol como el material de partida. **LC-MS** t_R = 0,716 min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (MK RP-18e 25-2 mm), **MS** (ESI +) m/z 414,9 [M+H]⁺.

Etapa 9: 1-(5-bromo-3-(clorometil)piridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo

El mismo procedimiento que para metanosulfonato de (S)-(2-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloropiridin-3-il)metilo con 1-(5-bromo-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo como el material de partida. **LC-MS** t_R = 0,962 min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (Merck RP-18e 25-2 mm), **MS** (ESI) m/z 434,9 [M+1]⁺.

Etapa 10: 3-bromo-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirroló [3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de (S)-terc-butilo

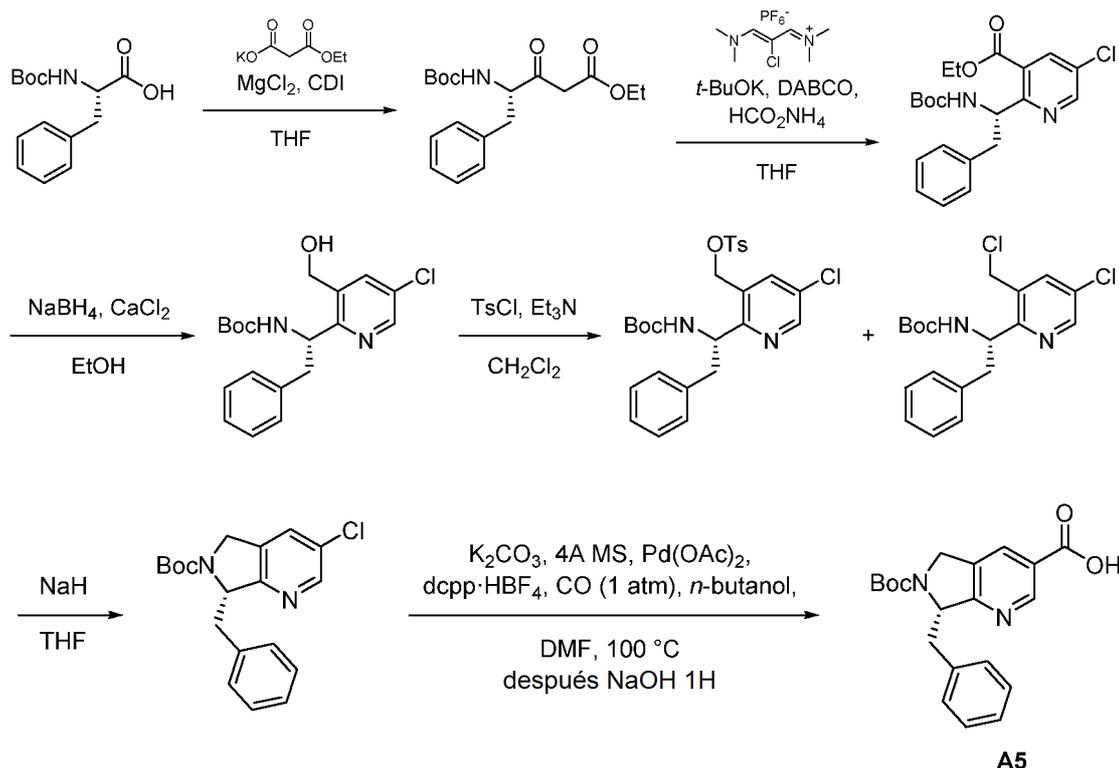
El mismo procedimiento que para (S)-3-cloro-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirroló[3,4-b]piridin-6-carboxilato de terc-butilo con 1-(5-bromo-3-(clorometil)piridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo como el material de partida. **LC-MS** t_R = 0,792 min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (MK RP-18e 25-2 mm), **MS** (ESI +) m/z 396,9 [M+H]⁺.

Etapa 11: Ácido (S)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico

5 El mismo procedimiento que para ácido (S)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico con 3-bromo-7-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7*H*)-carboxilato de (S)-*tert*-butilo como el material de partida. **LC-MS** $t_R = 0,990$ min en 10-80AB_2,0 min cromatografía (Xtimate 3um, C18, 2,1*30 mm), MS (ESI) m/z 363,1 [M+1]⁺.

Preparación A5: Ácido (S)-7-bencil-6-(*tert*-butoxicarbonil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridina -3-carboxílico

10



15 Etapa 1: 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-oxo-5-fenilpentanoato de (S)-metilo

El mismo procedimiento que para (S)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metil-3-oxohexanoato de etilo con ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanoico como el material de partida.

20 Etapa 2: 2-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-feniletíl)-5-cloronicotinato de (S)-metilo

El mismo procedimiento que para (S)-2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloronicotinato con 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-oxo-5-fenilpentanoato de (S)-metil como el material de partida. **LC-MS** $t_R = 1,007$ min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (MK RP18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 335,1 [M-55]⁺.

25

Etapa 3: 1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-2-feniletílcarbamatato de (S)-*tert*-butilo

30 El mismo procedimiento que para (S)-1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-2-metilpropil)carbamatato de *tert*-butilo con 2-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-feniletíl)-5-cloronicotinato de (S)-metilo como el material de partida. **LC-MS** $t_R = 0,812$ min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (MK RP18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 362,9, 306,8 [M+H]⁺, [M-55]⁺.

Etapa 4: 4-metilbencenosulfonato de (S)-(2-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-feniletíl)-5-cloropiridin-3-il) metilo

35 El mismo procedimiento que para 4-metilbencenosulfonato de (S)-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-5-cloropiridin-3-il)metilo con 1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-2-feniletílcarbamatato de (S)-*tert*-butilo como el material de partida. **LC-MS** $t_R = 1,069$ min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (MK RP18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 539,1 [M+23]⁺.

Etapa 5: 7-bencil-3-cloro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7*H*)-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

40

El mismo procedimiento que para (S)-3-cloro-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrollo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo con 4-metilbencenosulfonato de (S)-2-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-feniletíl)-5-cloropiridin-3-il)metio como el material de partida. **LC-MS** $t_R = 0,995$ min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (MK RP18e 25-2 mm), MS (ESI +) m/z 345,1 [M+H]⁺.

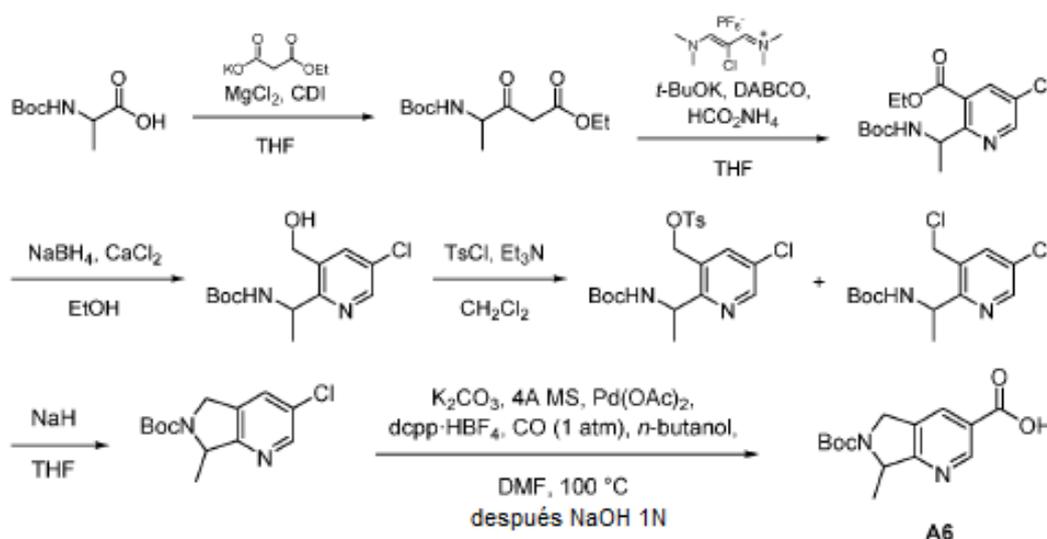
5

Etapa 6: Ácido (S)-7-bencil-6-(*tert*-butoxicarbonil)-6,7-dihidro-5H-pirrollo[3,4-b]piridina - 3-carboxílico

El mismo procedimiento que para ácido (S)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[3,4-b]piridin-3-carboxílico con 7-bencil-3-cloro-5H-pirrollo[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de (S)-*tert*-butilo como el material de partida. **LC-MS** $t_R = 0,869$ min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (MK RP18e 25-2 mm), MS (ESI +) m/z 355,2 [M+H]⁺.

10

Preparación A6: Ácido 6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[3,4-b]piridin-3-carboxílico



15

Etapa 1: 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-oxopentanoato de metilo

El mismo procedimiento que para (S)-4-(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metil-3-oxohexanoato de etilo con ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoico como el material de partida. **RMN** ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 5,05-5,26 (m, 1H), 4,28-4,39 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,50-3,62 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,30-1,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

20

Etapa 2: 2-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)-5-cloronicotinato de metilo

El mismo procedimiento que para (S)-2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloronicotinato con 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-oxopentanoato de metilo como el material de partida. **RMN** ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,57-8,68 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,14-8,24 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,55-5,91 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,34-1,47 (m, 12H). **LCMS** $t_R = 1,063$ min en 10-80AB_2,0 min cromatografía (Xbridge Shield RP18 2,1*50 mm), MS (ESI +) m/z 315,1 [M+H]⁺.

25

Etapa 3: 1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo

El mismo procedimiento que para (S)-(1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-2-metilpropil)carbamato de *tert*-butilo con 2-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)-5-cloronicotinato de metilo como el material de partida. **LCMS** $t_R = 0,887$ min en 10-80AB_2,0 min cromatografía (Xbridge Shield RP18 2,1*50 mm), MS (ESI +) m/z 287,1 [M+H]⁺.

30

Etapa 4: 1-(5-cloro-3-(clorometil)piridin-2-il)etilcarbamato de *tert*-butilo

El mismo procedimiento que para 4-metilbencenosulfonato de (S)-(2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-5-cloropiridin-3-il)metilo con 1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)etilcarbamato de *tert*-butilo como el material de partida. **LCMS** $t_R = 1,086$ min en 10-80AB_2,0 min cromatografía (Xbridge Shield RP18 2,1*50 mm), EM (IEN) m/z 305,1 [M+H]⁺.

35

Etapa 5: 3-cloro-7-metil-5H-pirrollo[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de *tert*-butilo

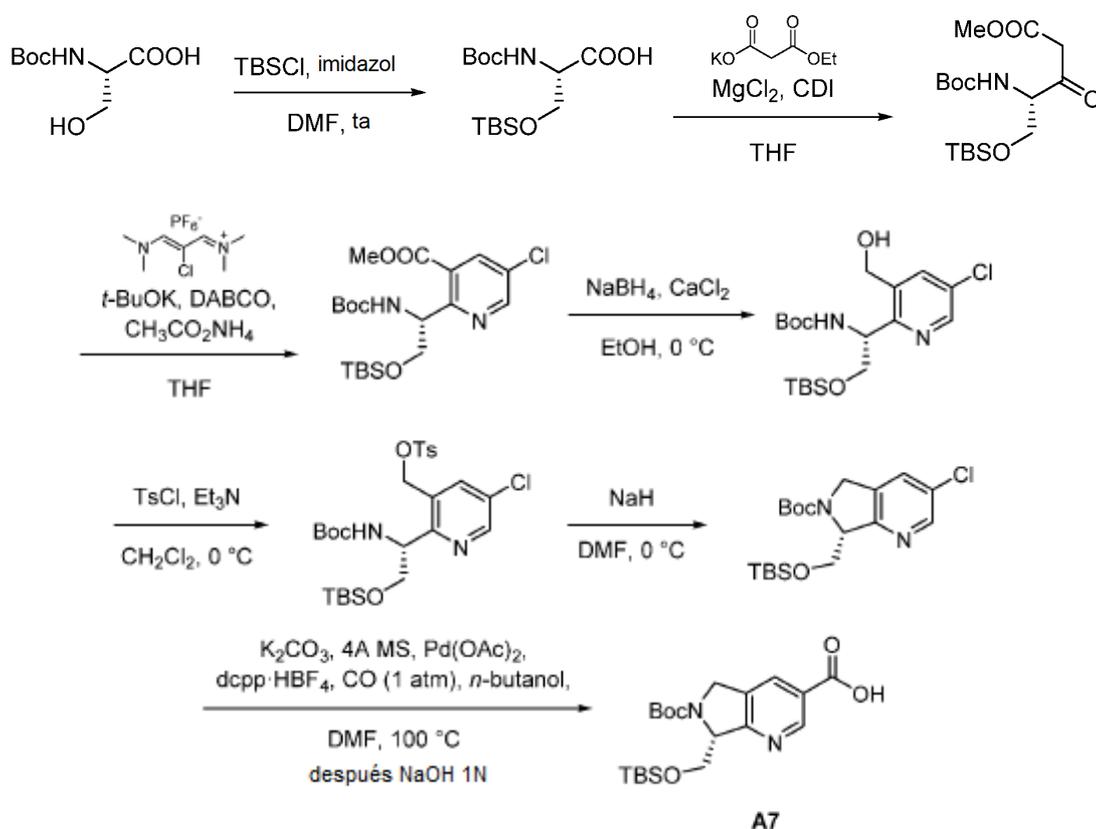
40

El mismo procedimiento que para (S)-3-cloro-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrollo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo con 1-(5-cloro-3-(clorometil)piridin-2-il)etilcarbamato de *tert*-butilo como el material de partida. LCMS t_R = 1,047 min en 10-80AB_2,0 min cromatografía (Xbridge Shield RP18 2,1*50 mm), MS (ESI +) m/z 269,1 [M+H]⁺.

5 Etapa 6: Ácido 6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[3,4-b]piridin-3-carboxílico

El mismo procedimiento que para ácido (S)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[3,4-b]piridin-3-carboxílico con 3-cloro-7-metil-5H-pirrollo[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de *tert*-butilo como el material de partida. LCMS t_R = 0,882 min en 10-80AB_2,0 min cromatografía (Xbridge Shield RP18 2,1*50 mm), MS (ESI +) m/z 279,1 [M+H]⁺.

10 Preparación A7: Ácido (R)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6,7-dihidro-5H-pirrollo[3,4-b]piridin-3-carboxílico



20 Etapa 1: Ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propanoico

A una solución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-propanoico (30 g, 0,146 mol) en DMF anhidro (300 ml) se añadió *tert*-butilclorodimetilsilano (21,90 g, 0,146 mol) e imidazol (19,80 g, 0,292 mol) a 0 °C, después la mezcla se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y agua (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml), se lavó con agua (2 x 1000 ml) y salmuera (2 x 1000 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propanoico (34 g, 72 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 5,20 - 5,30 (m, 1H), 4,25 - 4,35 (m, 1H), 4,01 - 4,15 (m, 1H), 3,75 - 3,85 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

30 Etapa 2: 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-oxopentanoato de (S)-metilo

Una mezcla de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propanoico (24,0 g, 75,2 mmol), 1,1'-carbonyldiimidazol (14,6 g, 90,2 mmol) en THF (250 ml) se agitó a ta durante 1 h. Después se añadieron 3-metoxi-3-oxopentanoato de potasio (11,70 g, 75,2 mmol) y cloruro de magnesio (7,14 g, 75,2 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3

x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaHCO₃ acuoso saturado (500 ml) y salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-oxopentanoato de (*S*)-metilo (28 g, 100 % en bruto) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

5 **LCMS** $t_R = 1,282$ min en 10-80AB_2,0 min cromatografía (Xtimate, 2.1*30 mm, 3 μ m), MS (ESI) m/z 276,1 [M-100]⁺.

Etapa 3: 5-cloro-2-(2,2,3,3,10,10-hexametil-8-oxo-4,9-dioxa-7-aza-3-silaundecan-6-il)nicotinato de (*R*)-metilo

10 A una solución de 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-oxopentanoato de (*S*)-metilo (32 g, 85,3 mmol) en THF (320 ml) se añadió *terc*-butóxido de potasio (10,50 g, 93,8 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 45 min, se añadieron DABCO (10,5 g, 93,8 mmol) y hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-bis(dimetilamino)trimetinio (27 g, 89,5 mmol) a la mezcla a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 3 h. Se añadió acetato amónico (7,20 g, 93,8 mmol) a la solución anterior y la mezcla resultante se agitó a ta durante 18 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó en acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1, gradiente a 8:1) para dar 5-cloro-2-(2,2,3,3,10,10-hexametil-8-oxo-4,9-dioxa-7-aza-3-silaundecan-6-il)nicotinato de (*R*)-metilo (11 g, 29 %) en forma de un sólido de color blanco. **LCMS** $t_R = 0,990$ min en 10-80AB_2,0 min cromatografía (Xtimate, 2.1*30 mm, 3 μ m), MS (ESI +) m/z 445,0 [M+H]⁺.

Etapa 4: (2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

25 A una solución de 5-cloro-2-(2,2,3,3,10,10-hexametil-8-oxo-4,9-dioxa-7-aza-3-silaundecan-6-il)nicotinato de (*R*)-metilo (4,0 g, 9,0 mmol) en etanol (40 ml) se añadió borohidruro sódico (0,66 g, 18,0 mmol) y cloruro de calcio (1,0 g, 9,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se inactivó con una solución de NH₄Cl acuosa saturada (20 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (3,45 g, 92 %) en forma de un aceite incoloro, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

35 Etapa 5: (*R*)-(5-cloro-2-(2,2,3,3,10,10-hexametil-8-oxo-4,9-dioxa-7-aza-3-silaundecan-6-il)piridin-3-il) (metil 4-metilbencenosulfonato

40 A una solución de (2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (3,45 g, 8,20 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (3,15 g, 16,40 mmol) y trietilamina (2,48 g, 24,60 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se inactivó con una solución de NH₃Cl acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1, gradiente a 5:1) para dar 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-5-cloro-2-(2,2,3,3,10,10-hexametil-8-oxo-4,9-dioxa-7-aza-3-silaundecan-6-il)piridin-3-il)metilo (3,15 g, 66 %) en forma de un aceite incoloro. **LCMS** $t_R = 1,497$ min en 10-80AB_2,0 min cromatografía (Xtimate, 2,1*30 mm, 3 μ m), MS (ESI +) m/z 571,0 [M+H]⁺.

Etapa 6: 7-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-cloro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7)-carboxilato de (*R*)-*terc*-butil o

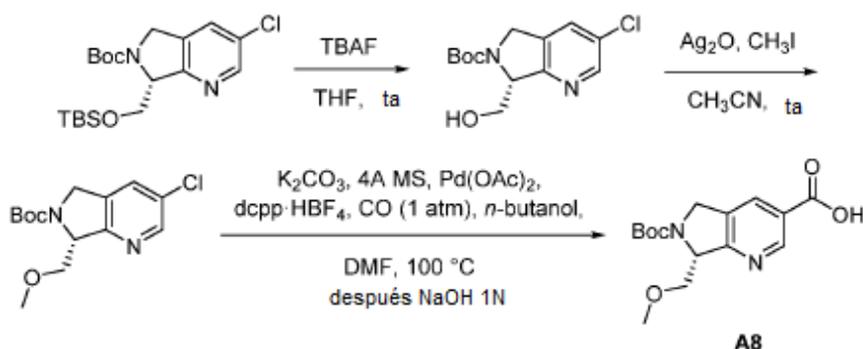
50 A una solución de (*R*)-(5-cloro-2-(2,2,3,3,10,10-hexametil-8-oxo-4,9-dioxa-7-aza-3-silaundecan-6-il)piridin-3-il)metil 4-metilbencenosulfonato (3,15 g, 5,5 mmol) en DMF (30 ml) se añadió hidruro sódico (0,66 g, 16,5 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se inactivó con una solución NH₄Cl acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1, gradiente hasta 5:1) para dar 7-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-cloro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*] piridin-6(7*H*)-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (1,20 g, 54 %) en forma de un aceite incoloro. **LCMS** $t_R = 1,323$ min en 10-80AB_2,0 min cromatografía (Xtimate ODS 2,1*30 mm, 3 μ m), MS (ESI) m/z 343,1 [M-55]⁺.

60 Etapa 7: Ácido (*R*)-6-(*terc*-butoxicarbonil)-7-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-6*1*]piridin-3-carboxílico

65 El mismo procedimiento que para ácido (*S*)-6-(*terc*-butoxicarbonil)-7-etil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico con 7-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-cloro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*] piridin-6(7*H*)-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo como el material de partida. **LCMS** $t_R = 3,835$ min en 10-80AB_7,0 min cromatografía (Xtimate ODS 2,1*30 mm,

3um), MS (ESI) m/z 353,1 [M-55]⁺. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,20 (s, 1H), 8,18 (d, J = 22,4 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,63-4,64 (m, 1H), 4,42-4,63 (m, 1H), 4,07-4,12 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 0,65 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,18 (s, 3H). **Método HPLC preparativa básica.** Fase móvil A: agua con 0,05 % de NH₃ H₂O. Fase móvil B: CH₃CN. Caudal: 80 ml/min. Detección: UV 220 nm/254 nm. Columna: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*5 um. Temperatura de la columna: 30 °C. Tiempo en min, % de A, % de B; 0,00, 55, 35; 30,00, 40, 60; 30,20, 0, 100; 35,00, 0, 100.

Preparación A8: Ácido (R)-6-(terc-butoxicarbonil)-7-(metoximetil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico



10

Etapa 1: 3-cloro-7-(hidroximetil)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)- carboxilato de (R)-terc-butilo

A una solución de 7-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-cloro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (1,0 g, 2,5 mmol) en THF (10 ml) se añadió, gota a gota, fluoruro de tetrabutilamonio (5 ml, 1,0 M en THF). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La LCMS mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml), después, la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1, gradiente hasta 1:1) para dar 3-cloro-7-(hidroximetil)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,55 g, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS t_R = 0,712 min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (RP-18e, 25-2 mm) MS (ESI) m/z 229 [M-55]⁺.

15

20

Etapa 2: 3-cloro-7-(metoximetil)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)- carboxilato de (R)-terc-butilo

A una solución de 3-cloro-7-(hidroximetil)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,55 g, 1,93 mmol) en CH₃CN (10 ml) se añadió gota a gota óxido de plata (I) (2,24 g, 9,68 mmol) y yodometano (0,60 ml, 9,68 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La LCMS mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1, gradiente hasta 1:1) para dar 3-cloro-7-(metoximetil)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,40 g, 69 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS t_R = 0,725 min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (RP-18e, 25-2 mm) MS (ESI) m/z 298,9 [M+H]⁺.

25

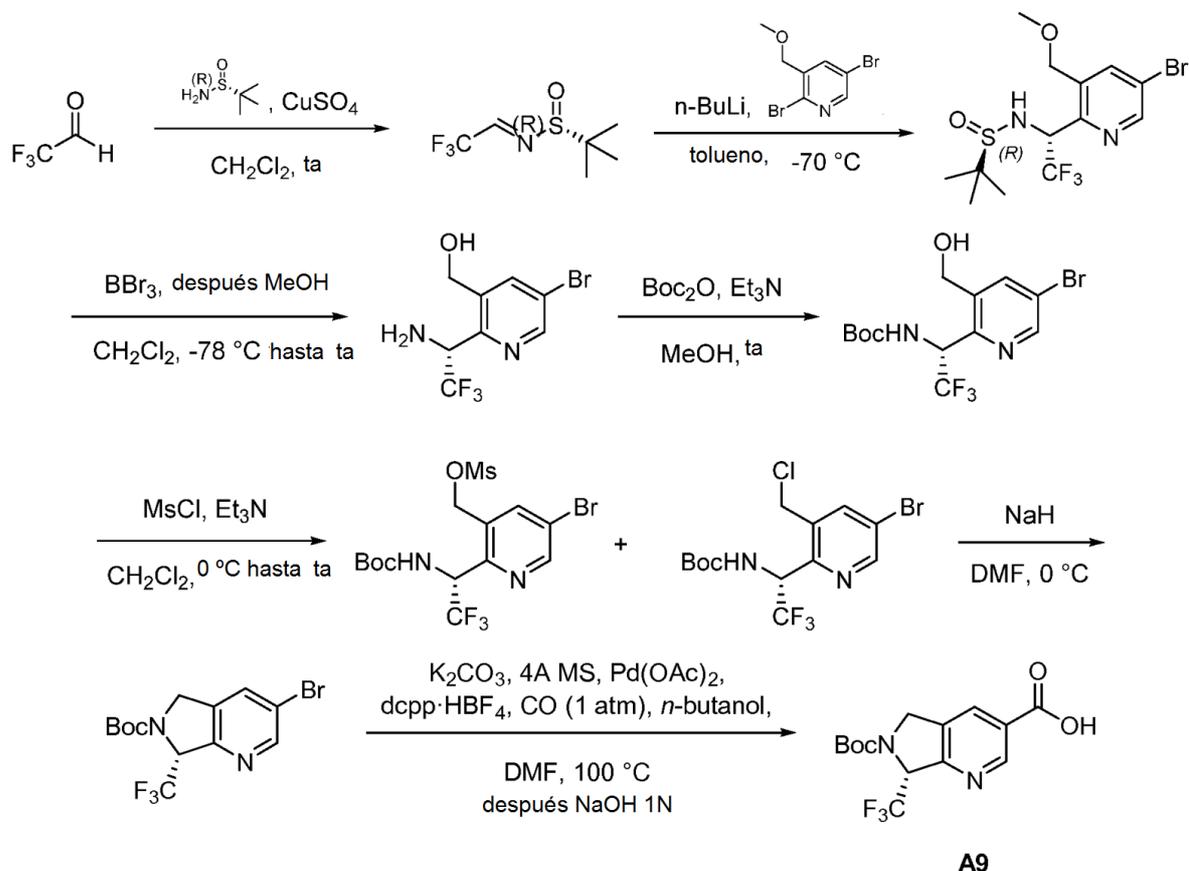
30

35

Etapa 3: Ácido (R)-6-(terc-butoxicarbonil)-7-(metoximetil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico

El mismo procedimiento que para ácido (S)-6-(terc-butoxicarbonil)-7-etil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico con 3-cloro-7-(metoximetil)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (400 mg, 1,34 mmol) como el material de partida. LCMS t_R = 0,937 min en 10-80AB_2,0 min cromatografía (Xtimate ODS 2,1*30 mm, 3um), MS (ESI +) m/z 309,2 [M+H]⁺. **Método de HPLC preparativa con HCl.** Fase móvil A: agua con 0,05 % de HCl. Fase móvil B: CH₃CN. Caudal: 30 ml/min. Detección: UV 220 nm / 254 nm. Columna: Synergi Max-RP 150*30 mm*4 u. Temperatura de la columna: 30 °C. Tiempo en min, % de A, % de B; 0,00, 70, 30; 11,00, 5, 95; 11,20, 0, 100; 13,00, 0, 100.

40

Preparación A9: Ácido (*R*)-6-(*terc*-butoxicarbonil)-7-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico5 Etapa 1: (*R,E*)-2-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetilideno)propano-2-sulfinamida

A una solución de 2,2,2-trifluoroacetaldehído (30,0 g, 0,25 mol) en CH₂Cl₂ (300 ml) se añadió (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (31,20 g, 0,25 mol) y MgSO₄ (30 g), después la mezcla se agitó a 40 °C durante 4 h. La mezcla se filtró, después se añadió MS de 4Å (120 g) al filtrado. La mezcla se agitó a 40 °C durante 18 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar (*R,E*)-2-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetilideno)propano-2-sulfinamida (40 g, 76 % en bruto) en forma de un sólido de color blanco. **LC-MS** *t_R* = 0,851 min en 10-80AB_7,0 min cromatografía (Xtimate ODS 2,1*30 mm, 3 um), MS (ESI +) *m/z* 202,0 [M+H]⁺.

15 Etapa 2: (*R*)-*N*-((*R*)-1-(5-bromo-3-(metoximetil)piridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

A 30 ml de tolueno se añadió *n*-BuLi (6,0 ml, 1,50 mmol) a -70 °C, seguido de una solución de 2,5-dibromo-3-(metoximetil)piridina (2,80 g, 1,0 mmol) en tolueno (10 ml). Después de agitarse durante 30 min, una solución de (*R,E*)-2-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetilideno)propano-2-sulfinamida (3,35 g, 1,0 mmol, 60 % de pureza) en tolueno (10 ml) se añadió a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a -70 °C durante 2 h. Se añadió una solución de NH₄Cl acuoso saturado (20 ml) a la mezcla, seguido de extracción con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1, gradiente hasta 3:1) para dar (*R*)-*N*-((*R*)-1-(5-bromo-3-(metoximetil)piridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,60 g, 39 %) en forma de un aceite. **LC-MS** *t_R* = 1,105 min en 10-80AB_2,0 min cromatografía (Xtimate, 2,1*30 mm, 3um), MS (ESI +) *m/z* 402,9 [M+H]⁺.

25 Etapa 3: (*R*)-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)-5-bromopiridin-3-il)metanol

A una solución de (*R*)-*N*-((*R*)-1-(5-bromo-3-(metoximetil)piridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,75 g, 1,86 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió tribromuro de boro (2,33 g, 9,32 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a *ta* durante 18 h. Se añadió metanol (10 ml) a la mezcla lentamente. La mezcla se concentró a presión reducida para dar (*R*)-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)-5-bromopiridin-3-il)metanol (0,529 g, 100 % en bruto) en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa directamente. **LC-MS** *t_R* = 1,306 min en 10-80 CD_POS (Xtimate ODS 2,1*30 mm, 3um), EM (IEN) *m/z* 284,9 [M+H]⁺.

35

Etapa 4: (1-(5-bromo-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)carbamato de (R)-terc-butilo

Una mezcla de (R)-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)-5-bromopiridin-3-il)metanol (529 mg, 1,86 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (0,814 g, 3,73 mmol) y trietilamina (0,939 g, 9,30 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1, gradiente hasta 5:1) para dar 1-(5-bromo-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)carbamato de (R)-terc-butilo (510 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. **LC-MS** $t_R = 1,036$ min en 10-80AB_2,0 min cromatografía (Xtimate ODS 2,1*30 mm, 3um), MS (ESI +) m/z 385,0 [M+H]⁺.

10 Etapa 5: (R)-(5-bromo-2-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)-2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-il)metil metanosulfonato y (1-(5-bromo-3-(clorometil)piridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)carbamato de (R)-terc-butilo

A una solución de (1-(5-bromo-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)carbamato de (R)-terc-butilo (510 mg, 1,32 mmol) y trietilamina (0,91 ml, 6,60 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (302 mg, 2,64 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 18 h. La LCMS mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O (10 ml), después se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1, gradiente a 5:1) para dar (R)-(5-bromo-2-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)-2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-il)metil metanosulfonato (150 mg, 25 %) como un sólido blanco. y (1-(5-bromo-3-(clorometil)piridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)carbamato de (R)-terc-butilo (350 mg, 66 %) como un sólido de color blanco. **LC-MS** $t_R = 1,265$ min en 10-80AB_2,0 min cromatografía (Xtimate, 2,1*30 mm, 3um), MS (ESI +) m/z 347,0 [M+H]⁺.

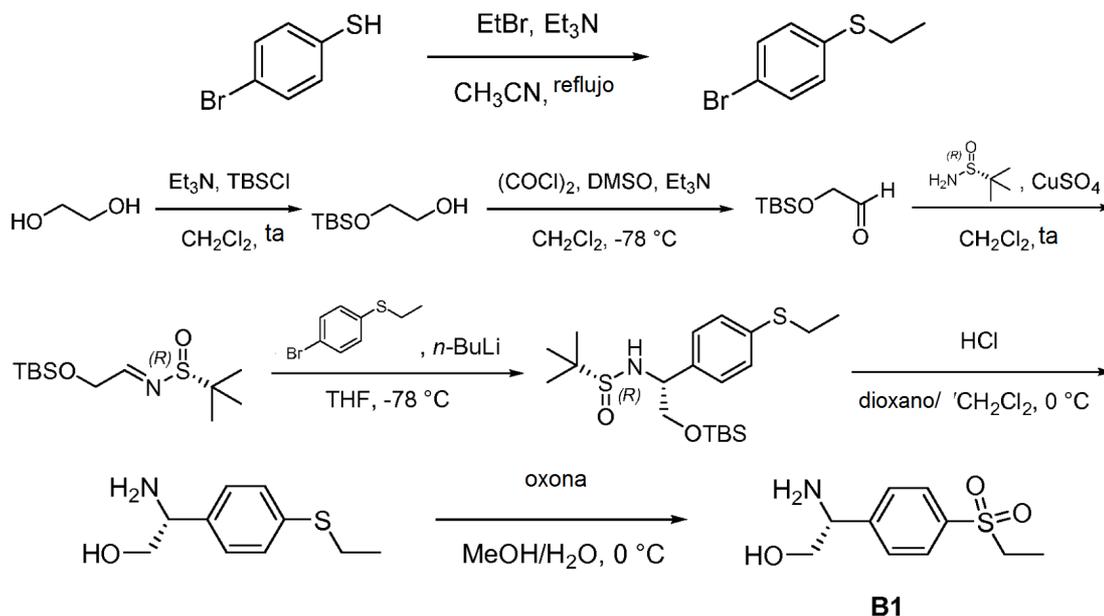
25 Etapa 6: 3-bromo-7-(trifluorometil)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)- carboxilato de (R)-terc-butilo

A una solución de (1-(5-bromo-3-(clorometil)piridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)carbamato de (R)-terc-butilo (350 mg, 0,87 mmol) en DMF (10 ml) se añadió hidruro sódico (104 mg, 2,61 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1, gradiente a 8:1) para dar 3-bromo-7-(trifluorometil)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)- carboxilato de (R)-terc-butilo (170 mg, 53 %) como un sólido de color blanco. **LC-MS** $t_R = 1,097$ min en 10-80AB_2,0 min cromatografía (Xtimate, 2,1*30 mm, 3um), MS (ESI +) m/z 367,0 [M+H]⁺. **SFC** $t_R = 1,491$ min (mayoritario), 1,778 min en 12,0 min cromatografía (Columna: AD-3_B3_5_40_25ML), ee = 67,2 %.

35 Etapa 7: Ácido (R)-6-(terc-butoxicarbonil)-7-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico

El mismo procedimiento que para ácido (S)-6-(terc-butoxicarbonil)-7-etil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico con (R)-terc-butil 3-bromo-7-(trifluorometil)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato como el material de partida. **LC-MS** $t_R = 2,466$ min en 10-80AB_7,0 min cromatografía (Xtimate ODS 2,1*30 mm, 3um), MS (ESI +) m/z 333,1 [M+H]⁺. **Método de HPLC preparativa con HCl.** Fase móvil A: agua con 0,05 % de HCl. Fase móvil B: CH₃CN. Caudal: 30 ml/min. Detección: UV 220 nm / 254 nm. Columna: Synergi Max-RP 150*30 mm*4 um. Temperatura de la columna: 30 °C. Tiempo en min, % de A, % de B; 0,00, 60, 40; 8,00, 30, 70; 8,20, 0, 100; 10,00, 0, 100.

45 Preparación B1: (R)-2-amino-2-(4-(etilsulfonil)fenil)etanol



Etapa 1: (4-bromofenil)(etil)sulfano

- 5 Una mezcla de 4-bromobenzenotiol (50 g, 0,26 mol), bromoetano (58 g, 0,53 mol) y trietilamina (78 g, 0,78 mol) en acetonitrilo (1 l) se agitó a la temperatura de reflujo durante 17 h. La mezcla se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo) para dar (4-bromofenil)(etil)sulfano (55 g, 96 %) en forma de un aceite. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,40-7,42 (dd, *J* = 6,4, 2,0 Hz, 2H), 7,18-7,20 (dd, *J* = 6,4, 2,0 Hz, 2H), 2,91-2,96 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,30-1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

10

Etapa 2: 2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etanol

- 15 A una solución de etano-1,2-diol (110 g, 1,77 mol) en CH₂Cl₂ anhidro (1,1 l) se añadió trietilamina (215,2 g, 296 ml, 2,13 mol) a ta. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, después el *terc*-butilclorodimetilsilano (267,1 g, 1,77 mol) disuelto en CH₂Cl₂ (300 ml) se añadió gota a gota durante 1 h. La mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (400 ml) y se separó. La fase acuosa se extrajo con MTBE (2 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se disolvió de nuevo en MTBE (400 ml). La capa de MTBE se lavó con agua (2 x 500 ml) y salmuera (500 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etanol (280 g, 90 %) como un aceite ligero, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,64-3,66 (m, 2H), 3,57-3,60 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

20

Etapa 3: 2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)acetaldehído

- 25 A una solución de CH₂Cl₂ (1,8 l) enfriada a -30 °C se añadió cloruro de oxalilo (79,2 g, 52,8 ml, 624 mmol) gota a gota. La mezcla se enfrió hasta -78 °C, después, se añadió DMSO (62,5 g, 88,5 ml, 1.25 mmol) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Una solución de 2-((*terc*-butildi metilsilil)oxi)etanol (100 g, 567 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (200 ml) se añadió lentamente a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió gota a gota Trietilamina (287 g, 395 ml, 2,84 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y después a TA durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (1 l), HCl 1 N (2 x 1 l), una solución de NaHCO₃ acuoso saturado (1 l) y salmuera (1 l). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)acetaldehído (98,5 g, 99,8 %) en forma de un aceite de color pardo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,70 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 0,93 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

35

Etapa 4: (*R,E*)-*N*-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

- 40 Una mezcla de 2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)acetaldehído (93,5 g, 0,54 mol), (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (78,8 g, 0,65 mol) y sulfato de cobre (II) (215 g, 1,35 mol) en CH₂Cl₂ anhidro (1,5 l) se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se inactivó con H₂O (800 ml) y se separó. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 l) y salmuera (1 l), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 8:1) para dar (*R,E*)-*N*-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (38,5 g,

40

26 %) en forma de un aceite de color amarillo. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,96-7,97 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,44-4,45 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 1,11 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapa 5: (R)-N-((R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-(etil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

5 A una solución de (4-bromofenil)etil)sulfano (28,9 g, 133,1 mmol) en THF anhidro (500 ml) se añadió gota a gota *n*-butilitio (73 ml, 181,5 mmol, 2,5 M en hexanos) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Una solución de (*R,E*)-*N*-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (33,5 g, 121 mmol) en THF anhidro (100 ml) se añadió a la mezcla a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h, después se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). La capa orgánica se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 15:1) tres veces para proporcionar (*R*)-*N*-((*R*)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-(etil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (22 g, 44 %) en forma de un aceite de color amarillo. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,21-7,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,18-7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,42-4,45 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,69-3,73 (dd, *J* = 10,4, 4,4 Hz, 1H), 3,51-3,56 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,87-2,92 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,25-1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,18 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,02 (s, 6H). **LCMS** t_R = 1,010 min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (MK RP18e 25-2 mm), **MS** (ESI) *m/z* 437,9 [M+Na]⁺. **Isómero SFC** t_R = 3,607 y 4,014 min en 12 min cromatografía (AD-H_5_5_40_2.3 5 ML), ee = 90,85 %.

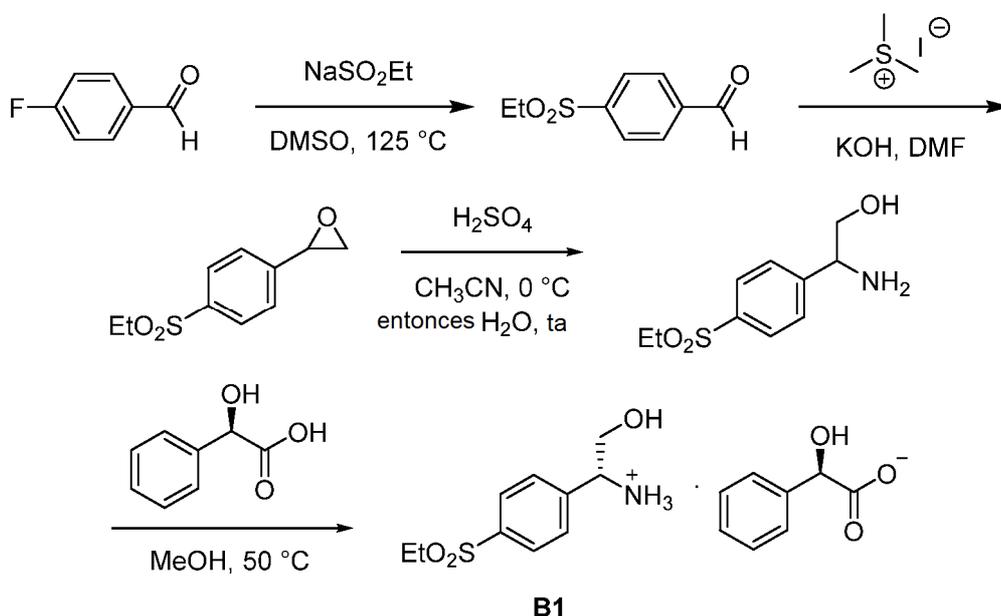
Etapa 6: (R)-2-amino-2-(4-(etil)fenil)etanol

25 A una solución de (*R*)-*N*-((*R*)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-(etil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (22 g, 52,9 mmol) en CH₂Cl₂ (250 ml) se añadió HCl (26,5 ml, 4 N en dioxano) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La LCMS mostró que no quedaba material de partida. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar la sal de HCl de (*R*)-2-amino-2-(4-(etil)fenil)etanol en bruto (12,3 g, 100 %) en forma de un sólido de color pardo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LCMS** t_R = 1,226 min en cromatografía 0-30AB_2 min (Xtimate 3um, C18, 2,1*30 mm), **MS** (ESI) *m/z* 180,9 [M-OH]⁺.

Etapa 7: (R)-2-amino-2-(4-(etilsulfonyl)fenil)etanol

35 A una mezcla de (*R*)-2-amino-2-(4-(etil)fenil)etanol (15,2 g, 65,0 mmol) en metanol (200 ml) se añadió gota a gota una solución de reactivo de oxona (80,0 g, 130,0 mmol) en agua (200 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 1,5 h; La LCMS mostró que no quedaba material de partida alguno. La mezcla se filtró y metanol se retiró a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml), después la capa acuosa se basificó a pH = 8-9 con carbonato sódico sólido en porciones a 0 °C, después esta solución se liofilizó (contenía el Na₂CO₃). El sólido se disolvió en CH₂Cl₂:MeOH (3:1, 600 ml) y se agitó durante 30 min, se filtró, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH = 1:0 a 4:1) para dar (*R*)-2-amino-2-(4-(etilsulfonyl)fenil)etanol (11,5 g, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. **LC-MS** t_R = 0,738 min en 0-30CD_POS cromatografía (Xtimate ODS 2,1*30 mm,3um), **EM** (IEN) *m/z* 230,1 [M+H]⁺. **Isómero SFC** t_R = 6,99 min en 30 min cromatografía (CD-PH_10-80_B_08 ML), ee = 97,42 %. **RMN ¹H** (D₂O, 400 MHz): δ 7,82-7,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,54-7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,33-4,35 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,72-3,78 (m, 2H), 3,19-3,25 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,03-1,07 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

45

Preparación alternativa para B1:5 Etapa 1: 4-(etilsulfonil)benzaldehído

A una solución de 4-fluorobenzaldehído (24,6 g, 198 mmol) en dimetilsulfóxido (60 ml) se añadió etanosulfonato de sodio (46 g, 396 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 125 °C durante 20 h. Tras enfriar a TA, la mezcla de reacción se añadió con 350 ml de H₂O. El producto se filtró, se lavó con dos porciones de 10- ml de EtOH y se secó al vacío para proporcionar 4-(etilsulfonil)benzaldehído en forma de un sólido de color amarillo claro (31,2 g, rendimiento de 80 %). **LC-MS** t_R = 1,19 min en 2 min cromatografía, EM (IEN) m/z 199,1 [M+H]⁺. **RMN** ¹H (CDCl₃) δ 10,14 (s, 1H), 8,09 (s, 4H), 3,16 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

15 Etapa 2: 2-(4-(etilsulfonil)fenil)oxirano

A una solución de 4-(etilsulfonil)benzaldehído (10 g, 50,5 mmol) en DMF (85 ml) a ta se añadió yoduro de trimetilsulfonio (11,9 g, 58,1 mmol) seguido de polvo de hidróxido potásico (5,66 g, 101 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 min antes de inactivar con H₂O (50 ml). La mezcla se neutralizó cuidadosamente con una solución 1 N de HCl (55 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se pasó a través de una capa de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo). Se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(4-(etilsulfonil)fenil)oxirano en bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. **LC-MS** t_R = 1,13 min en cromatografía de 2 min, EM (IEN) m/z 213,2 [M+H]⁺.

25 Etapa 3: 2-amino-2-(4-(etilsulfonil)fenil)etan-1-ol

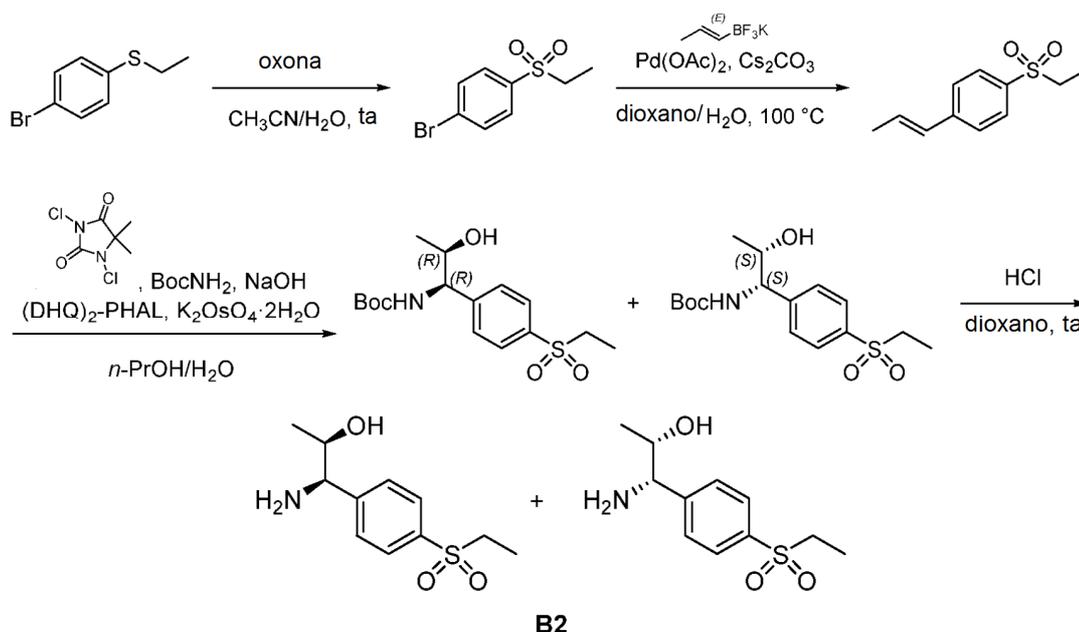
A una solución de 2-(4-(etilsulfonil)fenil)oxirano en bruto (50,5 mmol) en CH₃CN (200 ml) a 0 °C se añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado (5,4 ml, 101 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La LCMS mostró que el material de partida se había consumido. se añadió H₂O (15 ml) a la mezcla de reacción. La agitación continuó a ta durante 8 h, después a 45 °C durante 10 h. Después de enfriar a ta, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 3-4 mediante la adición de solución de NaOH 1 N (90 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se extrajo después con H₂O (2 x 30 ml). Las capas acuosas combinadas se basificaron con una solución de NaOH 1 N (110 ml) a pH = 9 y se extrajo con 1-butanol (5 x 60 ml). La capa orgánica combinada (que consiste en extractos de 1-butanol) se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se secó a alto vacío para proporcionar 2-amino-2-(4-(etilsulfonil)fenil)etan-1-ol en bruto en forma de un sólido de color blanquecino. 4 g, rendimiento de 35 % e en 3 etapas. **Intermedio 4-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-metil-4,5-dihidrooxazol**: **LC-MS** t_R = 0,77, 0,81 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI+) m/z 254,26 [M+H]⁺. **2-amino-2-(4-(etilsulfonil)fenil)etan-1-ol**: **LC-MS** t_R = 0,61 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI+) m/z 230,21 [M+H]⁺. **RMN** ¹H (CD₃OD): δ 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,16-4,12 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,17 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 4: sal de mono-mandelato de 2-amino-2-(4-(etilsulfonil)fenil)etan-1-ol

A una solución de 2-amino-2-(4-(etilsulfonil)fenil)etan-1-ol (238 mg, 1,0 mmol) en MeOH (3 ml) a 50 °C se añadió una

solución de ácido (*R*)-mandélico (76 mg, 0,5 mmol) en MeOH (1 ml). La solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente lentamente. Después de agitar durante 1 día, los cristales resultantes se recogieron por filtración al vacío y se secaron a alto vacío, proporcionando la sal de mono-mandelato como un cristal blanco, 107 mg (28 % de rendimiento), 92,5 % de e.e. **RMN** ¹H (CD₃OD): δ 7,97 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,71 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 4,42-4,42 (m, 1H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,81-3,77 (m, 1H), 3,21 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Preparación B2: (1*R*,2*R*)-1-amino-1-(4-(etilsulfonyl)fenil)propan-2-ol y (1*S*,2*S*)-1-amino-1-(4-(etilsulfonyl)fenil)propan-2-ol



Etapa 1: 1-bromo-4-(etilsulfonyl) (benceno)

A una solución de (4-bromofenil)etil sulfano (5 g, 23,15 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se añadió agua (50 ml) y oxona (28,94 g, 46,30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo= 10:1) mostró que el material de partida se había consumido completamente. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de sulfito sódico acuoso saturado (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo 10:1 a 2:1 para proporcionar 1-bromo-4-(etilsulfonyl)benzoceno (5,2 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. **RMN** ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,73 (dd, J = 8,4, 18,0 Hz, 4H), 3,10 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2: (E)-1-(etilsulfonyl)-4-(prop-1-en-1-il)benzoceno

A una solución de 1-bromo-4-(etilsulfonyl)benzoceno (572 mg, 2,3 mmol) en dioxano (20 ml) se añadió (*E*)-propenil-1-trifluoroborato de potasio (375 mg, 2,53 mmol), carbonato de cesio (1,5 g, 4,6 mmol), agua (4 ml) y acetato de paladio (II) (57 mg, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. Se filtró la mezcla, después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo 10:1 a 5:1 para proporcionar (*E*)-1-(etilsulfonyl)-4-(prop-1-en-1-il)benzoceno (410 mg, 85 %) en forma de un sólido de color blanco. **RMN** ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,80 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,50-6,35 (m, 2H), 3,10 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,93 (d, J= 4,8 Hz, 3H), 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Etapa 3: ((1*R*,2*R*)-1-(4-(etilsulfonyl)fenil)-2-hidroxi)propilcarbamato de terc-butilo y ((1*S*,2*S*)-1-(4-(etilsulfonyl)fenil)-2-hidroxi)propilcarbamato de terc-butilo

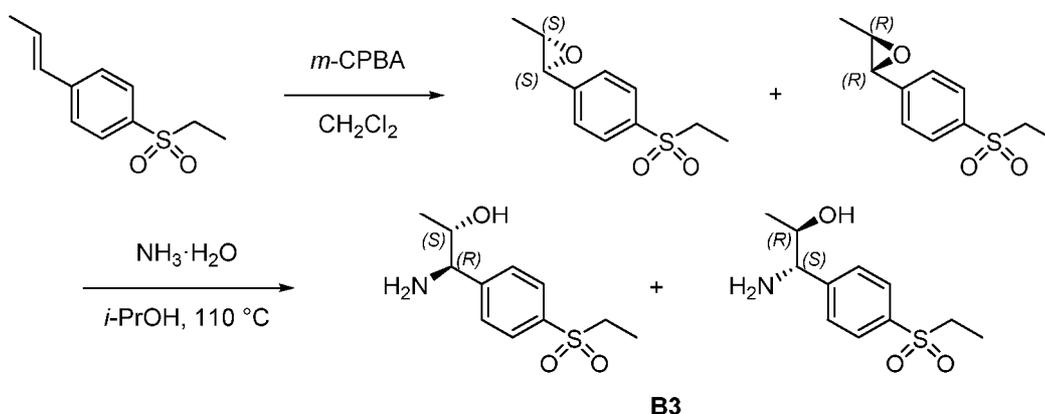
A una solución de carbamato *tert*-butil (708 mg, 6,05 mmol) en 1-propanol (15 ml) se añadió una solución de NaOH acuoso (14 ml, 0,38 M). La mezcla se agitó a ta durante 5 min, después, se añadió 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (797 mg, 2,93 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 10 min. Las soluciones de (DHQ)₂-PHAL (92 mg, 0,12 mmol) en 1-propanol (1 ml), (*E*)-1-(etilsulfonyl)-4-(prop-1-en-1-il)benzoceno (410 mg, 1,95 mmol) en 1-propanol (2 ml), y K₂OsO₄·H₂O (29 mg, 0,08 mmol) en una solución de NaOH acuoso (0,2 ml, 0,38 M) se añadieron sucesivamente a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre

Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo 10:1 a 1:1 y TLC preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar una mezcla de ((1*R*,2*R*)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxiopropil)carbamato de *tert*-butilo y ((1*S*,2*S*)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxiopropil)carbamato de *tert*-butilo (175 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS *t_R* = 0,774 min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (Welch MK RP-18e, 25-2 mm), MS (ESI) *m/z* 366,1 [M+Na]⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,86 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,60-5,50 (m, 1H), 4,75-4,60 (m, 1H), 4,13-4,02 (m, 1H), 3,10 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,35-1,25 (m, 6H).

10 Etapa 4: (1*R*,2*R*)-1-amino-1-(4-(etilsulfonil)fenil)propan-2-ol y (1*S*,2*S*)-1-amino-1-(4-(etilsulfonil)fenil)propan-2-ol

El mismo procedimiento que para (*S*)-*N*-((*S*)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxiopropil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxamida con una mezcla de ((1*R*,2*R*)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxiopropil)carbamato de *tert*-butilo y ((1*S*,2*S*)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxiopropil)carbamato de *tert*-butilo como los materiales de partida.

15 Preparación B3: (1*R*,2*S*)-1-amino-1-(4-(etilsulfonil)fenil)propan-2-ol y (1*S*,2*R*)-1-amino-1-(4-(etilsulfonil)fenil)propan-2-ol



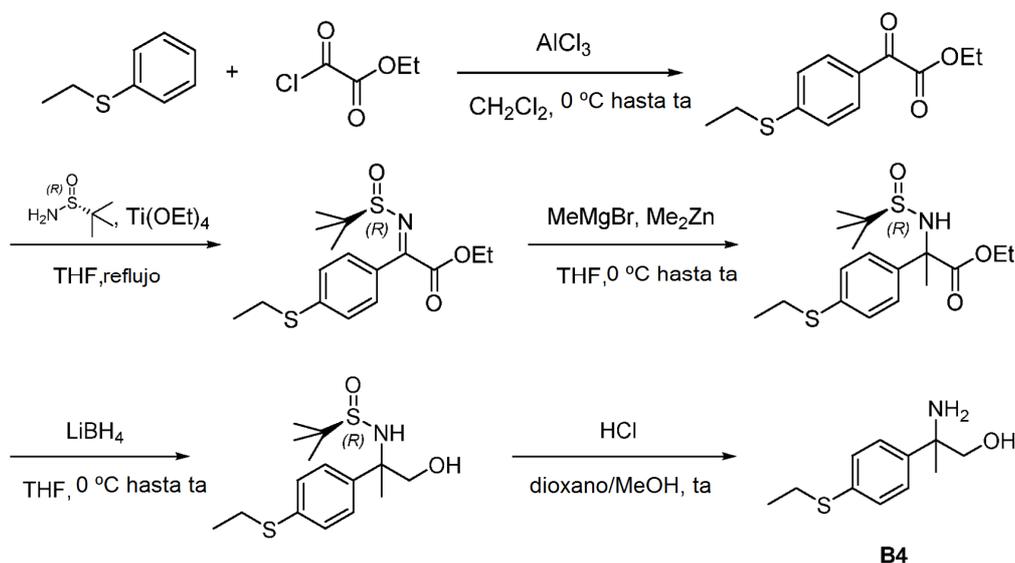
20 Etapa 1: (2*S*,3*S*)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)-3-metiloxirano y (2*R*,3*R*)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)-3-metiloxirano

A una solución de (*E*)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)prop-1-eno (200 mg, 0,95 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (500 mg, 2,86 mmol). La mezcla se agitó a 18 °C durante 20 h. La TLC (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1) mostró que el material de partida se había consumido completamente. La solución de reacción se inactivó con una solución de sulfito de sodio acuoso saturado (40 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3X15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo 15:1 a 3:1 para proporcionar una mezcla de (2*S*,3*S*)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)-3-metiloxirano y (2*R*,3*R*)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)-3-metiloxirano (180 mg, 80 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,64 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,09 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,00 (dd, *J* = 2,0; 5,2 Hz, 1H), 1,47 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

35 Etapa 2: (1*R*,2*S*)-1-amino-1-(4-(etilsulfonil)fenil)propan-2-ol y (1*S*,2*R*)-1-amino-1-(4-(etilsulfonil)fenil)propan-2-ol

A una mezcla de (2*S*,3*S*)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)-3-metiloxirano y (2*R*,3*R*)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)-3-metiloxirano (120 mg, 0,53 mmol) en *i*-PrOH (4 ml) se añadió hidróxido de amonio (4 ml). La mezcla se agitó a 110 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 17 h. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a presión reducida y después se liofilizó para retirar el exceso de hidróxido de amonio para proporcionar una mezcla de (1*R*,2*S*)-1-amino-1-(4-(etilsulfonil)fenil)propan-2-ol y (1*S*,2*R*)-1-amino-1-(4-(etilsulfonil)fenil)propan-2-ol en bruto (120 mg, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

LCMS *t_R* = 0,338 min en 0-30AB_2 min cromatografía (Welch Xtimate 3um, C18, 2,1*30 mm), EM (IEN) *m/z* 243,9 [M+H]⁺.

Preparación B4: 2-amino-2-(4-(etiltio)fenil)propan-1-ol5 Etapa 1: 2-(4-(etiltio)fenil)-2-oxoacetato de etilo

A una mezcla de cloruro de aluminio (47,6 g, 357 mmol) en diclorometano (200 ml) a 0 °C se añadió 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (31,9 ml, 286 mmol) lentamente. Después de agitar durante 20 min, una solución de sulfuro de etilfenilo (32,80 g, 238 mmol) en diclorometano (200 ml) se añadió gota a gota a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min antes de calentar a ta y agitar durante 2,5 h. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con hielo, se diluyó con acetato de etilo (800 ml), después se lavó sucesivamente con agua (250 ml) y salmuera (100 ml). Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para proporcionar 52,41 g (rendimiento de 93 %) de 2-(4-(etiltio)fenil)-2-oxoacetato de etilo en bruto en forma de un aceite amarillento, que se usó sin purificación adicional. LCMS t_R = 1,77 min en cromatografía de 2 min, EM (IEN) m/z 239 [M+H]⁺.

Etapa 2: (R,E)-2-((terc-butilsulfinil)imino)-2-(4-(etiltio)fenil)acetato de etilo

A una mezcla de 2-(4-(etiltio)fenil)-2-oxoacetato de etilo (20 g, 84,3 mmol) en THF seco (100 ml) se añadió (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (11,18 g, 92,7 mmol) y etóxido de titanio (IV) (28,74 g, 126 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. El color de la solución viró gradualmente a un color marrón claro. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se inactivó con salmuera (25 ml) y se agitó durante 30 min. Después se filtró a través de una capa de Celite, aclarando el sólido con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se lavó con agua (50 ml) y salmuera (25 ml), después la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para proporcionar 23,09 g (rendimiento de 80,6 %) de (R,E)-2-((terc-butilsulfinil)imino)-2-(4-(etiltio)fenil)acetato de etilo en bruto como un aceite de color marrón claro, que se usó sin purificación adicional. LCMS t_R = 1,81 min en cromatografía de 2 min, EM (IEN) m/z 342 [M+H]⁺.

Etapa 3: (R)-2-(((R)-terc-butilsulfinil)amino)-2-(4-(etiltio)fenil)propanoato de etilo

A una mezcla de (R,E)-2-((terc-butilsulfinil)imino)-2-(4-(etiltio)fenil)acetato de etilo (100 mg, 0,293 mmol), en THF seco (4 ml) a 0 °C se añadió dimetil cinc (2,0 M en tolueno, 161 µl, 0,322 mmol). Después de agitar durante 10 min, bromuro de metilmagnesio (1,4 M en tolueno/THF, 2,46 ml, 3,44 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min antes de calentar a ta y agitar durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (15 ml), después se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con HCl acuoso al 0,5 % (20 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100 % de hexanos, gradiente a 1:1 de hexanos:acetato de etilo) para proporcionar 60 mg (rendimiento de 57 %) de (R)-2-(((R)-terc-butilsulfinil)amino)-2-(4-(etiltio)fenil)propanoato de etilo. LCMS t_R = 1,61 min en cromatografía de 2 min, EM (IEN) m/z 358 [M+H]⁺.

Etapa 4: (R)-N-(((R)-2-(4-(etiltio)fenil)-1-hidroxiopropan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida

A una solución de (R)-2-(((R)-terc-butilsulfinil)amino)-2-(4-(etiltio)fenil)propanoato de etilo (60 mg, 0,168 mmol) en THF seco (3 ml) a 0 °C se añadió gota a gota borohidruro de litio (2,0 M en THF, 126 µl, 0,252 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min antes de calentar a ta y agitar durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante

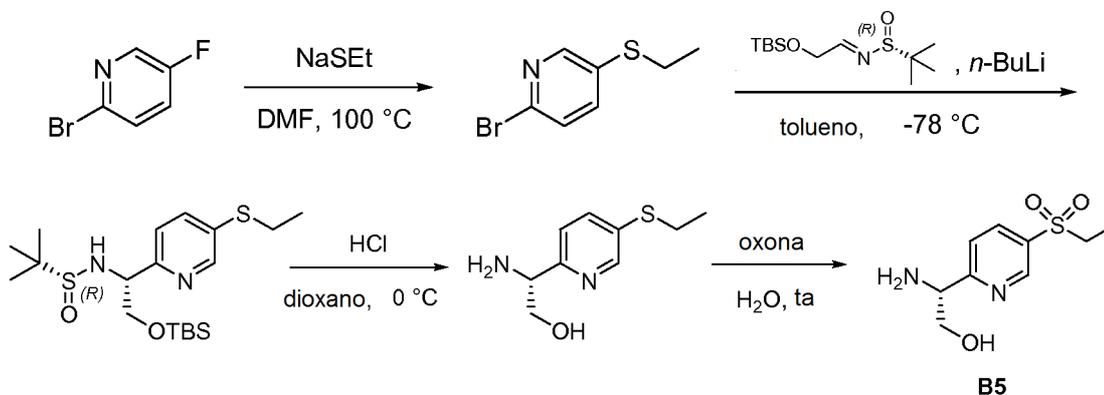
una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (15 ml) y se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se lavó con 0,5 % de HCl (15 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró mediante evaporación rotatoria para proporcionar 56 mg (rendimiento ~100 %) de (*R*)-*N*-((*R*)-2-(4-(etiltio)fenil)-1-hidroxiopropan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida, que se usó sin purificación adicional. LCMS t_R = 1,35 min en cromatografía de 2 min, EM (IEN) m/z 316 [M+H]⁺.

Etapa 5: 2-amino-2-(4-(etiltio)fenil)propan-1-ol

A una solución de (*R*)-*N*-((*R*)-2-(4-(etiltio)fenil)-1-hidroxiopropan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (53 mg, 0,168 mmol) en metanol (3 ml) se añadió una solución de HCl (4,0 M en dioxano, 3 ml). La mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se concentró para proporcionar 2-amino-2-(4-(etiltio)fenil)propan-1-ol en bruto, que se usó sin purificación adicional. LCMS t_R = 0,66 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI) m/z 195 [M-NH₃+H]⁺.

Preparación B5: (*R*)-2-amino-2-(5-(etilsulfonil)piridin-2-il) (etanol

15



Etapa 1: 2-bromo-5-(etiltio)piridina

A una mezcla de 2-bromo-5-fluoropiridina (6,28 g, 35,66 mmol) en DMF anhidra (60 ml) se añadió etanotiolato de sodio (3 g, 35,66 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La TLC (éter de petróleo / acetato de etilo 10/1) mostró que el material de partida no se había consumido completamente. A la mezcla se añadió etanotiolato sódico adicional(0,9 g, 9,56 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se inactivó con H₂O (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo 80/1) para proporcionar 2-bromo-5-(etiltio)piridina (7,0 g, 90 %) en forma de un aceite incoloro.

25

LC-MS t_R = 0,717 min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (Welch Merck RP-18e 25-2 mm), EM (IEN) m/z 217,6 [M+H]⁺.

30

Etapa 2: (*R*)-*N*-((*R*)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(5-(etiltio)piridin-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

A una solución de tolueno (60 ml) se añadió *n*-BuLi (10,6 ml, 26,48 mmol, 2,5 M en hexanos) gota a gota a -78 °C; la temperatura interna no superó los -50 °C. Una solución de 2-bromo-5-(etiltio)piridina (3,85 g, 17,65 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió después a la mezcla de reacción a -78 °C; la temperatura interna no superó los -65 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Una solución de (*R,E*)-*N*-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4,90 g, 17,65 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió a la mezcla de reacción a -78 °C; la temperatura interna no superó los -60 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante otras 2 h. La mezcla se inactivó con salmuera (150 ml) a -78 °C y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo 10/1 a 3/1) para proporcionar (*R*)-*N*-((*R*)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(5-(etiltio)piridin-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,0 g, 41 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LC-MS t_R = 1,014 min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (Welch Merck RP-18e 25-2 mm), EM (IEN) m/z 417,2 [M+H]⁺.

35

40

45

Etapa 3: (*R*)-2-amino-2-(5-(etiltio)piridin-2-il) (etanol

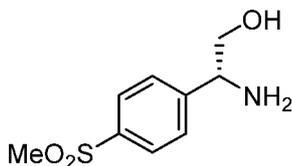
El mismo procedimiento que para (*R*)-2-amino-2-(4-(etiltio)fenil)(etanol con (*R*)-*N*-((*R*)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(5-(etiltio)piridin-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida como el material de partida.

50

Etapa 4: (*R*)-2-amino-2-(5-(etilsulfonil)piridin-2-il) (etanol

El mismo procedimiento que para (*R*)-2-amino-2-(4-(etilsulfonyl (fenilo (etanol con (*R*)-2-amino-2-(5-(etilthio)piridin-2-il(etanol como el material de partida. **RMN ¹H** (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,08 (s, 1H), 8,35 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,70 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,03 (dd, *J* = 4,8, 12,0 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 4,8; 11,6 Hz, 1H), 3,29 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Preparación B6: (*R*)-2-amino-2-(4-(metilsulfonyl (fenil)etanol

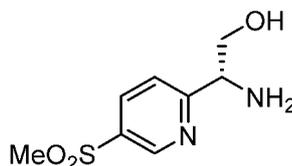


B6

10

El compuesto se preparó de forma análoga a (*R*)-2-amino-2-(4-(metilsulfonyl(fenil)etanol (B1).

Preparación B7: (*R*)-2-amino-2-(5-(metilsulfonyl)piridin-2-il)etanol



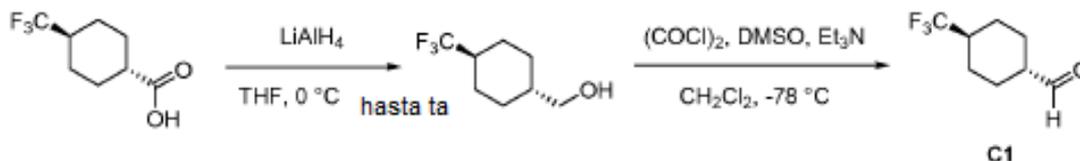
B7

15

El compuesto se preparó de forma análoga a (*R*)-2-amino-2-(5-(etilsulfonyl)piridin-2-il)etanol (B5).

Preparación C1: *trans*-4-(trifluorometil)ciclohexanocarbaldehído

20



C1

Etapa 1: (*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil(metanol

25 A una mezcla de hidruro de litio y aluminio (11,6 g, 0,306 mol) en THF anhidro (350 ml) se añadió una solución de ácido *trans*-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxílico (30 g, 0,153 mol) en THF anhidro (50 ml) a 0 °C gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) mostró que no quedaba material de partida. La mezcla se inactivó con agua (12 ml), solución acuosa al 15 % de NaOH (24 ml) y H₂O (12 ml) sucesivamente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar (*trans*-4-(trifluorometil (ciclohexil (metanol (24 g, 86 %) como un líquido. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,49-3,50 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,91-2,07 (m, 4H), 1,50-1,57 (m, 1H), 1,32-1,36 (m, 2H), 0,98-1,05 (m, 2H).

30

Etapa 2: *trans*-4-(trifluorometil)ciclohexanocarbaldehído

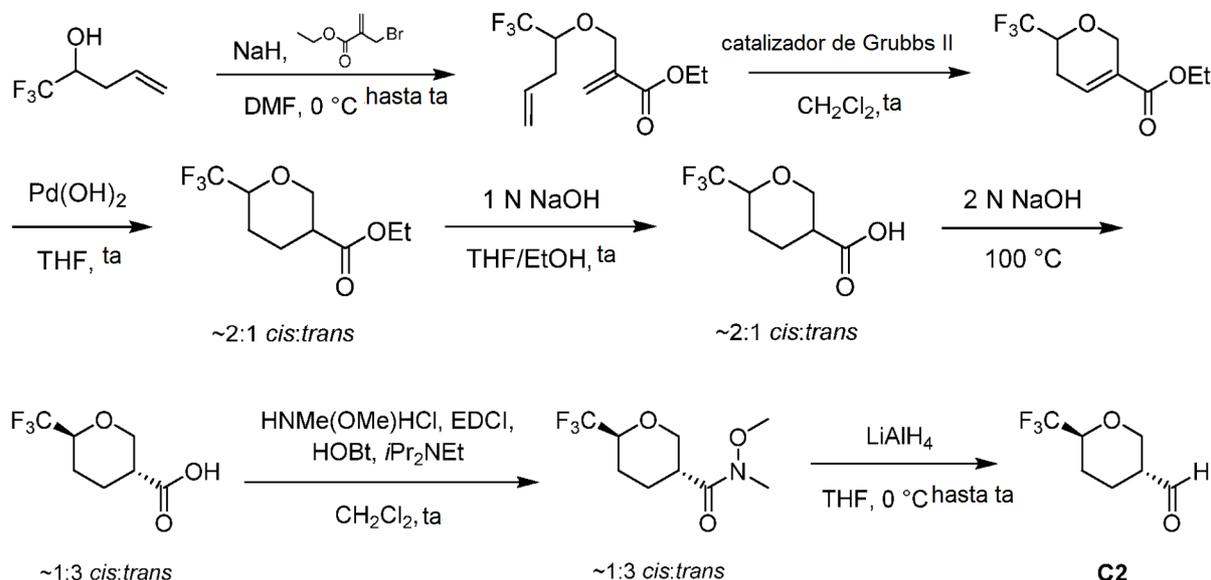
35 A una mezcla de cloruro de oxalilo (24,96 g, 13,84 ml, 197,7 mmol) en CH₂Cl₂ (250 ml) se añadió gota a gota DMSO (20,72 g, 28 ml, 395,4 mmol) a -65 °C. La mezcla se agitó a -65 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota (*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil(metanol (12 g, 65,9 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (50 ml) a -65 °C y la mezcla se agitó a -65 °C durante otros 30 min. Se añadió gota a gota trietilamina (66,4 g, 91,2 ml, 659 mmol) por debajo de -65 °C. La mezcla se agitó a -65 °C durante 30 min, después se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla se inactivó con agua (200 ml) y se separó. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para

40

dar *trans*-4-(trifluorometil)ciclohexanocarbaldehído (8,9 g, 75 %) como un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,70 (s, 1H), 2,16-2,65 (m, 3H), 2,04-2,12 (m, 3H), 1,00-1,39 (m, 4H).

Preparación C2: 6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-carbaldehído

5



Etapa 1: 2-(((1,1,1-trifluoropent-4-en-2-il)oxi)metil)acrilato de etilo

- 10 A una solución de 1,1,1-trifluoropent-4-en-2-ol (6,7 g, 48 mmol) en DMF anhidro (85 ml) (secado con CaH₂) se añadió hidruro sódico (2,3 g, 57 mmol, 60 % en aceite mineral) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, después se añadió gota a gota 2-(bromometil)acrilato de etilo (9,2 g, 48 mmol) a la mezcla resultante mediante una jeringa a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a ta durante 2 h. El análisis TLC (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La reacción se interrumpió con agua (50 ml) a 0 °C y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo: gradiente de 100/1 to 50/1) para proporcionar 2-(((1,1,1-trifluoropent-4-en-2-il)oxi)metil)acrilato de etilo (6,6 g, 55 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,31 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,85-5,74 (m, 1H), 5,23-5,07 (m, 2H), 4,52-4,43 (m, 1H), 4,38-4,15 (m, 3H), 3,82-3,68 (m, 1H), 2,50-2,35 (m, 2H), 1,38-1,20 (m, 3H).

Etapa 2: 6-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-carboxilato de etilo

- 25 A una solución de 2-(((1,1,1-trifluoropent-4-en-2-il)oxi)metil)acrilato de etilo (6,6 g, 26,2 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (2,6 l) se añadió catalizador de Grubbs II (2,2 g, 2,62 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a ta durante 3 h. El análisis TLC (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) mostró que la reacción se había completado. Se añadió agua (2 l) a la mezcla de reacción para inactivar la reacción. Después del reparto, la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (3 x 2 l) después con salmuera (2 l), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo: gradiente de 100/1 to 80/1) para proporcionar 6-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-carboxilato de etilo (4,83 g, 82 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,01 (d, J=2,8 Hz, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,20 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,95-3,84 (m, 1H), 2,57-2,46 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 1H), 1,28 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

Etapa 3: 6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-carboxilato de etilo

- A una solución de 6-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-carboxilato de etilo (4,83 g, 22 mmol) en THF anhidro (130 ml) se añadió Pd(OH)₂ seco sobre carbono (2,7 g, 10 % p/p). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h en H₂ (30 psi). El análisis en TLC (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1) indicó que no se había consumido la mayoría del material de partida. La mezcla se filtró, después el filtrado se concentró a presión reducida y se disolvió en THF anhidro (60 ml). El Pd(OH)₂ seco sobre carbono (2,7 g, 10 % p/p) se añadió a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 28 h en H₂ (30 psi). El análisis en TLC (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1) indicó que se había consumido la mayoría del material de partida. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-carboxilato de

etilo en bruto (3,4 g, 70 %) en forma de un aceite incoloro, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,50 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,18 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,80-3,68 (m, 1H), 3,66 (d, J = 3,2 11,6 Hz, 1H), 2,55-2,49 (m, 1H), 2,43-2,35 (m, 1H), 1,95-1,81 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,2Hz, 3H).

5

Etapa 4: Ácido 6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-carboxílico

A una solución de 6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-carboxilato de etilo en bruto (2,0 g, 8,8 mmol) en THF (24 ml), se añadió EtOH (12 ml) una solución de NaOH acuoso 1 N (12 ml). La mezcla se agitó a ta durante 3 h. El análisis TLC (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se añadió a agua (20 ml) y se concentró a presión reducida para retirar el disolvente orgánico. El residuo se lavó con MTBE (20 ml) y se ajustó a pH = 4-5 con una solución 1 N de HCl. Después, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-carboxílico en bruto (1,72 g, 98 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

La relación de isómeros *cis:trans* se basó en ~2:1 según el análisis RMN ¹H y RMN ¹⁹F. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,56 (s a, 1H), 4,47 (d, J=12,0 Hz, 0,68H), 4,25 (d, J=12,0 Hz, 0,32H), 3,76-3,62 (m, 1,68H), 3,47 (t, J = 11,2 Hz, 0,32H), 2,71-2,61 (m, 0,32H), 2,58-2,51 (m, 0,68H), 2,38-2,22 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 2H).

20

Etapa 5: Ácido 6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-carboxílico

A una solución de ácido 6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-carboxílico en bruto (1,72 g, 8,69 mmol) se añadió a una solución de NaOH acuosa 2N (76 ml). La mezcla se agitó en un tubo sellado a 100 °C durante 84 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se lavó con MTBE (50 ml). La fase acuosa se ajustó hasta un pH de 4-5 con una solución de HCl 1N y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-carboxílico en bruto (1,60 g, 93 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

25

30

La relación de *cis:trans* se basó en ~1:3 según el análisis RMN ¹H y RMN ¹⁹F. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,54 (d, J=12,0 Hz, 0,25H), 4,32 (dd, J = 2,8, 11,6 Hz, 0,75H), 3,83-3,68 (m, 1,25H), 3,52 (t, J = 11,2 Hz, 0,75H), 2,75-2,58 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,83-1,63 (m, 2H).

35

Etapa 6: N-metoxi-N-metil-6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-carboxamida

A una solución de ácido 6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-carboxílico en bruto (1,0 g, 5,01 mmol) (relación *cis:trans* de los isómeros de ~1:3) en CH₂Cl₂ anhidro (60 ml) se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (980 mg, 10,10 mmol), EDCI (1,93 g, 10,10 mmol), HOBt (1,36 g, 10,10 mmol) y diisopropiltilamina (1,95 g, 15,15 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo: gradiente de 30/1 a 15/1) para proporcionar N-metoxi-N-metil-6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-carboxamida (1,05 g, 87 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

40

45

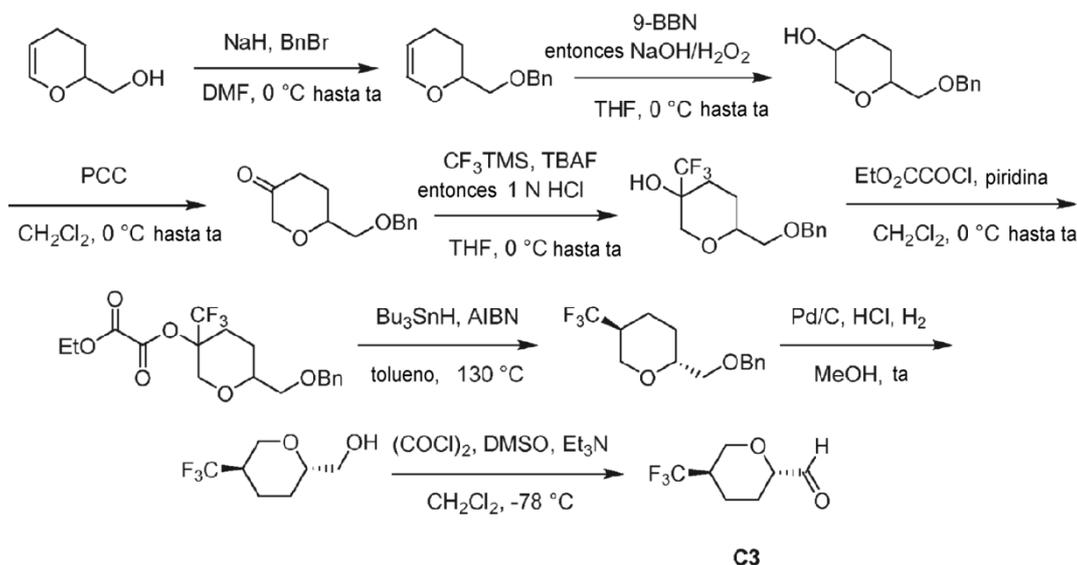
La relación de *cis: trans* se basó en ~1:3 según el análisis RMN ¹H y RMN ¹⁹F. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,30-4,24 (m, 0,25H), 4,22-4,15 (m, 0,75H), 3,90-3,68 (m, 4H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 2H), 3,10-2,98 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H).

50

Etapa 7: 6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-carbaldehído

A una solución de N-metoxi-N-metil-6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-carboxamida (90 mg, 0,373 mmol) (relación *cis:trans* de isómeros ~1:3) en THF anhidro (5 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (0,75 ml, 0,746 mmol, 1 M en THF) gota a gota a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. El análisis TLC (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo: 5/1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó con una solución de sulfato sódico acuoso saturado (1 ml) y se filtró. El filtrado se diluyó con CH₂Cl₂ (60 ml) y se lavó con salmuera (60 ml), solución de HCl acuoso al 10 % (0,5 M, 60 ml), una solución de NaHCO₃ acuoso saturado (60 ml) y agua (60 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-carbaldehído en bruto (60 mg, 88 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. La relación de *cis:trans* se basó en ~1:3 según el análisis RMN ¹H y RMN ¹⁹F.

60

Preparación C3: *trans*-5-(trifluorometil)tetrahidro-2H-pirano-2-carbaldehído5 Etapas 1: 2-((benciloxi)metil)-3,4-dihidro-2H-pirano

A una mezcla de hidruro sódico (15,8 g, 394,5 mmol, 60 % en aceite mineral) en DMF anhidra (460 ml) se añadió gota a gota (3,4-dihidro-2H-pirano-2-il)metanol (30,0 g, 263 mmol) disuelto en DMF anhidra (20 ml) a 0 °C lentamente. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió (bromometil)benceno (49,4 g, 34,3 ml, 289 mmol) disuelto en DMF anhidra (20 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a ta durante 18 h. La TLC (éter de petróleo) mostró que la mayoría del (bromometil)benceno se había consumido y se encontró una nueva mancha. La mezcla se inactivó con H₂O (200 ml) a 0 °C lentamente, después se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 300 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo) para dar 2-((benciloxi)metil)-3,4-dihidro-2H-pirano (39,4 g, 73 %) en forma de un aceite incoloro. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,27-7,35 (m, 5H), 6,39 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,68-4,69 (m, 1H), 4,53-4,63 (m, 2H), 4,00-4,03 (m, 1H), 3,51-3,61 (m, 2H), 2,06-2,09 (m, 1H), 1,98-2,04 (m, 1H), 1,82-1,83 (m, 1H), 1,67-1,70 (m, 1H).

20 Etapas 2: 6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-pirano-3-ol

A una mezcla de 2-((benciloxi)metil)-3,4-dihidro-2H-pirano (31 g, 152 mmol) en THF anhidro (400 ml) se añadió gota a gota 9-BBN (730 ml, 365 mmol, 0,5 M en THF) a 0 °C durante 1 h. La mezcla se agitó a ta durante 18 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró que el material de partida se había consumido. solución acuosa de NaOH al 10 % (200 ml) se añadió a la mezcla a 0 °C, seguido de 30 % de H₂O₂ (100 ml). La mezcla se agitó a 21-25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de Na₂SO₃ acuoso saturado (200 ml) a 0 °C y se concentró a presión reducida para retirar el THF. El residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1 to 1:1) para dar 6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-pirano-3-ol (30,7 g, 91 %) en forma de un aceite incoloro. **LC-MS** t_R = 0,869 min en 10-80AB_2 min cromatografía (Xtimate ODS 2,1*30 mm, 3µm), MS (ESI) m/z 240,1 [M+18]⁺. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,20-7,27 (m, 5H), 4,45-4,55 (m, 2H), 3,97-4,00 (m, 1H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 3H), 3,05-3,11 (m, 1H), 2,13-2,14 (m, 1H), 1,69-1,71 (m, 1H), 1,41-1,43 (m, 2H).

35 Etapas 3: 6-((benciloxi)metil)dihidro-2H-pirano-3(4H)-ona

A una mezcla de 6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-pirano-3-ol (45,5 g, 205 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (500 ml) se añadió clorocromato de piridinio (88,4 g, 410 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 72 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) mostró que el material de partida se había consumido. Se filtró la mezcla a través de Kieseluhr y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1 to 2:1) para dar 6-((benciloxi)metil)dihidro-2H-pirano-3(4H)-ona (31 g, 69 %) en forma de un aceite. **LC-MS** t_R = 0,735 min en 10-80AB_2 min cromatografía (Xtimate 2,1*30 mm, 3µm), MS (ESI) m/z 256,1 [M+36]⁺. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,19-7,29 (m, 5H), 4,49-4,57 (m, 2H), 4,11-4,15 (m, 1H), 3,92-2,95 (m, 1H), 3,85-3,91 (m, 1H), 3,47-3,54 (m, 2H), 2,53-2,54 (m, 1H), 2,40-2,44 (m,

1H), 1,97-1,99 (m, 1H), 1,83-1,90 (m, 1H).

Etapa 4: 6-((benciloxi)metil)-3-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-ol

5 A una mezcla de 6-((benciloxi)metil)dihidro-2H-piran-3(4H)-ona (31,0 g, 141 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (50,1 g, 353 mmol) en THF anhidro (300 ml) se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (3,1 ml, 1 M en THF) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 2 h. la TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró que el material de partida se había consumido. Se añadió solución de HCl (340 ml, v: v = 1:1) a la mezcla a 0 °C, después, la agitación continuó a ta durante 18 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el THF. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (100 ml), y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) para dar 6-((benciloxi)metil)-3-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-ol (10,0 g, 25 %) en forma de un aceite incoloro. **LC-MS** *t_R* = 1,041 min en 10-80AB_2 min cromatografía (Xtimate ODS 2,1*30 mm, 3um), MS (ESI) *m/z* 308,1 [M+18]⁺. **RMN** ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,22-7,30 (m, 5H), 4,45-4,55 (m, 2H), 4,09-4,13 (m, 1H), 3,60-3,62 (m, 1H), 3,47-3,49 (m, 1H), 3,32-3,41 (m, 2H), 2,19-2,22 (m, 1H), 2,10 (s a, 1H), 1,62-1,69 (m, 4H). **SFC** *t_R* = 4,512 y 4,857 min en cromatografía 15 min (Columna: AD-H_3_5_40_2,35 ML), ee = 10,12 %.

20 Etapa 5: oxalato de 6-((benciloxi)metil)-3-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-il etilo

25 A una mezcla de 6-((benciloxi)metil)-3-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-ol (10,0 g, 34,4 mmol) y piridina (8,16 g, 8,3 ml, 103,2 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (150 ml) se añadió gota a gota etil cloroacetato (9,41 g, 68,8 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 20 h. TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró que la mayoría del material de partida se había consumido. La mezcla se lavó con HCl 1 N (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 8:1) para dar 6-((benciloxi)metil)-3-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-il etil oxalato (11 g, 82 %) en forma de un aceite incoloro. **LC-MS** *t_R* = 1,225 min en 10-80AB_2 min cromatografía (Xtimate ODS 2,1*30 mm, 3um), MS (ESI) *m/z* 408,2 [M+18]⁺. **RMN** ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,29-7,36 (m, 5H), 4,51-4,61 (m, 2H), 4,47-4,48 (m, 1H), 4,35 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,00-4,01 (m, 1H), 3,60-3,62 (m, 1H), 3,53-3,54 (m, 1H), 3,45-3,48 (m, 1H), 2,63-2,68 (m, 1H), 2,34-2,35 (m, 1H), 1,74-1,78 (m, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

35 Etapa 6: *trans*-2-((benciloxi)metil)-5-(trifluorometil)tetrahydro-2H-pirano

40 A una mezcla de 6 oxalato de-((benciloxi)metil)-3-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-il etilo (10,0 g, 25,6 mmol) en tolueno anhidro (600 ml) se añadió gota a gota AIBN (1,26 g, 7,68 mmol) e hidruro de tributilestano (15,05 g, 51,2 mmol) disuelto en tolueno anhidro (200 ml) a 130 °C en 40 min. La mezcla se agitó a 130 °C durante 7 h. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y una solución de KF acuoso (100 ml) y se filtró. El filtrado se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1 a 8:1) para dar *trans*-2-((benciloxi)metil)-5-(trifluorometil)tetrahydro-2H-pirano (pico menos polar, 3,3 g, 47 %) y *cis*-2-((benciloxi)metil)-5-(trifluorometil)tetrahydro-2H-pirano (pico más polar, 1,55 g, 22 %) en forma de un aceite. *trans*-2-((benciloxi)metil)-5-(trifluorometil)tetrahydro-2H-pirano: **LC-MS** *t_R* = 3,978 min en 10-80AB_7 min cromatografía (Xtimate ODS 2,1*30 mm, 3um), MS (ESI) *m/z*. 292,0 [M+18]⁺. **RMN** ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,29-7,35 (m, 5H), 4,57 (c, *J* = 12,0 Hz, 2H), 4,17-4,20 (m, 1H), 3,41-3,54 (m, 4H), 2,37-2,38 (m, 1H), 2,06-2,10 (m, 1H), 1,70-1,74 (m, 1H), 1,30-1,42 (m, 2H). **SFC** *t_R* = 3,237 y 3,528 min en cromatografía de 12 min (Columna: OJ-H_3_5_40_2,5 ML), ee = 5,62 %. **SFC** *t_R* = 3,158 y 3,375 min en cromatografía de 12 min (Columna: OJ-H_5_5_40_2,5 ML), ee = 0,85 %. *cis*-2-((benciloxi)metil)-5-(trifluorometil)tetrahydro-2H-pirano: **LC-MS** *t_R* = 3,739 min en 10-80AB_7 min cromatografía (Xtimate ODS 2,1*30 mm, 3um), MS (ESI) *m/z* 292,0 [M+18]⁺. **RMN** ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,21-7,30 (m, 5H), 4,50 (c, *J* = 12,0 Hz, 2H), 4,14-4,18 (m, 1H), 3,57-3,58 (m, 2H), 3,45-3,49 (m, 1H), 3,33-3,36 (m, 1H), 2,03-2,11 (m, 2H), 1,19-1,77 (m, 3H). **SFC** *t_R* = 3,304 y 4,188 min en cromatografía de 12 min (Columna: OJ-H_3_5_40_2,5 ML), ee = 9,85 %. **SFC** *t_R* = 3,312 y 4,273 min en cromatografía de 12 min (Columna: OD-H_5_5_40_2,5 ML), ee = 18,6 %.

55 Etapa 7: *trans*-(5-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-2-il)metanol

60 Una mezcla de *trans*-2-((benciloxi)metil)-5-(trifluorometil)tetrahydro-2H-pirano (1,0 g, 3,6 mmol), Pd/C seco (250 mg, 10 % de Pd) y HCl (3 ml, 4 N en MeOH) en MeOH (20 ml) se agitó a ta durante 18 h en H₂ (15 psi). TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 5:2 a 1:1) para dar *trans*-(5-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-2-il)metanol (550 mg, 82 %) como un aceite amarillo claro. **RMN** ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,10-4,12 (m, 1H), 3,35-3,59 (m, 4H), 2,29-2,30 (m, 1H), 2,01-2,05 (m, 2H), 1,58-1,61 (m, 2H), 1,33-1,36 (m, 1H).

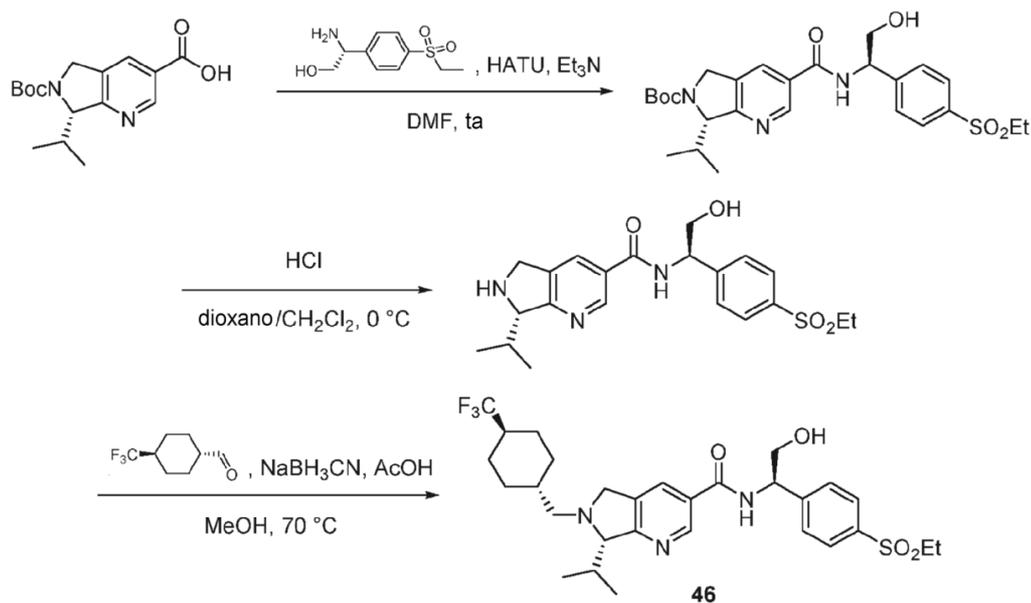
Etapa 8: *trans*-5-(trifluorometil)tetrahidro-2*H*-piran-2-carbaldehído

A una mezcla de cloruro de oxalilo (1,14 g, 0,77 ml, 8,97 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (15 ml) se añadió gota a gota DMSO (1,4 g, 1,27 ml, 17,94 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. *Trans*-(5-(trifluorometil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metanol (550 mg, 2,99 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió gota a gota a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante otras 2 h. Se añadió trietilamina (3,03 g, 4,2 ml, 29,9 mmol) gota a gota a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min, después a ta durante 1 h. La mezcla se añadió con H₂O (20 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para dar *trans*-5-(trifluorometil)tetrahidro-2*H*-piran-2-carbaldehído (450 mg, 70 % de pureza, 83 %) en forma de un aceite de color amarillo. **RMN** ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,55 (s, 1H), 4,06-4,19 (m, 2H), 3,35-3,46 (m, 1H), 2,33-2,35 (m, 4H), 2,10-2,14 (m, 1H).

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA I

Los compuestos de Fórmula (I) se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales resumidos más adelante.

Ejemplo 1: *(S)*-*N*-((*R*)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-7-isopropil-6-((*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxamida (46)



Etapa 1: 3-(((*R*)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)carbamoyl)-7-isopropil-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7*H*)-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo

Una mezcla de ácido (*S*)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo [3,4-*b*]piridin-3-carboxílico (11 g, 36 mmol), (*R*)-2-amino-2-(4-(etilsulfonil)fenil)etanol (11,5 g, 43,2 mmol), HATU (16,4 g, 43,2 mmol) y trietilamina (21,9 g, 30 ml, 216 mmol) en DMF (350 ml) se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (140 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 140 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 150 ml) y salmuera (150 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 1:3) para proporcionar 3-(((*R*)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)carbamoyl)-7-isopropil-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7*H*)-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (6,1 g, 33 %) como un sólido verde claro. **LC-MS** *t*_R = 0,845 min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (MK RP18e 25-2 mm), **MS** (ESI +) *m/z* 518,3 [M+H]⁺. **RMN** ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,87 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81-7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,53-7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,26-5,28 (m, 1H), 4,88-4,96 (m, 1H), 4,71-4,80 (m, 1H), 4,45-4,47 (m, 1H), 4,03-4,06 (m, 1H), 3,94-3,98 (m, 1H), 3,01-3,06 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,49 (s a, 1H), 2,35 (s a, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,19-1,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,92-1,02 (m, 3H), 0,67-0,72 (m, 3H). **Isómero SFC** *t*_R = 8,073 y 9,821 min en cromatografía de 15 min (AD-H_5_5_40_2.35 ML), ee = 96,91 %.

Etapa 2: (*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-7-isopropil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxamida

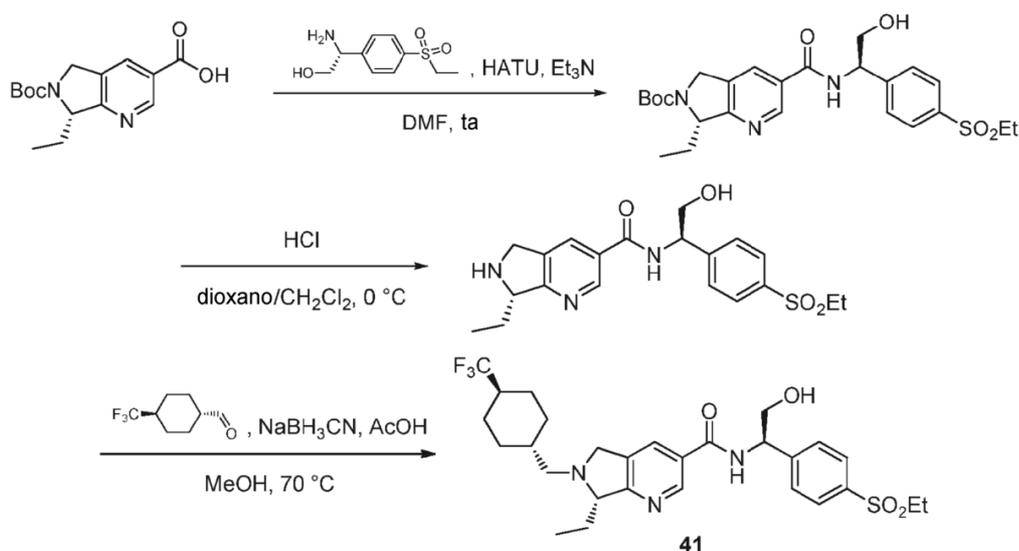
A una solución de 3-(((*R*)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)carbamoyl)-7-isopropil-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7*H*)-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (6,6 g, 12,8 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml) se añadió HCl (60 ml, 4 N en dioxano) a 0 °C. La

mezcla se agitó a ta durante 4 h. La LCMS mostró que no quedaba material de partida. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se ajustó a pH = 9-10 con una solución de NaOH al 10 %, después se extrajo con acetato de etilo (4 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxi-etil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (5,3 g, 99,6 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. **LC-MS** t_R = 0,341 min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (MK RP18e 25-2 mm), MS (ESI +) m/z 418,1 [M+H]⁺. **RMN** ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,88 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84-7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,57-7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 5,29-5,33 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,08-4,14 (m, 2H), 4,00-4,07 (m, 1H), 3,06-3,11 (c, J = 7,2Hz, 2H), 2,28-2,31 (m, 1H), 1,24-1,29 (t, J = 7,6Hz, 3H), 1,06-1,08 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,75-0,77 (d, J = 6,4 Hz, 3H). **Isómero SFC** t_R = 6,964, 7,904 y 9,124 min en cromatografía de 12 min (AD-3_B2_5_40_25 ML), ee = 96,88 %.

Etapa 3: (S)-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxi-etil)-7-isopropil-6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida

A una mezcla de (S)-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxi-etil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (5,3 g, 12,7 mmol) y *trans*-4-(trifluorometil)ciclohexanocarbaldehído (4,58 g, 25,4 mmol) en MeOH anhidro (100 ml) se añadió ácido acético gota a gota hasta que el pH estaba entre 6 y 7. Se añadió en porciones cianoborohidruro de sodio (3,19 g, 50,8 mmol) a ta. La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta y se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (150 ml), después se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo) para dar el producto (6,63 g, 90 %) como un sólido de color verde claro, que se purificó por separación SFC y HPLC preparativa en ácido (HCl) dos veces para dar (S)-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxi-etil)-7-isopropil-6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (**46**) (3551,7 mg, 53 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. **LC-MS** t_R = 0,634 min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (MK RP-18e 25-2 mm), MS (ESI +) m/z 582,1 [M+H]⁺. **RMN** ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,12-9,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,31-9,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,91-7,93 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 2H), 7,71-7,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,30-5,33 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,16-5,19 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,87-4,89 (m, 1H), 4,70-4,74 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,93-3,95 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,30-3,35 (m, 2H), 3,19-3,25 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,54-2,56 (m, 1H), 2,25-2,27 (m, 1H), 2,03-2,08 (m, 5H), 1,45-1,48 (m, 2H), 1,33-1,35 (m, 4H), 1,23-1,27 (m, 4H), 1,11-1,13 (t, J = 6,8 Hz, 3H). **RMN** ¹⁹F (CD₃OD, 400 MHz): δ -75,39. **Isómero SFC** t_R = 7,559 min en cromatografía de 12 min (Columna: AD-3_B2_5_40_25 ML) ee = 100 %. **Método de HPLC preparativa con HCl**; Fase móvil A: agua con 0,05 % de HCl; Fase móvil B: CH₃CN. Caudal: 90 ml/min. Detección: UV 220 nm / 254 nm. Columna: Phenomenex Synergi C18 250*50 mm*10 um. Temperatura de la columna: 30 °C. Tiempo en min: %de A:% de B; 0,00:87:13, 30,0:57:43; 30,20:0:100; 35,00:0:100.

Ejemplo 2: (S)-7-etil-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxi-etil)-6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil) metil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (41**)**



Etapa 1: 7-etil-3-(((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxi-etil)(carbamoil)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de (S)-terc-butilo

Una mezcla de ácido (S)-6-(terc-butoxicarbonil)-N-etil-6,7-dihidro-5H-pirrolo [3,4-b]piridin-3-carboxílico (8 g,

27,4 mmol), HATU (12,5 g, 32,9 mmol) y trietilamina (8,32 g, 11,5 ml, 82,2 mmol) en DMF (120 ml) se agitó a ta durante 0,5 h. A la mezcla se añadió (*R*)-2-amino-2-(4-(etilsulfonil)fenil)etanol (6,9 g, 30,1 mmol) disuelto en DMF (30 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La LCMS mostró que no quedaba material de partida alguno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 1:6 a 1:8) para dar 7-etil-3-(((*R*)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxi-
 5 etil (carbamoil)-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7*H*)-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (9,0 g, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,96 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,88-7,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,60-7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29-7,30 (m, 1H), 5,32-5,35 (m, 1H), 5,04-5,13 (m, 1H), 4,76-4,82 (m, 1H), 4,55-4,59 (m, 1H), 4,00-4,13 (m, 2H), 3,08-3,13 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,19-2,22 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,28-1,30 (c, J = 7,6 Hz, 3H), 0,65-0,68 (c, J = 7,2 Hz, 3H). **LC-MS** t_R = 0,702 min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (MERCK RP-18e 25-2 mm), MS (ESI +) m/z 504,0 [M+H]⁺.

15 Etapa 2: (*S*)-7-etil-*N*-((*R*)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxi-*etil*)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxamida

A una solución de 7-etil-3-(((*R*)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxi-*etil*)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7*H*)-
 20 carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (9,0 g, 17,9 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se añadió gota a gota HCl (30 ml, 4 N en dioxano) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:3) mostró que no quedaba material de partida. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se basificó a pH = 9-10 con 10 % de solución de NaOH acuoso, después se extrajo con acetato de etilo (5 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (*S*)-7-etil-*N*-((*R*)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxi-*etil*)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*] piridin-3-carboxamida (7,2 g, 100 %) como un sólido de color amarillo-rojizo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

25 Etapa 3: (*S*)-7-etil-*N*-((*R*)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxi-*etil*)-6-((*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxamida

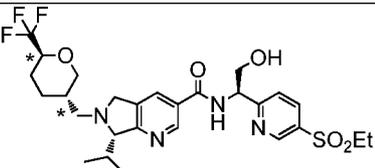
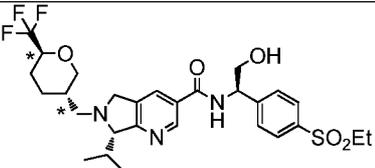
30 A una mezcla de (*S*)-7-etil-*N*-((*R*)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxi-*etil*)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxamida (7,2 g, 17,8 mmol) y *trans*-4-(trifluorometil)ciclohexanocarbaldehído (4,81 g, 26,7 mmol) en MeOH anhidro (100 ml) se añadió ácido acético gota a gota hasta que el pH estaba entre 6 y 7. Se añadió en porciones cianoborohidruro de sodio (4,47 g, 71,2 mmol) a ta. La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta y se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (150 ml), después se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo), después se purificó por separación SFC (AD-H) y HPLC preparativa en ácido (HCl) para dar (*S*)-7-etil-*N*-((*R*)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxi-*etil*)-6-((*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-
 35 carboxamida (**41**) (4,5 g total, sal de HCl al 46 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. **LC-MS** t_R = 0,662 min en 5-95AB_1,5 min cromatografía (RP-18e 25-2 mm), MS (ESI +) m/z 568,0 [M+H]⁺. **RMN ¹H** (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,07 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,88-7,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,67-7,69 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,26-5,29 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,06-5,10 (m, 2H), 4,70-4,80 (m, 1H), 3,90-3,91 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,30-3,43 (m, 2H), 3,16-3,21 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,97-2,22 (m, 8H), 1,18-1,46 (m, 10H). **RMN ¹⁹F** (CD₃OD, 400 MHz): δ -75,39. **Método de HPLC preparativa con HCl** Fase móvil A: agua con 0,05 % de HCl; Fase móvil B: CH₃CN. Caudal: 80 ml/min. Detección: UV 220 nm / 254 nm. Columna: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*5 um. Temperatura de la columna: 30 °C. Tiempo en min: %de A:% de B; 0,00:70:30; 8,00:45:55; 8,20:0:100; 10,00:0:100.

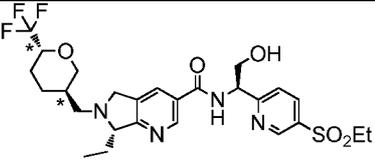
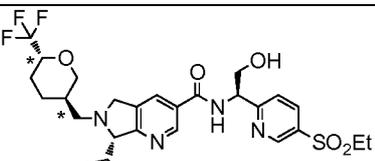
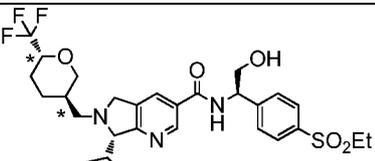
50 Ejemplo 3: Mesilato cristalino de (*S*)-7-etil-*N*-((*R*)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxi-*etil*)-6-((*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxamida. compuesto (**41**) como monomesilato cristalino

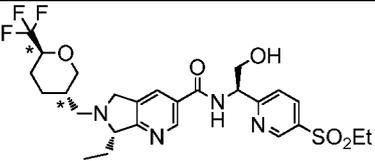
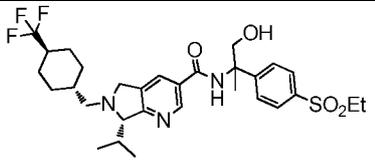
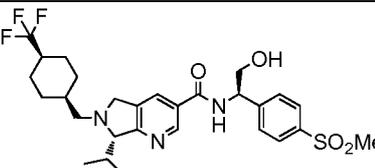
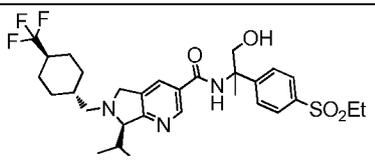
La sal de HCl de (*S*)-7-etil-*N*-((*R*)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxi-*etil*)-6-((*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxamida (993,2 mg, 1,64 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (60 ml), y se lavó con NaOH 1 N (40 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con CH₂Cl₂ (4 x 5 ml). Las capas de CH₂Cl₂ combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La amina libre (915,1 mg, 1,61 mmol) se disolvió de nuevo en EtOH (10 ml) y se enfrió a 0 °C. El ácido metanosulfónico (Aldrich, 99,5 %, 171,3 mg, 1,1 equiv.) se añadió con agitación para obtener una solución de color amarillo claro. Se añadieron varias semillas de cristales a la solución, que después se agitó a ta durante una noche (el sólido blanco salió en 5 min). Los cristales se recogieron mediante filtración, dando 985,3 mg (92 %) de sólido blanco después de bombear en alto vacío durante 4 h para proporcionar monomesilato de (*S*)-7-etil-*N*-((*R*)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxi-*etil*)-6-((*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxamida. **LC-MS** (método de 2 min): t_R = 0,93 min. **RMN ¹H** (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,06 (d, J=7,2 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,22 (dd, J = 12, 6,0 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,61 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 6,0Hz, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,12 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,20-1,80 (m, 8H), 1,44-1,32 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,20 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H). **RMN ¹⁹F** (CD₃OD, 400 MHz): δ -75,50(d, J=94 Hz).

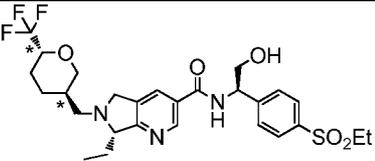
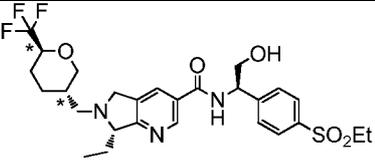
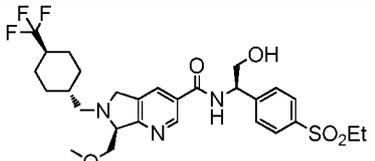
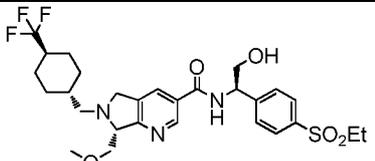
- Las semillas de cristales se obtuvieron de la siguiente forma: a una solución de (S)-7-etil-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxiethyl)-6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-6,7-dihidro-5H-pirrollo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (59,7 mg, 0,11 mmol) en acetato de etilo (0,5 ml) se añadió ácido metanosulfónico (19,8 mg, 1.95 equiv.) gota a gota. La sal se desgrasó. Después de decantar la capa superior de acetato de etilo, el residuo se secó sobre vacío para retirar cualquier acetato de etilo residual. El residuo se redisolvió después en EtOH (~5 ml) calentando la solución para dar una solución transparente. Cristales se formaron después de reposar a ta durante una noche (17,5 mg, 25 %).
- 10 Los siguientes compuestos en la Tabla 1 se prepararon de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento. Cuando se indique, uno indica que aunque se aisló un único diaestereómero, la configuración absoluta de estas posiciones no estaba completamente caracterizada, sin embargo, la estereoquímica relativa en una de las posiciones designadas a la otra posición designada es la que se muestra. Por consiguiente, existen grupos (pares) de compuestos (por ejemplo, compuestos 1 y 4; 2 y 5; 3 y 6; 10 y 11; 14 y 15; 18 y 21; 29 y 30; 34 y 42; y 39 y 42)
- 15 cuando se aisló y analizó un solo diaestereómero, pero donde la estereoquímica absoluta sobre la que se define arbitrariamente. Por ejemplo en el compuesto 1, el grupo trifluorometilo es trans en relación con su conexión con el núcleo de dihidropirrolpiridina.

Tabla 1.

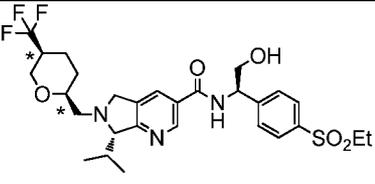
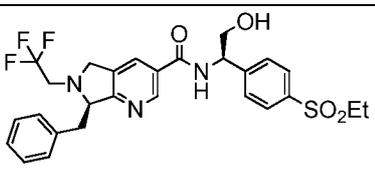
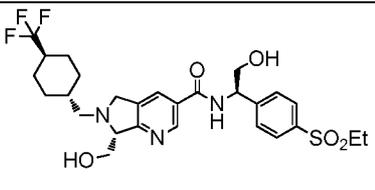
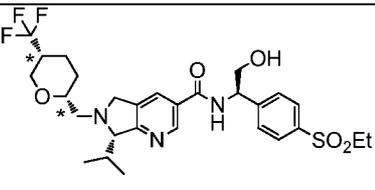
Cpt. N.º	Estructura	LC/MS (tR, método, m/z)	RMN ¹ H (CD ₃ OD)	RMN ¹⁹ F (CD ₃ OD)	Componentes intermedios
1		0,731 (1,5 min) 585,1 [M+H] ⁺	9,13 (s, 1H), 9,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,40 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,18-5,12 (m, 1H), 4,76-4,65 (m, 2H), 4,29 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,09-4,04 (m, 2H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 3H), 3,30 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,32-2,18 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 1H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,52-1,41 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,09 (s ancho, 3H).		A1, B5, C2
2		0,629 (1,5 min) 584,1 [M+H] ⁺	9,12 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,30 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,15-5,06 (m, 1H), 4,80-4,68 (m, 2H), 4,26 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,41-3,32 (m, 3H), 3,20 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,66-2,52 (m, 1H), 2,38-2,17 (m, 2H), 1,92 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,08 (s ancho, 3H).		A1, B1, C2

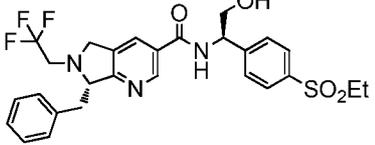
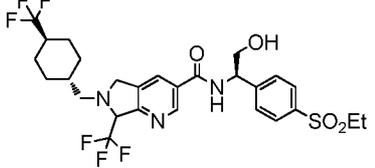
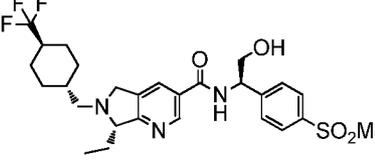
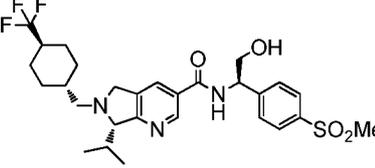
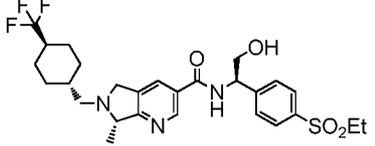
3		0,627 (1,5 min) 571,2 [M+H] ⁺	9,12 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,41 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 5,16-5,06 (m, 1H), 4,86-4,74 (m, 2H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,09-4,04 (m, 2H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,53-3,40 (m, 2H), 3,32 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,38-2,18 (m, 4H), 1,96 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 1H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,58-1,49 (m, 1H), 1,33 (s ancho, 3H), 1,28 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).	-80,56	A2, B5, C2
4		0,741 (1,5 min) 585,1 [M+H] ⁺	9,13 (s, 1H), 9,04 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,33 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,40 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 5,20-5,09 (m, 1H), 4,81-4,72 (m, 2H), 4,27 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 4,07-4,03 (m, 2H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 3H), 3,29 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,34-2,19 (m, 2H), 1,93 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 1H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,32 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,26 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,07 (s ancho, 3H).		A1, B5, C2
5		0,637 (1,5 min) 584,1 [M+H] ⁺	9,12 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 5,30 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 5,16-5,05 (m, 1H), 4,83-4,70 (m, 2H), 4,26 (d, <i>J</i> = 14,8 Hz, 1H), 3,92 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 3H), 3,20 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,58-2,47 (m, 1H), 2,33-2,16 (m, 2H), 1,93 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 1H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 1H), 1,32 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 1,21 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,06 (s ancho, 3H).		A1, B1, C2

6		0,780 (2,0 min) 571,2 [M+H] ⁺	9,12 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 9,06 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,34 (dd, <i>J</i> = 2,0 Hz, 8,4 Hz, 2H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,41 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 5,15-5,04 (m, 1H), 4,83-4,72 (m, 2H), 4,24 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 4,09-4,05 (m, 2H), 3,96- 3,89 (m, 1H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,32 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,36-2,24 (m, 4H), 1,95 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,54-1,46 (m, 1H), 1,35 (s ancho, 3H), 1,28 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).	-80,57	A2, B5, C2
7		1,06 (2,0 min) 596,6 [M+H] ⁺	9,11 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 5,01 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,23 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,13-1,94 (m, 6H), 1,87 (s, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,47 (m, 2H), 1,35 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,26 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,09 (s, 3H).	-75,4	A1, B4, C1 El acoplamiento de amida de A1 y B4 se realizó antes del tratamiento con oxona.
8		0,634 (1,5 min) 568,1 [M+H] ⁺	9,13 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 5,31 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 5,16-5,07 (m, 1H), 4,85- 4,74 (m, 2H), 3,93 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,58-3,48 (m, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,58- 2,44 (m, 1H), 2,36-2,24 (m, 2H), 1,87-1,66 (m, 9H), 1,31 (s ancho, 3H), 1,08 (s ancho, 3H).		A1, B6, C1
9		1,04 (2,0 min) 596,6 [M+H] ⁺	9,05 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,17 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,03 (m, 4H), 1,83 (s, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,28 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,22 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 1,04 (m, 3H).	-75,4	A1, B4, C1 El acoplamiento de amida de A1 y B4 se realizó antes del tratamiento con oxona.

10		0,641 (1,5 min) 570,2 [M+H] ⁺	9,10 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,31 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,83-4,73 (m, 2H), 4,34 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,94 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,51 (s ancho, 1H), 3,40-3,33 (m, 2H), 3,21 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,34-2,17 (m, 4H), 1,96 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 1,77-1,66 (m, 1H), 1,63-1,47 (m, 1H), 1,34 (s ancho, 3H), 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).	-80,56	A2, B1, C2
11		0,638 (1,5 min) 570,2 [M+H] ⁺	9,10 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,31 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,14-5,04 (m, 1H), 4,84-4,73 (m, 2H), 4,25-4,18 (m, 1H), 3,94 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,46-3,34 (m, 3H), 3,21 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,39-2,19 (m, 4H), 1,96 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,56-1,46 (m, 1H), 1,35 (s ancho, 3H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).	-80,57	A2, B1, C2
12		0,883 (2,0 min) 584,3 [M+H] ⁺	9,11 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,92 (dd, $J = 2,0$ Hz, 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,31 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,20-5,08 (m, 2H), 4,79-4,69 (m, 1H), 4,25-4,08 (m, 2H), 3,94 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,60-3,38 (m, 4H), 3,22 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,37-1,93 (m, 6H), 1,53-1,42 (m, 2H), 1,32-1,25 (m, 2H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).	-75,40	A8, B1, C1
13		0,883 (2,0 min) 584,3 [M+H] ⁺	9,12 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,93 (dd, $J = 2,0$ Hz, 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,31 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,21-5,11 (m, 2H), 4,81-4,71 (m, 1H), 4,24-4,06 (m, 2H), 3,94 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,60-3,38 (m, 4H), 3,22 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,29-1,93 (m, 6H), 1,55-1,41 (m, 2H), 1,32-1,24 (m, 2H), 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).	-75,40	A8, B1, C1

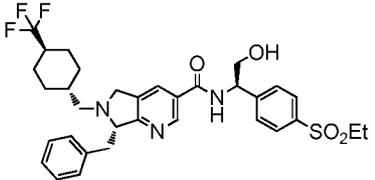
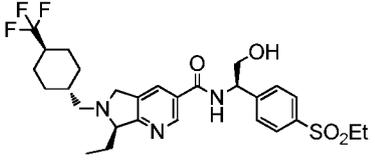
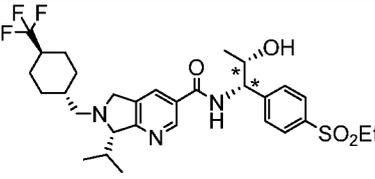
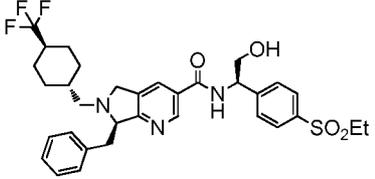
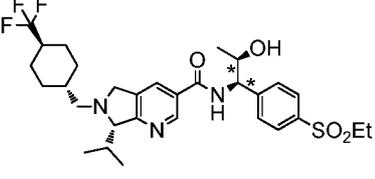
14		0,664 (1,5 min) 584,1 [M+H] ⁺	9,08 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 5,31 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 5,11-5,04 (m, 1H), 4,86-4,76 (m, 2H), 4,21 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,94 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,53-3,46 (m, 3H), 3,22 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,62-2,44 (m, 3H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,88-1,72 (m, 2H), 1,53-1,44 (m, 2H), 1,34-1,25 (m, 1H), 1,23 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,13-1,04 (m, 3H).	-73,36	A1, B1, C3
15		0,655 (1,5 min) 584,0 [M+H] ⁺	9,13 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 5,32 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 5,15-5,08 (m, 1H), 4,84-4,74 (m, 2H), 4,30-4,21 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 3H), 3,59-3,41 (m, 3H), 3,22 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,63-2,44 (m, 2H), 2,18-2,11 (m, 1H), 1,87-1,59 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 3H), 1,23 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,18-1,05 (m, 3H).	-73,33	A1, B1, C3
16		0,641 (1,5 min) 555,0 [M+H] ⁺	9,10 (s, 1H), 9,08 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,33 (dd, <i>J</i> = 2,0 Hz, 8,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,38 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 5,08 (d, <i>J</i> = 14,8 Hz, 1H), 4,83-4,71 (m, 2H), 4,07-4,03 (m, 2H), 3,49-3,33 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,24-1,93 (m, 8H), 1,48-1,38 (m, 2H), 1,36-1,18 (m, 5H).	-75,39	A2, B7, C1
17		0,811 (2,0 min) 570,2 [M+H] ⁺	9,12 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 5,31 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 5,16-5,05 (m, 2H), 4,81-4,71 (m, 1H), 4,38-4,28 (m, 2H), 3,94 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,70-3,38 (m, 2H), 3,22 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,29-1,96 (m, 6H), 1,53-1,38 (m, 2H), 1,31-1,25 (m, 2H), 1,23 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).	-75,40	A7, B1, C1 La retirada del grupo TBS se realizó en la misma etapa que la desprotección de Boc

18		0,655 (1,5 min) 584,0 [M+H] ⁺	9,10 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 5,29 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 5,14-4,95 (m, 2H), 4,85-4,74 (m, 1H), 4,26 (d, <i>J</i> = 14,0 Hz, 2H), 3,96 (s ancho, 1H), 3,92 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,74-3,53 (m, 3H), 3,20 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,55-2,36 (m, 2H), 2,20-1,95 (m, 2H), 1,62 (s ancho, 2H), 1,30 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 1,21 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,11 (s ancho, 3H).	-68,553	A1, B1, C3
19		0,787 (1,5 min) 548,0 [M+H] ⁺	9,01 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 5,29 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,74 (s ancho, 1H), 4,36 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 4,06 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 3,91 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,54-3,39 (m, 3H), 3,22 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,20 (m, 1H), 1,23 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz).	-71,60	A5, B1
20		0,809 (2,0 min) 570,2 [M+H] ⁺	9,12 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 5,32 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 5,18-5,05 (m, 2H), 4,85-4,81 (m, 1H), 4,38-4,28 (m, 2H), 3,94 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,64-3,35 (m, 2H), 3,22 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,27-1,94 (m, 6H), 1,52-1,42 (m, 2H), 1,31-1,25 (m, 2H), 1,23 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).	-75,40	A7, B1, C1 La retirada del grupo TBS se realizó en la misma etapa que la desprotección de Boc
21		0,641 (1,5 min) 584,0 [M+H] ⁺	9,12 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 5,31 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 5,13-4,94 (m, 2H), 4,85-4,76 (m, 1H), 4,29 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H), 4,01 (s ancho, 1H), 3,94 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,73-3,44 (m, 3H), 3,22 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,55-2,40 (m, 2H), 2,23-1,94 (m, 2H), 1,98 (s ancho, 2H), 1,31 - 1,25 (m, 3H), 1,23 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 1,08 (s ancho, 3H).	-68,515	A1, B1, C3

22		0,787 (1,5 min) 548,0 [M+H] ⁺	9,01 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 5,29 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,74 (s ancho, 1H), 4,36 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 4,06 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 3,91 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 3,54-3,42 (m, 3H), 3,22 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,20 (m, 1H), 1,23 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz).	-71,593	A5, B1
23		1,116 (2,0 min) 608,2 [M+H] ⁺	8,97 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 5,31 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,75-4,70 (m, 1H), 4,55 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,93 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,22 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,84 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,26-1,94 (m, 5H), 1,68-1,57 (m, 1H), 1,42-1,34 (m, 2H), 1,23 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 1,11-0,94 (m, 2H).	-75,309, -75,491	A9, B1, C1
24		0,608 (1,5 min) 554,1 [M+H] ⁺	9,18 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 5,32-5,27 (m, 1H), 5,09 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 4,83-4,65 (m, 2H), 3,92 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 3,47-3,39 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,23-1,98 (m, 10H), 1,48-1,32 (m, 5H).	-75,39	A2, B6, C1
25		0,643 (1,5 min) 568,0 [M+H] ⁺	9,10 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 5,29 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 5,15-5,10 (m, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 3,92 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,35-3,30 (m, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,19-1,95 (m, 6H), 1,48-1,08 (m, 11H).		A1, B6, C1
26		0,832 (2,0 min) 554,1 [M+H] ⁺	9,06-9,14 (m, 1H), 8,27-8,35 (m, 1H), 7,86-7,96 (m, 2H), 7,67-7,76 (m, 2H), 5,27-5,35 (m, 1H), 5,04-5,15 (m, 2H), 4,65-4,77 (m, 1H), 3,90-3,98 (m, 2H), 3,48-3,60 (m, 1H), 3,38-3,46 (m, 1H), 3,14-3,27 (m, 2H), 1,95-2,28 (m, 7H), 1,83-1,92 (m, 2H), 1,41-1,56 (m, 2H), 1,17-1,33 (m, 5H).	-75,36	A6, B1, C1

27		0,869 (2,0 min) 638,3 [M+H] ⁺	9,16-9,18 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,87-7,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,66-7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,27-5,29 (m, 1H), 4,97-5,07 (m, 4H), 3,90-3,98 (m, 2H), 3,88-3,89 (m, 2H), 3,43-3,49 (m, 4H), 3,17-3,21 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,71-2,13 (m, 13H), 0,96-1,45 (m, 9H).	-75,39	A4, B1, C1
28		0,834 (2,0 min) 554,1 [M+H] ⁺	9,09-9,12 (m, 1H), 8,29-8,33 (m, 1H), 7,89-7,95 (m, 2H), 7,68-7,75 (m, 2H), 5,28-5,35 (m, 1H), 5,06-5,14 (m, 2H), 4,66-4,75 (m, 1H), 3,92-3,96 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,51-3,60 (m, 1H), 3,38-3,45 (m, 1H), 3,18-3,25 (m, 2H), 1,94-2,30 (m, 7H), 1,85-1,91 (m, 2H), 1,41-1,56 (m, 2H), 1,16-1,30 (m, 5H).	-75,38	A6, B1, C1
29		0,644 (1,5 min) 596,1 [M+H] ⁺	8,86 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,20-5,00 (m, 3H), 4,75-4,60 (m, 1H), 4,36 (c, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,50-3,35 (m, 2H), 3,17 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,55-2,40 (m, 1H), 2,25-1,85 (m, 7H), 1,50-1,35 (m, 3H), 1,35-1,00 (m, 12H).		A1, B3, C1
30		0,644 (1,5 min) 596,2 [M+H] ⁺	8,87 (s, 1H), 8,65-8,58 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,25-4,95 (m, 3H), 4,75-4,60 (m, 1H), 4,37 (c, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,50-3,35 (m, 2H), 3,18 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,55-2,43 (m, 1H), 2,25-1,90 (m, 7H), 1,50-1,35 (m, 3H), 1,35-1,00 (m, 12H).		A1, B3, C1
31		0,609 (1,5 min) 624,1 [M+H] ⁺	9,14-9,15 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,91-7,95 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 7,71-7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,05-5,35 (m, 2H), 4,73-4,77 (m, 2H), 3,91-4,08 (m, 4H), 3,42-3,50 (m, 2H), 3,21-3,23 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,69-2,23 (m, 11H), 1,17-1,49 (m, 9H).	-75,407	A3, B1, C1

32		0,748 (1,5 min) 569,2 [M+H] ⁺	9,11-9,12 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 9,06-9,07 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,36-8,39 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,82-7,86 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,40-5,43 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 5,11-5,15 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 4,75-4,90 (m, 2H), 4,07-4,11 (m, 2H), 3,35-3,44 (m, 4H), 2,01-2,28 (m, 8H), 1,19-1,50 (m, 10H).	-75,39	A2, B5, C1
33		0,647 (1,5 min) 569,1 [M+H] ⁺	9,12 (s, 1H), 9,08-9,09 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 8,40-8,42 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,86-7,89 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,40-5,43 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 5,12-5,16 (d, <i>J</i> = 14,8 Hz, 1H), 4,84-4,90 (m, 2H), 4,08-4,10 (m, 2H), 3,35-3,44 (m, 4H), 2,05-2,28 (m, 8H), 1,19-1,50 (m, 10H).	-75,38	A2, B5, C1
34		0,574 (1,5 min) 480,0 [M+H] ⁺	9,14 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,93-7,91 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,73-7,71 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,47-7,36 (m, 5H), 5,51-5,23 (m, 2H), 4,93-4,91 (m, 2H), 4,62-4,58 (m, 1H), 3,95-3,93 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,33-3,32 (m, 1H), 3,25-3,19 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,25-1,21 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).		A5, B1
35		0,578 (1,5 min) 480,0 [M+H] ⁺	9,14 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,93-7,91 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,73-7,71 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,47-7,36 (m, 5H), 5,33-5,23 (m, 2H), 4,97-4,92 (m, 2H), 4,62-4,59 (m, 1H), 3,95-3,93 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,33-3,32 (m, 1H), 3,25-3,19 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,25-1,21 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).		A5, B1
36		0,617 (1,5 min) 583,1 [M+H] ⁺	9,11 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,35-8,26 (m, 2H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,38 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 5,18-5,08 (m, 1H), 5,05-4,94 (m, 1H), 4,80-4,67 (m, 1H), 4,08-4,01 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,27 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,56-2,47 (m, 1H), 2,37-2,23 (m, 2H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,95-1,60 (m, 7H), 1,30 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 1,24 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 1,07 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).		A1, B5, C1

37		0,660 (1,5 min) 630,1 [M+H] ⁺	9,15 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,94-7,92 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,73-7,71 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,54-7,41 (m, 5H), 5,34-5,28 (m, 2H), 5,22-5,18 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 4,71-4,67 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 3,98-3,93 (m, 3H), 3,25-3,19 (m, 4H), 2,66-2,64 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 4H), 1,71-1,68 (m, 2H), 1,36-1,29 (m, 2H), 1,25-1,21 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 0,88-0,82 (m, 2H).	-75,445	A5, B1, C1
38		0,745 (1,5 min) 568,3 [M+H] ⁺	9,11 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,90-7,94 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 5,28-5,35 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 5,04-5,15 (m, 1H), 4,68-4,83 (m, 2H), 3,91-3,96 (m, 2H), 3,37-3,53 (m, 2H), 3,20-3,24 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 1,96-2,28 (m, 8H), 1,20-1,50 (m, 10H).	-75,407	A2, B1, C1
39		0,631 (1,5 min) 596,1 [M+H] ⁺	9,10 (s, 1H), 9,04 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 5,20-5,00 (m, 3H), 4,75-4,65 (m, 1H), 4,18 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 3,50-3,35 (m, 2H), 3,20 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,60-2,45 (m, 1H), 2,25-1,90 (m, 7H), 1,55-1,35 (m, 3H), 1,35-1,00 (m, 12H).		A1, B2, C1
40		0,651 (1,5 min) 630,1 [M+H] ⁺	9,15 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,93-7,91 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,73-7,71 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,55-7,41 (m, 5H), 5,34-5,28 (m, 2H), 5,22-5,18 (d, <i>J</i> = 14,8 Hz, 1H), 4,89-4,86 (d, <i>J</i> = 14,8 Hz, 1H), 3,98-3,93 (m, 3H), 3,25-3,19 (m, 4H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 4H), 1,71-1,68 (m, 2H), 1,36-1,29 (m, 2H), 1,25-1,21 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 0,88-0,82 (m, 2H).	-75,445	A5, B1, C1
42		0,775 (1,5 min) 596,3 [M+H] ⁺	9,07 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 5,25-5,07 (m, 3H), 4,75-4,65 (m, 1H), 4,19 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,19 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,25-1,90 (m, 7H), 1,55-1,35 (m, 3H), 1,35-1,00 (m, 12H).		A1, B2, C1

43		0,718 (1,5 min) 558,4 [M+H] ⁺	9,20-9,14 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 5,35-5,25 (m, 1H), 5,11-5,04 (m, 1H), 4,75-4,64 (m, 2H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,54 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,42-3,30 (m, 3H), 3,19 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,55-2,43 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 2H), 2,01-1,86 (m, 3H), 1,29 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 1,28-1,20 (m, 3H), 1,20 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,07 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).	A1, B1
44		0,620 (1,5 min) 583,1 [M+H] ⁺	9,11 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,31-8,24 (m, 2H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,38 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 5,13-5,06 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,75-4,67 (m, 1H), 4,10-4,03 (m, 2H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,30 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,56-2,47 (m, 1H), 2,25-1,92 (m, 7H), 1,52-1,37 (m, 2H), 1,30 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 1,24 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 1,22-1,15 (m, 1H), 1,08 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).	A1, B5, C1
45		0,625 (1,5 min) 583,1 [M+H] ⁺	9,11 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,35-8,25 (m, 2H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,39 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 5,18-5,09 (m, 1H), 4,88-4,81 (m, 2H), 4,75-4,65 (m, 1H), 4,10-4,03 (m, 2H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,32 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,56-2,47 (m, 1H), 2,25-1,92 (m, 7H), 1,52-1,37 (m, 2H), 1,30 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 1,24 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 1,22-1,15 (m, 1H), 1,08 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).	A1, B5, C1
47		0,761 (1,5 min) 582,3 [M+H] ⁺	9,19-9,21 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 9,12-9,13 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,30-8,31 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,90-7,95 (m, 2H), 7,71-7,73 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 5,27-5,35 (m, 1H), 5,14-5,18 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz, 1H), 4,71-7,75 (d, <i>J</i> = 15,2 Hz, 1H), 3,91-3,96 (m, 2H), 3,34-3,47 (m, 2H), 3,20-3,25 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 2,54-2,56 (m, 1H), 2,07 (m, 6H), 1,08-1,52 (m, 14H).	A1, B1, C1

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Ensayo de unión a ROR γ Radio-Ligy (Ensayo 1)

Los compuestos de la presente invención se probaron para determinar su capacidad para unirse a ROR γ en un ensayo de competencia libre de células con radio-ligando (RL) disponible comercialmente, 25-hidroxi [26,27-³H]-colesterol (PerkinElmer, # NET674250UC), para un sitio de unión al ligando en una proteína del dominio de unión al ligando ROR γ (LBD) recombinante expresada como una fusión de 6xHis-Glutatión-S-Transferasa (GST). El ensayo se realizó en placas SPA de 96 pocillos (PerkinElmer, n.º cat. 1450-401) en tampón HEPES 50 mM, pH 7,4, que contiene NaCl 150 mM, MgCl₂ 5 mM, glicerol al 10 % (v/v), CHAPS 2 mM, β -octilglucopiranosido 0,5 mM y DTT 5 mM. Los compuestos probados se disolvieron en DMSO, y diluciones seriadas semi-log (3,162x) de los compuestos se prepararon en el mismo disolvente. Dos μ l de las soluciones de DMSO se mezclaron con 28 μ l de 8,6 nM 25-hidroxi [26,27-³H] - colesterol y 50 μ l de ROR γ LBD 24 nM. La placa se agitó durante 700 rpm durante 20 minutos y se incubó durante 10 min a TA, tras lo cual se añadieron 40 de perlas de poli-Lys YSi SPA (PerkinElmer, n.º cat. RPNQ0010) para alcanzar 50 μ g de las perlas por pocillo. La placa se incubó en un agitador orbital durante 20 min y luego durante 10 min sin agitación a temperatura ambiente. La señal de SPA para la radiación beta de tritio se registró en el lector de placas PerkinElmer Microbeta. Los valores de porcentaje de inhibición se calcularon en función de la señal alta obtenida con el control DMSO y la señal baja observada con el agonista inverso ROR γ estándar 10 μ M T0901317 (SigmaAldrich, n.º de cat. T2320). Los datos de porcentaje de inhibición frente a concentración se ajustaron en un modelo de cuatro parámetros, y los valores de CI₅₀ se calcularon a partir del ajuste como los correspondientes a los puntos de inflexión en las curvas de dosis-respuesta. Las constantes inhibitorias (K_i) se calcularon usando la siguiente ecuación, en la que [RL] es la concentración en el ensayo y K_D es una constante de disociación de 25-hidroxi [26,27-³H] -colesterol:

$$K_i = \frac{CI_{50}}{\left(1 + \frac{[RL]}{K_D}\right)}$$

Ensayo de ROR γ t 5xRORE en células Jurkat (Ensayo 2)

Los compuestos de la presente invención se probaron para determinar la actividad de los agonistas inversos de ROR γ en un ensayo de actividad transcripcional. Se usó luciferasa Nanoluc® secretada como indicador de la actividad transcripcional de ROR γ t de longitud completa (ATCC, n.º cat. TIB-152). Se construyó un plásmido informador insertando 5 repeticiones del Elemento de Respuesta ROR (RORE) AAAGTAGGTCA (SEQ ID NO: 1) en un plásmido sin promotor pNL1.3 [secNluc] (Promega, n.º cat. N1021) disponible comercialmente usando los sitios de restricción KpnI y HindIII. El plásmido de expresión para ROR γ t se adquirió (GeneCopoeia, n.º cat. EX-T6988-MO2). Se transfectaron células Jurkat (30 millones de células) con 11 μ g de EX-T6988-MO2 y 26 μ g del plásmido informador en medios OptiMEM® usando los reactivos Lipofectamine® LTX y Plus™ (Life Technologies, n.º cat. 15338-100). Después de 5-6 h de incubación a 37 °C/5 % de CO₂, se recogieron las células, se resuspendieron en medio RPMI libre de fenol-rojo que contiene 10 % (v / v) de FBS deslipidado (Hyclone, n.º cat. SH₃ 0855.03) y se dispensaron en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos de fondo transparente (CoStar, N.º de catálogo 3603), a 80.000 células por pocillo. Los compuestos analizados se añadieron a las células en el mismo medio (la concentración final de DMSO fue del 0,1 % (v / v), y las placas se incubaron a 37 °C / 5 % de CO₂ durante 16-18 h. La actividad de la luciferasa en los sobrenadantes condicionados se determinó con reactivos de ensayo NanoGlo® (Promega, n.º cat. N1130). Los valores de porcentaje de inhibición se calcularon basándose en los controles totalmente inhibidos y no inhibidos (DMSO), y los valores se regresaron contra los compuestos probados para derivar los valores de CI₅₀ usando un modelo de ajuste no lineal de cuatro parámetros.

Ensayo de sangre entera humana (ensayo 3)

Los compuestos de la invención se probaron en el ensayo de sangre total humana para medir sus efectos en la producción de IL-17A según lo determinado por la secreción de citoquinas en 50 % de sangre / sobrenadante de medios. Mezclas de sangre entera heparinizada con sodio (aislada de donantes humanos sanos) y el activador de linfocitos T CytoStim, en presencia o ausencia de compuesto, se colocaron en placas esterilizadas, placas de 24 pocillos tratadas con cultivo tisular. De manera específica, las mezclas en cada pocillo fueron las siguientes: (1) 500 μ l de sangre entera, (2) 250 μ l de compuesto diluido en medio RPMI-1640 que contiene 10 % de HyClone™ FCS (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA), Gibco® Pen / Strep y Gibco® NEAA (Life Technologies, Grand Island, NY), y (3) 250 μ l de CytoStim (Miltenyi Biotec, Alemania) diluidos a una concentración final de 10 μ l / ml en medio de cultivo celular completo.

Las mezclas se incubaron a 37 °C, 5 % de CO₂ durante 48 horas, después de lo cual, 200 μ l de sobrenadante limpio (es decir, sin glóbulos rojos) de cada pocillo se transfirieron a un pocillo en una placa de 96 pocillos. La expresión de citoquinas IL-17A se determinó usando 25 μ l del sobrenadante transferido diluido con 25 μ l de Diluyente 43 del kit de IL-17A V-PLEX™ Humano (cat. # K151RFD-4, Meso Scale Discovery, Rockville, MD). El ensayo se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante, incluidos los reactivos. Las placas IL-17A V-PLEX™ se leyeron usando el Meso Scale Discovery Imager (Modelo 1200). Los niveles de IL-17A se extrapolaron a partir de una curva estándar mediante un modelo de ajuste no lineal de cuatro parámetros y se expresaron como pg / ml. Estos valores fueron regresados contra los compuestos de los compuestos probados para derivar los valores de CI₅₀ mediante un modelo de ajuste no lineal de cuatro parámetros.

Ensayo de hERG (ensayo 4)

Los compuestos de la invención se probaron in vitro contra el canal de iones de potasio hERG (gen relacionado con éter-a-go-go humano) (un sustituto de IKr, el canal de iones de potasio cardíaco del rectificador retardado de activación rápida).

El tampón era una solución salina fisiológica tamponada con HEPES (HB-PS) compuesta por: NaCl 137 mM, KCl 4,0 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 10 mM, glucosa 10 mM, el pH se ajustó a 7,4 con NaOH, y 0,3 % de DMSO. Los productos químicos utilizados en la preparación de la solución se adquirieron de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), a menos que se indique lo contrario, y fueran de pureza de grado de reactivo ACS o superior.

Las células HEK (riñón embrionario humano) 293 se transfectaron de forma estable con el ADNc de hERG.

Para el experimento de fijación de voltaje, la inhibición del inicio y del estado estacionario de la corriente de potasio hERG se realizó mediante un patrón de pulso con amplitudes fijas (despolarización: +20 mV durante 2 s; repolarización: -50 mV durante 2 segundos), repetida a intervalos de 10 segundos, a partir de un potencial de mantenimiento de -80 mV. La corriente cola máxima se midió durante la etapa de 2 segundos a -50 mV. Un estado estable se mantiene durante al menos 30 segundos antes de aplicar el compuesto o el control positivo (cisaprida). Las corrientes de cola máxima se midieron hasta que se alcanzó un nuevo equilibrio.

La adquisición de datos y los análisis se realizaron utilizando la suite de pCLAMP® (véase, 8.2) (MDS Analytical Technologies, Sunnyvale, CA). El estado estacionario se definió por la tasa constante de cambio de tiempo límite (dependencia lineal del tiempo). El estado estacionario antes y después de cada aplicación de compuesto se usó para calcular el porcentaje de corriente inhibida en cada concentración.

Los datos de concentración-respuesta se ajustaron a una ecuación de la siguiente forma:

$$\% \text{ de inhibición} = \{1 - 1 / [1 + ([Prueba] / CI50)^N]\} * 100$$

donde [Prueba] fue la concentración del compuesto, CI50 fue la concentración del compuesto a la mitad de la inhibición máxima, N fue el coeficiente de Hill y el% de inhibición fue el porcentaje de corriente inhibida en cada concentración de compuesto. Los ajustes de mínimos cuadrados no lineales se resolvieron con el complemento Solver para Excel 2003 (Microsoft, WA) y se calculó la CI50.

Los resultados de los ensayos 1 y 2 se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2:

Compuesto n.º	Intervalo de Ki de unión a RORγ* (nM) (Ensayo 1)	Intervalo de CI50 de RORγt5X* (nM) (Ensayo 2)
1	+++	+++
2	+++	+++
3	+++	
4	+++	+++
5	+++	+++
6	++	
7	+++	++
8	+++	+
9	++	
10	+++	+++
11	+++	+++
12	++	
13	+++	+++
14	+++	+++
15	+++	+++
16	++	
17	+	

ES 2 715 458 T3

18	+++	+
19	+++	++
20	++	
21	+++	+
22	+++	+++
23	+++	+++
24	+++	+++
25	+++	+++
26	+++	++
27	+++	+++
28	+	
29	++	
30	++	
31	+++	+++
32	++	
33	+++	+++
34	++	
35	++	
36	+++	+
37	+++	+++
38	++	
39	+++	+++
40	++	
41	+++	+++
42	+++	+++
43	+++	+++
44	+++	+++
45	+++	+++
46	+++	+++
47	+++	+++

*+ significa > 1000 nM; ++ significa 100 nM - 1000 nM; +++ significa <100 nM.

Los resultados de los ensayos 3 y 4 se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3:

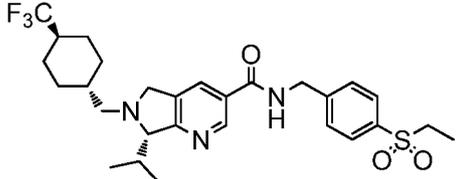
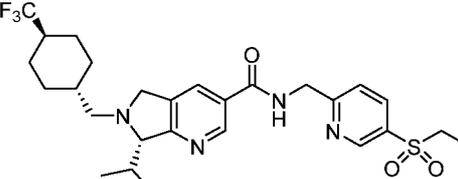
Número de compuesto	Ensayo de 50 % se sangre entera CI50, nM* (Ensayo 3)	Ensayo hERG (Compuesto a 3 µM) % de inhibición (Ensayo 4)
1	+++	
2	+++	
4	+++	
5	+++	
10	+++	
14	+++	
25	++	3,2
33	+++	29,1
39	++	32,7
41	+++	7,7
42	+	63,9

44	+	28,6
45	+	
46	+++	44,3
47	+	

*+ significa > 200 nM; ++ significa 100 nM - 200 nM; +++ significa <100 nM.

Los resultados de los ensayos 1 a 4 con compuestos comparadores se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4:

Compuesto comparador	Intervalo de Ki de unión a RORγ ^A (nM) (Ensayo 1)	Intervalo de CI50 de RORγt5X ^A (nM) (Ensayo 2)	Ensayo de 50 % se sangre entera CI50, nM ^B (Ensayo 3)	Ensayo de hERG (compuesto a 3 μM) % de inhibición (Ensayo 4)
	+++	+++		57,0
	+++	+++	+	45,4

^A+ significa > 1000 nM; ++ significa 100 nM - 1000 nM; +++ significa <100 nM.
^B+ significa > 200 nM; ++ significa 100 nM - 200 nM; +++ significa < 100 nM.

5

Aunque los inventores han descrito numerosas realizaciones de esta invención, es evidente que los ejemplos básicos pueden alterarse para proporcionar otras realizaciones que utilizan los compuestos y métodos de la presente invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de la presente invención es para definirse en las reivindicaciones adjuntas más bien que por las realizaciones específicas que se han representado a modo de ejemplo.

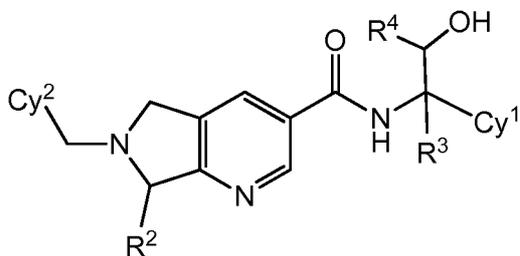
10

Salvo que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos que se utilizan en el presente documento tienen el mismo significado que el normalmente entendido por alguien con una habilidad habitual en la técnica.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:

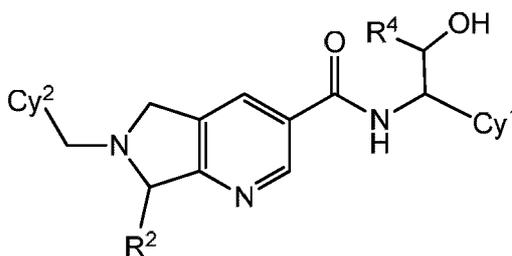


5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 10 R^2 es alquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), bencilo, alcoxi (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₃), tetrahidropirano o -CH₂-tetrahidropirano;
- R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;
- Cy^1 es fenilo o piridilo, cada uno sustituido con alquil (C₁-C₃)sulfonilo; y
- 15 Cy^2 es hidrógeno, haloalquilo (C₁-C₃), ciclohexilo o tetrahidropirano, en donde el ciclohexilo y el tetrahidropirano están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre haloalquilo (C₁-C₃) y (alcoxi)C₁-C₃.

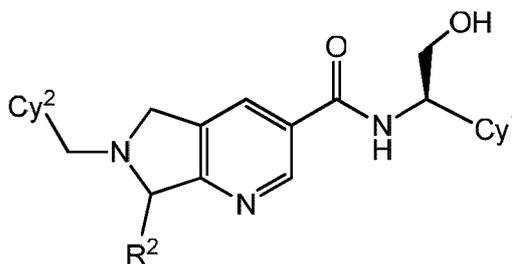
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula:



20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

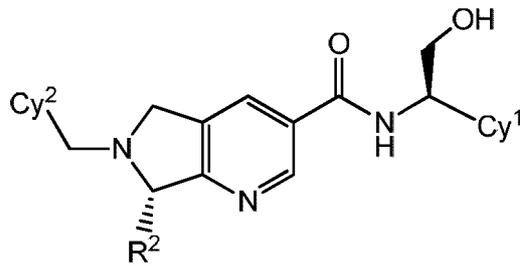
3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el compuesto es de la fórmula:



25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

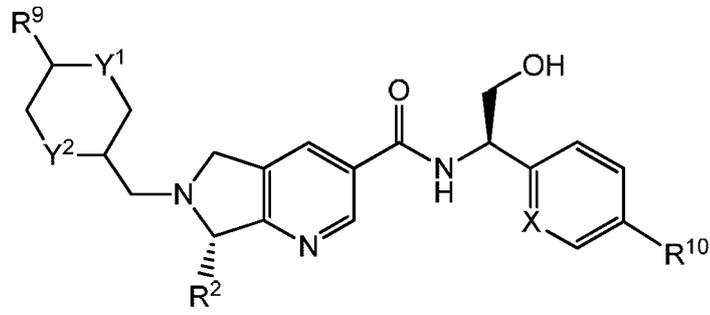
30 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto es de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde Cy² is ciclohexilo o tetrahidropiraniolo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre haloalquilo(C₁-C₃) y (alcoxi) C₁-C₃.

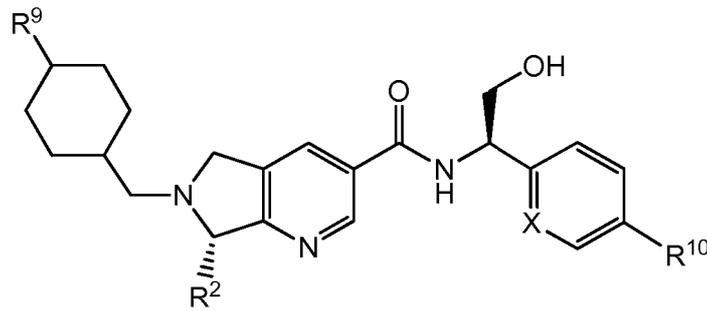
10 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto es de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

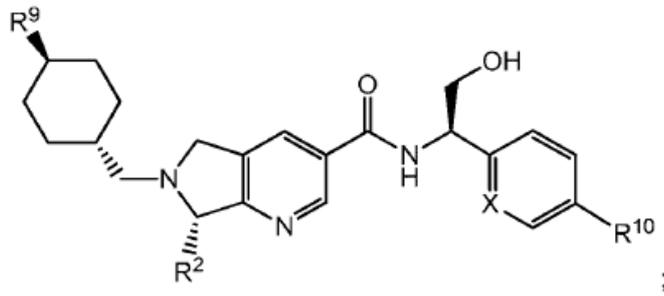
15 X es CH o N;
 Y¹ es O e Y² es CH₂, Y¹ es CH₂ e Y² es O, o Y¹ e Y² son cada uno CH₂;
 R⁹ es halo alquilo(C₁-C₃); y
 R¹⁰ alquilsulfonilo (C₁-C₃).

20 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el compuesto es de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el compuesto es de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

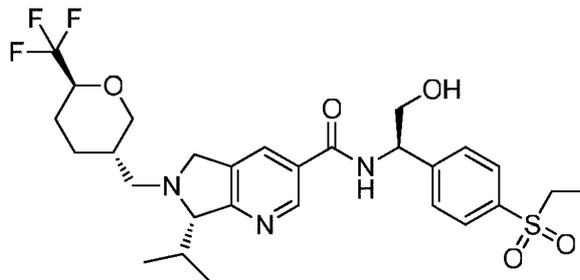
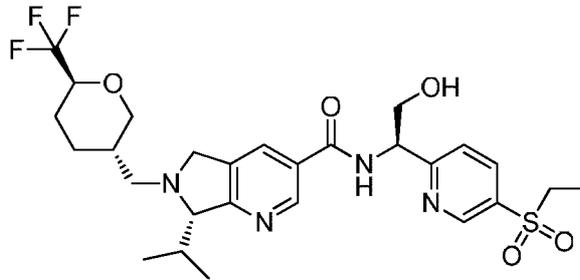
5 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^2 es metilo, etilo, bencilo o isopropilo.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^2 es etilo o isopropilo.

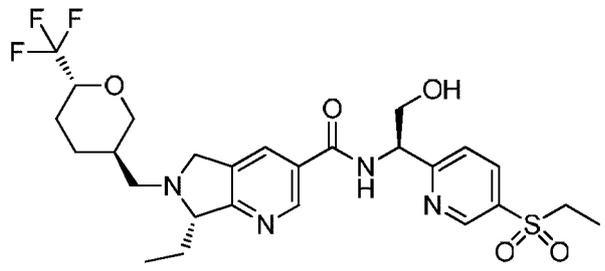
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en donde R^9 es CF_3 ; y R^{10} es SO_2Et o SO_2Me .

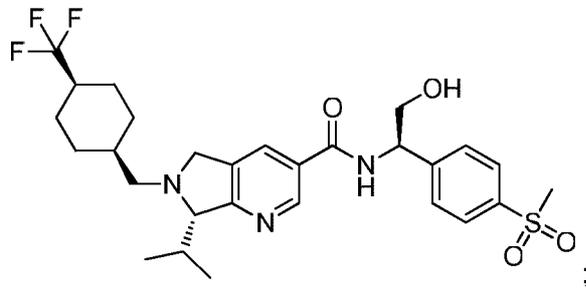
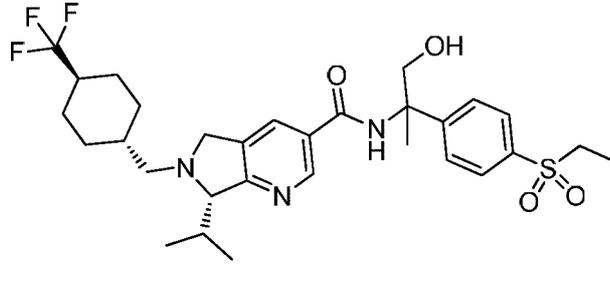
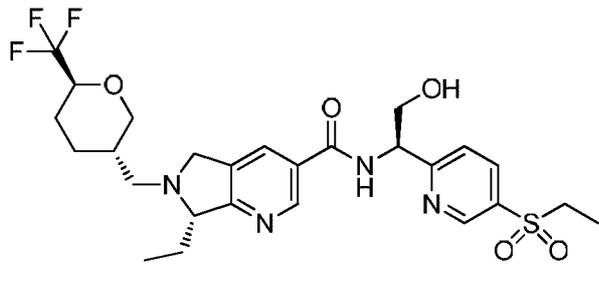
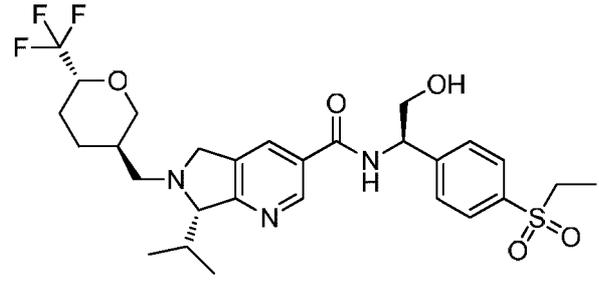
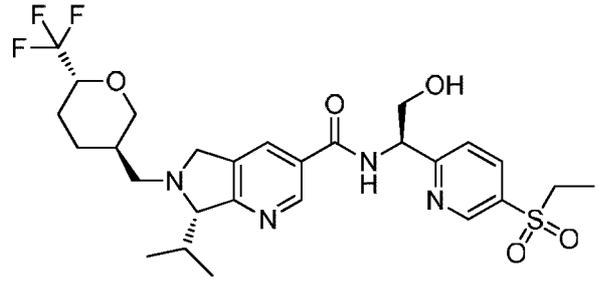
10

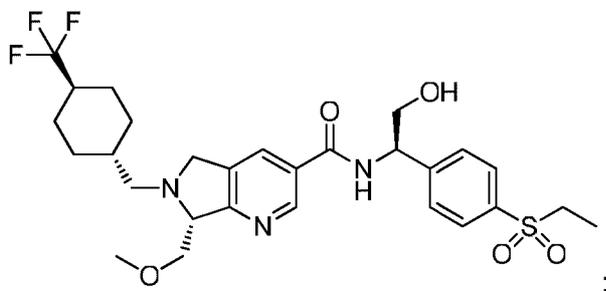
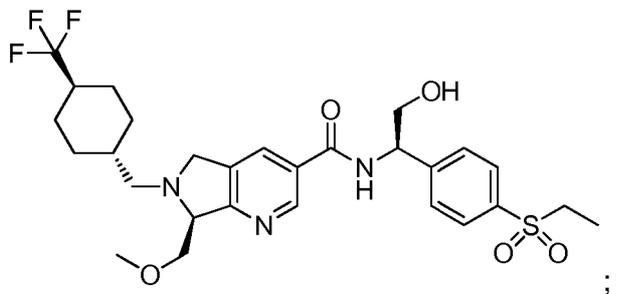
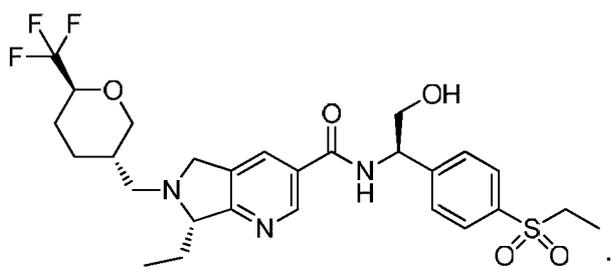
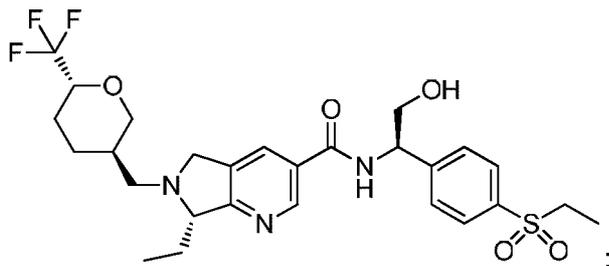
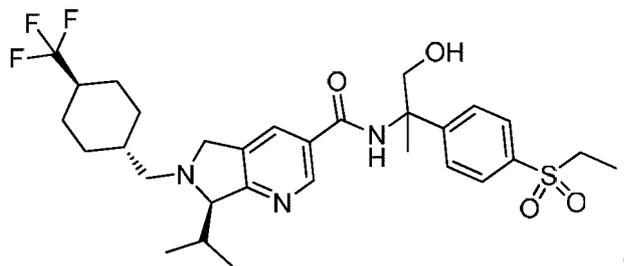
12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre

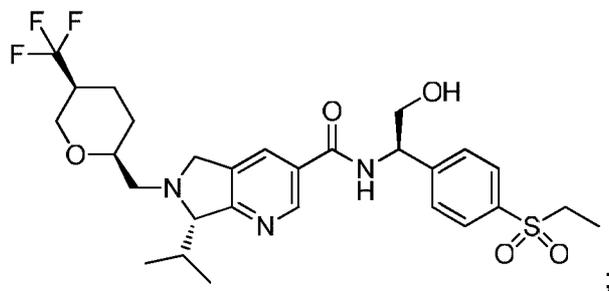
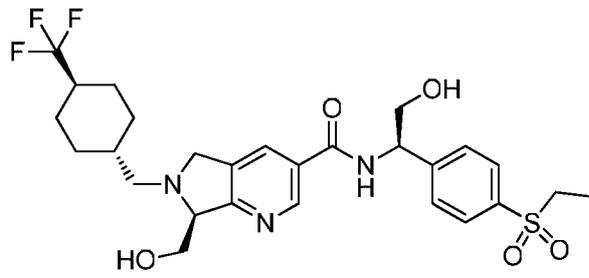
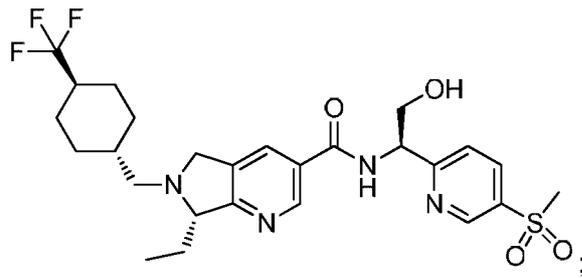
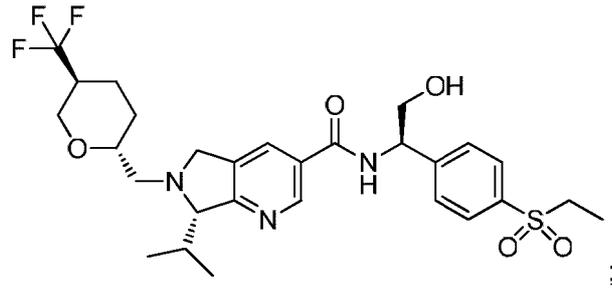
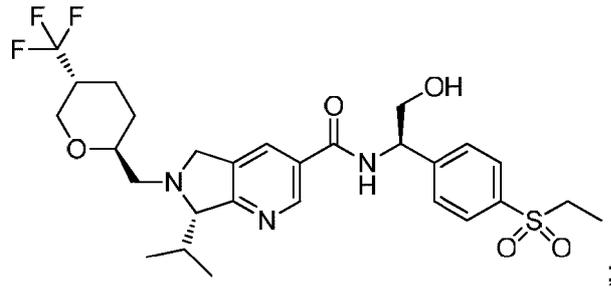


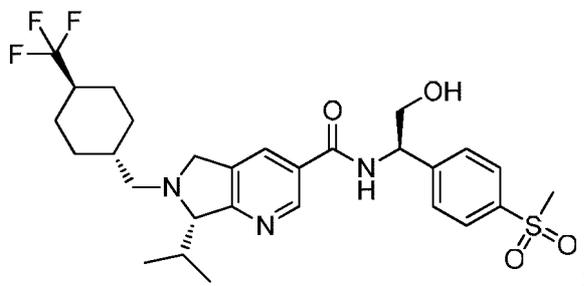
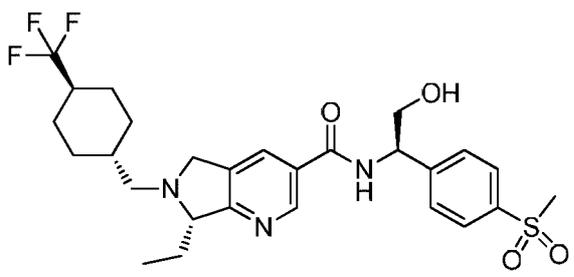
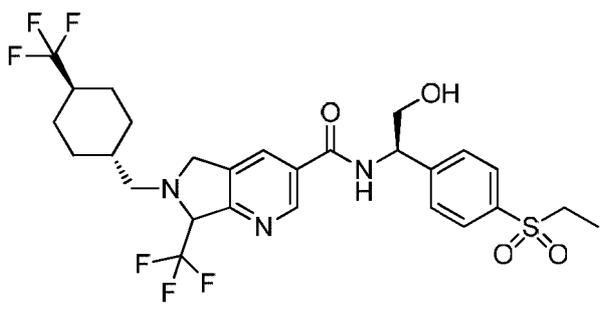
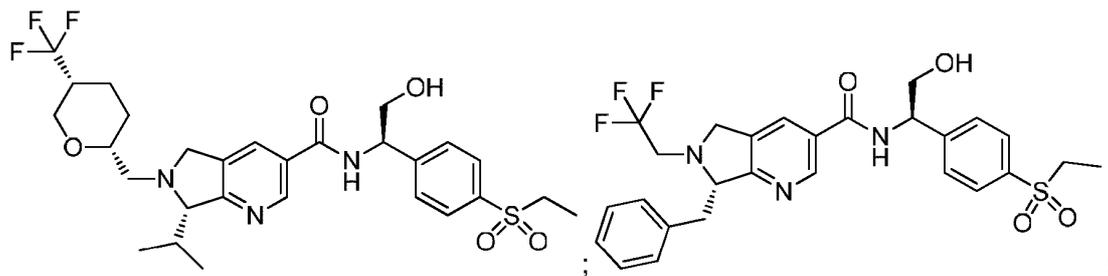
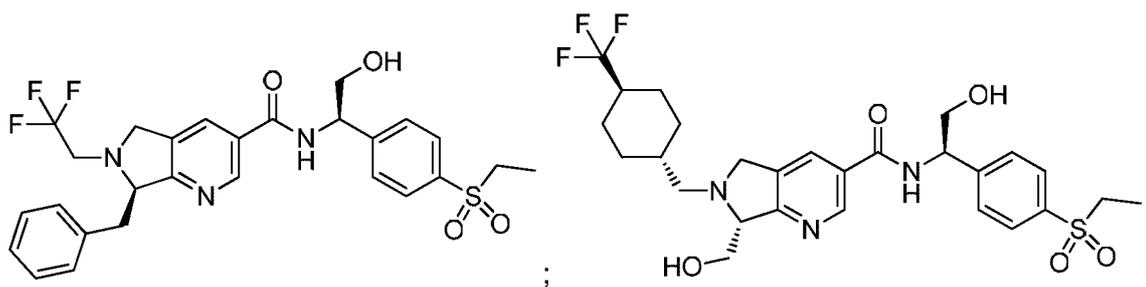
15

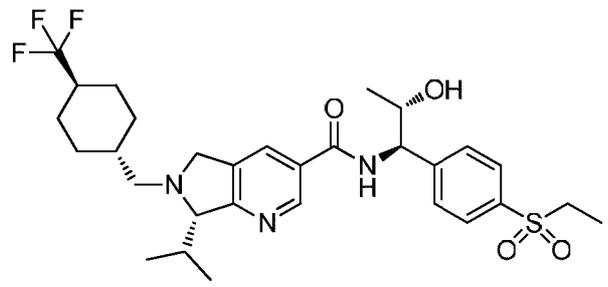
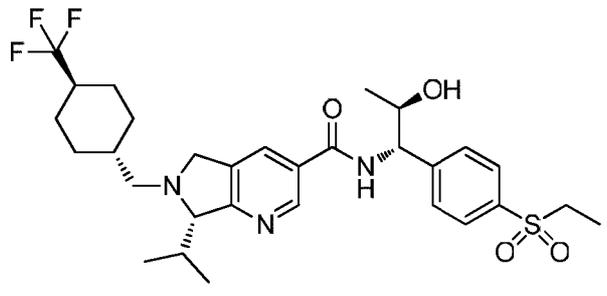
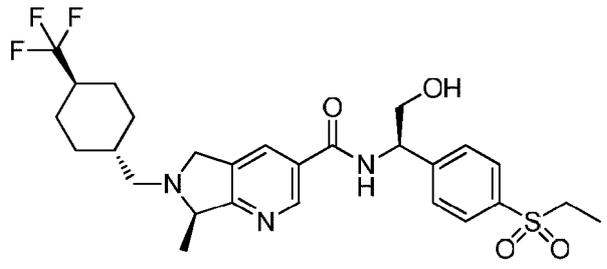
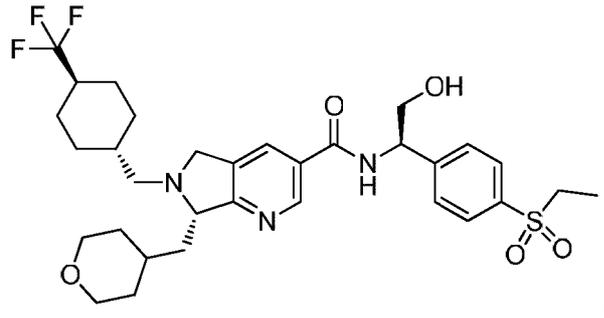
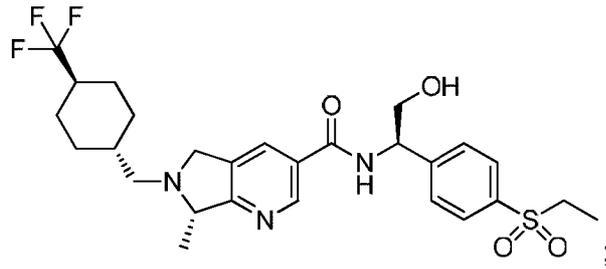


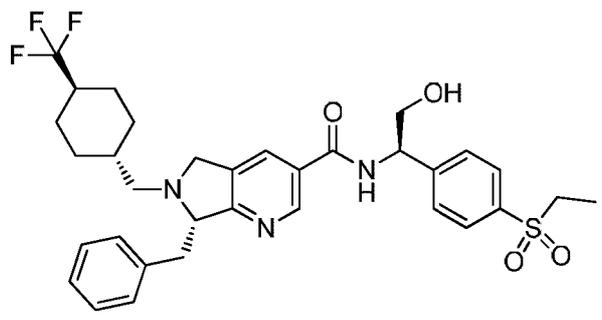
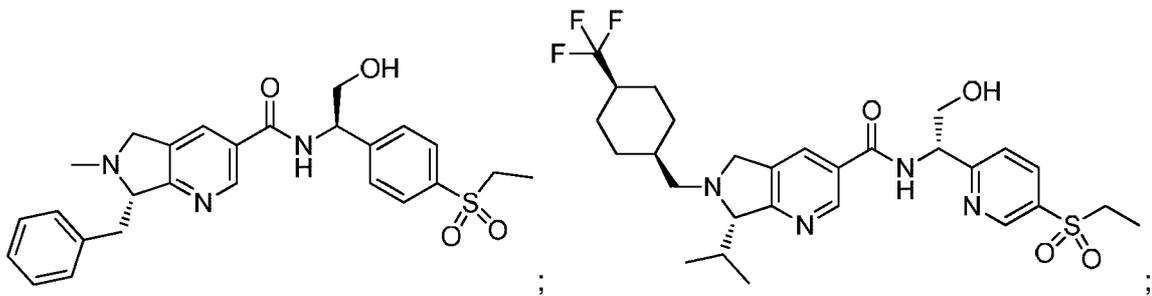
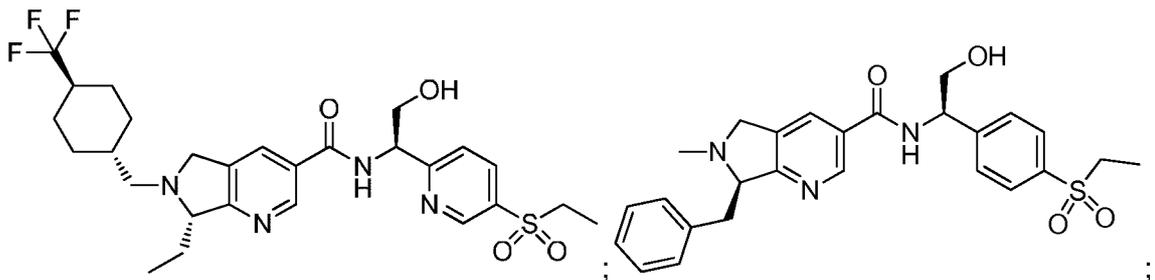
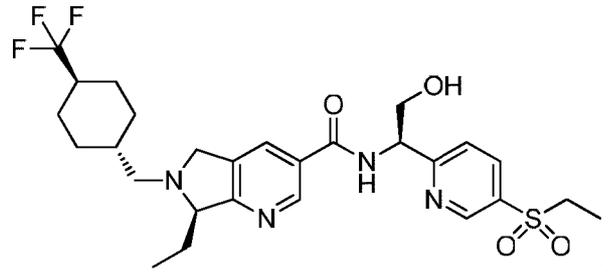
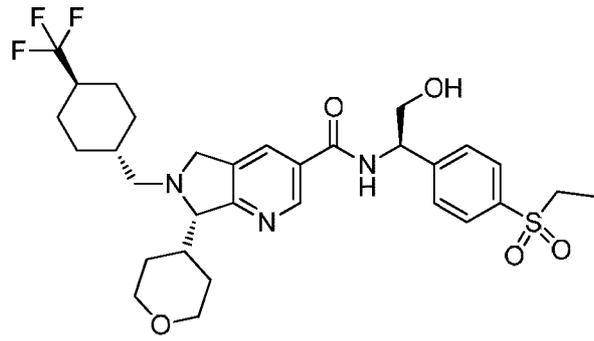


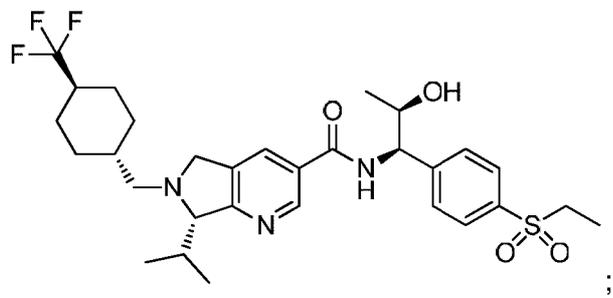
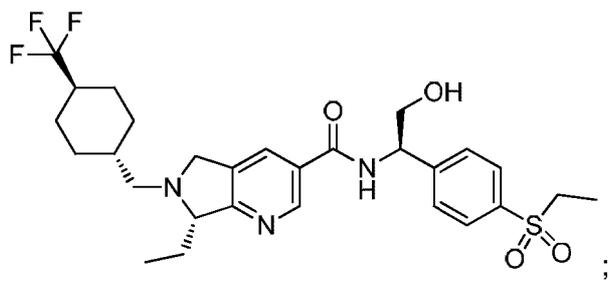
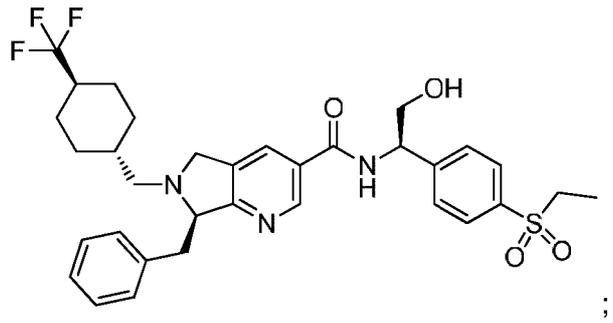
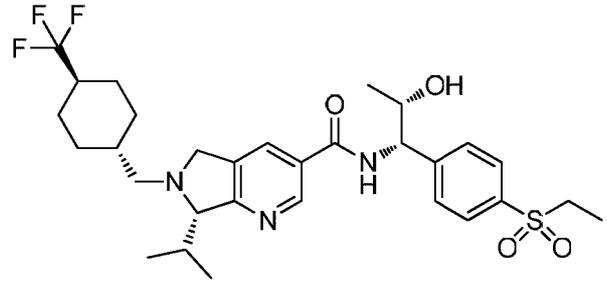
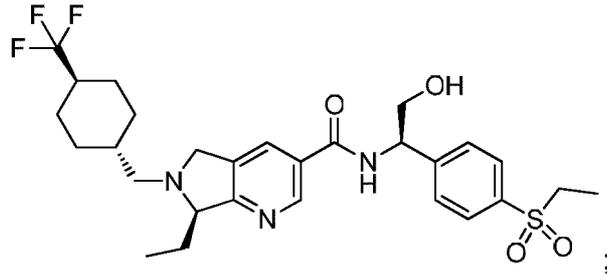


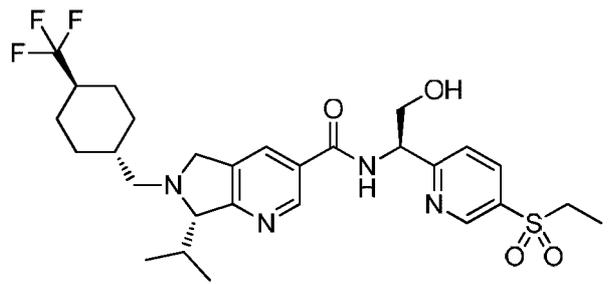
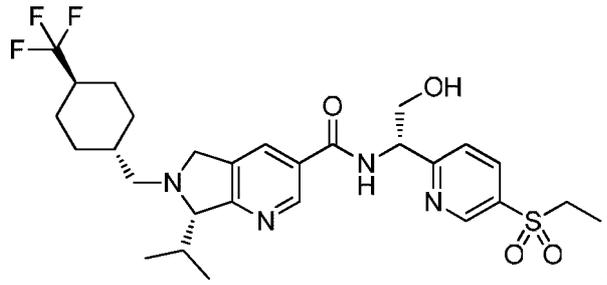
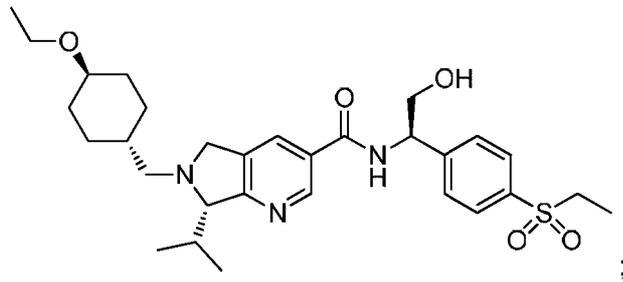




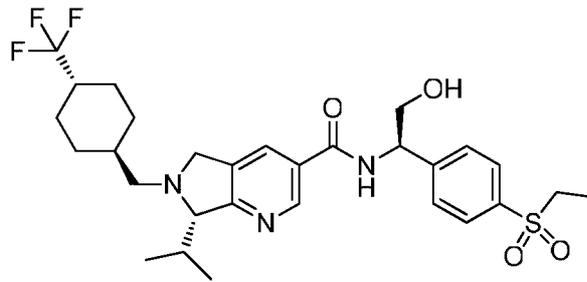




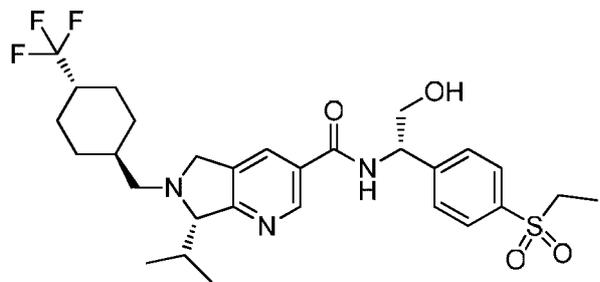




5

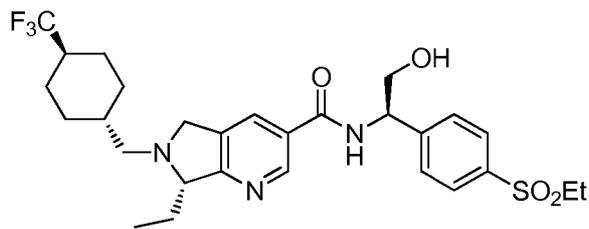


10 y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 15. Un método para tratar una o más enfermedades o trastornos en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 16. El método de la reivindicación 15, en el que la enfermedad o el trastorno se seleccionan entre asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, acné, urticaria, fibrosis quística, rechazo de aloinjertos, esclerosis múltiple, esclerodermia, artritis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artrosis, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, enfermedad de Hashimoto, pancreatitis, diabetes autoinmune, diabetes de tipo I, enfermedad ocular autoinmune, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enteritis regional, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), síndrome inflamatorio del intestino (SII), síndrome de Sjögren, neuritis óptica, obesidad, hepatosteatois, inflamación asociada al tejido adiposo, resistencia a la insulina, diabetes tipo II, neuromielitis óptica, miastenia grave, degeneración macular relacionada con la edad, ojo seco, uveítis, síndrome de Guillain-Barre, psoriasis, artritis psoriásica (APs), asma resistente a esteroides, enfermedad de Graves, escleritis, depresión mayor, trastorno afectivo estacional, PTSD, trastorno bipolar, autismo, epilepsia, enfermedades de Alzheimer, trastornos del SNC asociados al sueño y/o los ritmos circadianos alterados, endometriosis, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), enfermedad de Behcet, dermatomiositis, polimiositis, enfermedad de injerto frente a huésped, cirrosis biliar primaria, fibrosis hepática, enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), sarcoidosis, colangitis esclerosante primaria, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo I, síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo II, enfermedad celíaca, neuromielitis, artritis idiopática juvenil, esclerosis sistémica, infarto de miocardio, hipertensión pulmonar, artrosis, leishmaniasis cutánea, poliposis senonasal y cáncer.
- 20 17. El método de la reivindicación 16, en el que la enfermedad o el trastorno se seleccionan entre asma, dermatitis atópica, acné, enfermedad de Crohn, enteritis regional, colitis ulcerosa, síndrome de Sjögren, uveítis, enfermedad de Behcet, dermatomiositis, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico (LES), esclerodermia, psoriasis, artritis psoriásica (APs), asma resistente a esteroides y artritis reumatoide.
- 25 30

