

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 735 411**

51 Int. Cl.:

A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2010** E 16163733 (5)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019** EP 3093291

54 Título: **Octahidropirrol[3,4-c]pirroles disustituidos como moduladores del receptor de orexina**

30 Prioridad:

23.10.2009 US 254509 P

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

18.12.2019

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**CHAI, WENYING;
LETAVIC, MICHAEL, A.;
LY, KIEV, S.;
PIPPEL, DANIEL, J.;
RUDOLPH, DALE, A.;
STROTHER, KATHLEEN, C.;
SAVALL, BRAD, M.;
SHAH, CHANDRAVADAN, R.;
SHIREMAN, BROCK, T.;
SOYODE-JOHNSON, AKINOLA;
STOCKING, EMILY, M. y
SWANSON, DEVIN, M.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 735 411 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

Octahidropirrolo[3,4-c]pirroles disustituidos como moduladores del receptor de orexina

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a ciertos compuestos de octahidropirrolo[3,4-c]pirroles disustituidos, las composiciones farmacéuticas que los contienen, métodos para elaborarlos, y su uso para la modulación del receptor de orexina y para el tratamiento de estados de enfermedad, trastornos y condiciones reguladas por la actividad receptores de orexina.

10 Antecedentes de la invención

La señalización de la orexina (o hipocretina) es regulada por dos receptores y dos agonistas de péptidos. Los 2 péptidos de orexina (orexina A y orexina B) que se denominarán de aquí en adelante en este documento como orexina se enlazan a todos los receptores de alta afinidad, denominados receptores de orexina-1 y orexina-2. El receptor de orexina-1 es selectivo a favor de la orexina A, mientras que el receptor de orexina-2 se enlaza a ambas orexinas con afinidades similares. Las orexinas, son productos de división del mismo gen, la orexina de prepro. En el sistema nervioso central, neuronas que expresan a prepro-orexina, el precursor del cual surge a la orexina, se encuentran en el núcleo piriformal, en el hipotálamo dorsal y en el hipotálamo lateral (C. Peyron et al., J. Neurosci., 1998, 18(23), 9996-10015). Células orexinérgicas en estos núcleos, se proyectan a muchas áreas del cerebro, extendiéndose rostralmente hacia los bulbos olfatorios y caudalmente hacia la médula espinal (van den Pol, A.N. et al., J. Neuroscience (Ciencia Neural), 1999, 19(8), 3171-3182).

La distribución amplia en el CNS de las proyecciones de orexina y de neuronas que expresan a receptores de orexina sugiere la interacción de la orexina en varias funciones fisiológicas incluyendo; la alimentación, la bebida, el despertamiento, el estrés, la gratificación, el metabolismo y la reproducción (T. Sakurai, Nature Reviews Neuroscience (Ciencia Neural Revisiones Naturales), 2007, 8(3), 171-181).

La necrosis objetivo de las células que expresan a la prepro-orexina sugiere que los roles fisiológicamente más importantes de las orexinas son posiblemente efectos en el despertamiento, en la alimentación y en el metabolismo (J. Hara et al., Neuron, 2001, 30, 345-354). Una proyección neuronal prominente de la orexina a través del nervio vago regula, probablemente, los efectos de la orexina central en parámetros cardíacos (W.K. Samson et al., Brain Res., 1999, 831, 248-253; T. Shirasaka et al., Am. J. Physiol., 1999, 277, R1780-R1785; C.-T. Chen et al., Am. J. Physiol., 2000, 278, R692-R697), de secreción ácida gástrica y de motilidad gástrica (A.L. Kirchgessner y M.-T. Liu, Neuron (Neurona), 1999, 24, 941-951; N. Takahashi et al., Biochem. Biophys. Res. Commun (Común), 1999, 254, 623-627).

Algunas líneas de evidencia indican que el sistema de orexinas es un modulador importante del despertamiento. Roedores a los cuales se les administraron orexinas intracerebroventricularmente pasaron más tiempo despiertos (Piper et al., J. Neurosci. 2000, 12, 726-730). Los efectos mediados por la orexina en el despertamiento han sido vinculados a proyecciones neurales de orexina a neuronas histaminérgicas en el núcleo tuberomamilar (TMN - tuberomammillary nucleus) (Yamanaka et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 2002, 290, 1237-1245). Las neuronas TMN expresan principalmente al receptor de orexina-2 y al receptor de orexina-1 a un nivel más bajo. Los roedores cuyo gen de orexina de prepro ha sido eliminado, o aquellos cuyas neuronas orexinérgicas han sido lesionadas, muestran ciclos alterados de sueño/despertamiento similares a aquellos presentados por la narcolepsia (Chemelli et al., Cell (Célula) 1999, 98, 437-451; Hara et al., 2001, *mencionado anteriormente*). Modelos de perros de narcolepsia han demostrado tener presentes a roles mutantes o no funcionales de orexina-2 (Lin et al., Cell (Células) 1999, 98, 365-376). La narcolepsia humana parece estar enlazada a una señalización deficiente de la orexina, posiblemente relacionada a la ablación inmunológica de neuronas orexinérgicas en el hipotálamo lateral (Mignot et al., Am. J. Hum. Genet. 2001, 68: 686-699; Minot y Thorsby, Nueva Inglaterra J. Med. 2001, 344, 692), o en casos raros, a mutaciones en el gen de la orexina-2 (Peyron et al., Nature (Naturaleza) Med. 2000, 6, 991-997). La presentación que dice que las ratas, los perros y los humanos tratados con antagonistas duales receptoras de orexina-1/2, ACT-078573 (Brisbare-Roch et al., Nature Medicine (Medicina Natural), 2007, 13, 150-155) mostraron en conjunto una alerta reducida con señales características clínicas y de EEG (electroencefalográficas) de sueño, suministra evidencia para apoyar un rol para el sistema de orexinas en la regulación de los estados de despertamiento, de sueño y de alerta. La información EEG indica que la orexina-2 podría ser más importante que la orexina-1 en la modulación de sueño/despertamiento en (P. Malherbe et al., Molecular Pharmacology (Farmacología Molecular) (2009) 76(3):618-31; C. Dugovic et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2009, 330(1), 142-151). Enfermedades del ciclo de sueño-despertamiento son, por lo tanto, objetivos posibles para la terapia de antagonistas de receptores de la orexina-2. Ejemplos de aquellos trastornos incluyen a enfermedades de transición de sueño/despertamiento, insomnio, el síndrome de piernas inquietas, síndrome de desfase horario, el síndrome de sueño perturbado y enfermedades de sueño que son secundarias a enfermedades neurológicas (por ejemplo, manías, depresiones, depresiones maniacas, esquizofrenias y síndromes de dolor (por ejemplo, la fibromialgia, el dolor neuropático).

El sistema de orexinas también interactúa con los sistemas cerebrales de dopamina. Inyecciones intracerebroventriculares de orexinas en ratones, incrementan la actividad locomotriz, el acicalamiento y la estereotipia; estos efectos en el comportamiento son reversados por la administración de antagonistas de receptores de la dopamina D₂ (Nakamura et al., Brain Research (Investigación del Cerebro), 873(1), 181-7). Por lo tanto, los moduladores de la orexina-2 podrían ser útiles para tratar varios trastornos neurológicos; por ejemplo, agonistas o reguladores-impulsadores para tratar la catatonía, antagonistas o reguladores-reductores para tratar a la enfermedad de Parkinson, al síndrome de Tourette, a ansiedades, delirios y demencias.

Evidencia reciente indica un rol para la orexina en la patogénesis para la enfermedad de Alzheimer (Kang et al., Science Express (Enunciado Científico), 2009, 1-10). Se demostró que los niveles de fluidos intersticiales cerebrales de amiloide-beta fluctuaron diurnamente en humanos y roedores con privación de sueño conllevando a los roedores a incrementar significativamente los niveles de fluidos intersticiales de amiloides-beta. Infusiones de un antagonista dual de orexinas en roedores suprimió los niveles intersticiales de amiloides-beta y abolió la variación diurna natural de amiloides-beta. La reducción de los niveles de amiloides-beta en los fluidos intersticiales está correlacionado con formaciones reducidas de placas de mieloides, una señal de la enfermedad de Alzheimer, y consecuentemente la regulación del tiempo de sueño podría inhibir potencialmente la acumulación de amiloides-beta y retrasar el progreso de la enfermedad de Alzheimer.

Las neuronas de orexina se proyectan a muchas regiones del cerebro asociadas con la función de gratificación (T. Sakurai, *mencionado anteriormente*) e investigaciones que se enfocan en modelos animales de consumo de drogas, de gratificación y de reinstauración, han expandido el vínculo entre el sistema de orexinas y adicciones. Un conjunto completo de información sugiere que el abuso de las drogas activa el sistema de orexinas, que a su vez incrementa la gratificación de las drogas o la búsqueda de drogas (G. Aston-Jones et al., Neuropharmacology (Neurofarmacología), 2009, 56 (Suppl 1) 112-121. Por lo tanto, se han demostrado interacciones entre la nicotina (J. K. Kane et al., Endocrinology (Endocrinología), 2000, 141(10), 3623-3629; J. K. Kane et al., Neurosci. Lett., 2001, 298(1), 1-4), la morfina (D. Georgescu, et al., J. Neurosci., 2003, 23(8), 3106-3111) y las anfetaminas (C. J. Winrow et al., Neuropharmacology (Neurofarmacología), 2010, 58(1), 185-94) y el sistema de orexinas. En forma de ejemplo, el consumo de etanol en una cepa que prefiere alcohol de las ratas mostró regular-incrementar el ARNm de orexinas en el hipotálamo lateral y que un antagonista receptor de orexinas-1 redujo la respuesta operante para el etanol (Lawrence, et. al., Br. J. Pharmacol., 2006, 148, 752-759). Tratamientos con un antagonista de orexina-1 también ha demostrado reducir la respuesta operante para el etanol (Richards, et. al., Psychopharmacology (Psicofarmacología), 2008, 199 (1), 109-117). Otros estudios han demostrado la activación incrementada de Fos de neuronas orexinas después de una reinstauración contextual para la búsqueda de etanol (Dayas, et. al., Biol. Psychiatry (Psiquiatría), 2008, 63 (2), 152-157 y Hamlin, et. al., Neuroscience (Neurociencia), 2007, 146, 525-536). Estudios también han demostrado un consumo incrementado de las ratas después de una infusión de orexinas en el núcleo paraventricular del hipotálamo o en el hipotálamo lateral (Schneider, et. al., Alcohol. Clin. Exp. Res., 2007, 31(11), 1858-1865). Estos estudios suministran evidencia que la modulación del sistema de orexinas afecta la preferencia de alcohol y por lo tanto antagonistas de orexina posiblemente serán útiles para el tratamiento del alcoholismo.

Orexinas y sus receptores han demostrado en el plexo mientérico y de la submucosa del sistema nervioso entérico, que las orexinas incrementan la motilidad in vitro (Kirchgessner y Liu, Neuron (Neurona) 1999, 24, 941-951) y estimulan la secreción de ácidos gástricos in vitro (Takahashi et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 1999, 254, 623-627). Efectos mediados por las orexinas en los intestinos podrían ser impulsados por una proyección a través del nervio vago (van den Pol, 1999, *mencionado anteriormente*), puesto que una vagotomía o atropina previenen el efecto de una inyección intracerebroventricular de orexina en lo referente a la secreción de ácidos gástricos (Takahashi et al., 1999, *mencionado anteriormente*). Antagonistas receptores de orexina u otros reguladores-reductores de sistemas mediados por los receptores de orexina son, por lo tanto, tratamientos potenciales para úlceras, el síndrome de intestino irritable, diarrea y reflujo gastroesofágico.

La masa corporal también podría ser afectada por la regulación mediada por la orexina del apetito y del metabolismo (T. Sakurai et al., Cell (Célula), 1998, 92(4), 573-585; T. Sakurai, Reg. Pept., 1999, 85(1), 25-30). Algunos efectos de la orexina en el metabolismo y en el apetito podrían ser regulados en los intestinos, donde, tal como fue mencionado, las orexinas alteran la motilidad gástrica y la secreción de ácidos gástricos. Antagonistas receptores de orexina, por lo tanto, posiblemente serán útiles en el tratamiento de sobrepeso u obesidad y condiciones relacionadas con el sobrepeso o la obesidad, tales como la resistencia a la insulina, la diabetes de tipo II, la hiperlipidemia, cálculos biliares, anginas, hipertensión, falta de aliento, taquicardias, infertilidades, apneas del sueño, dolores de la espalda y de las articulaciones, venas varicosas, y la osteoartritis. En contraste, los agonistas receptores de orexinas posiblemente son útiles en el tratamiento de peso bajo y condiciones relacionadas tales como la hipotensión, la bradicardia, la amenorrea e infertilidades relacionadas, enfermedades alimenticias tales como la anorexia y la bulimia.

Orexinas administradas intracerebroventricularmente han demostrado incrementar la presión arterial media y el pulso cardíaco en animales que se mueven libremente (despiertos) (Samson et al., Brain Res. 1999, 831, 248-

253; Shirasaka et al., *Am. J. Physiol.* 1999, 277, R1780-R1785) y en animales anestesiados con uretano (Chen et al., *Am. J. Physiol.* 2000, 278, R692-R697), con resultados similares. Agonistas receptores de orexina podrían, por lo tanto, ser candidatos para tratamientos de la hipotensión, la bradicardia, y fallas cardíacas relacionadas a estas, mientras que los agonistas receptores de orexinas podrían ser útiles para tratamientos de la hipertensión, taquicardias y otras arritmias, anginas de pecho y fallas agudas del corazón.

A partir del debate anterior, puede observarse que la identificación de moduladores de receptores de orexinas, en una realización, y moduladores del receptor de la orexina-2, serían de una ventaja grandiosa en el desarrollo de agentes terapéuticos para el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades que son mediadas a través de estos sistemas receptores.

Una citación de una referencia en este documento no deberá ser considerada como una admisión de que aquella referencia es un invento anterior a este.

Varios moduladores receptores de orexina en forma de moléculas pequeñas han sido reportados, por ejemplo, los derivados de aminas cíclicas de N-arilo (publicación internacional número WO2003002561, 9 de enero de 2003), derivados de diamina de etileno (publicación internacional número WO2003051872, 26 de junio de 2003), derivados del ácido sulfonilamino-acético (publicación internacional número WO2004033418, 22 de abril de 2004), derivados de aminas cíclicas de acetilo de N-arilo (publicación internacional número WO2004041791, 21 de mayo de 2004), derivados de diazepam (publicación internacional número WO2007126935, 8 de noviembre de 2007), derivados de amidoetiltoéter (publicación internacional número WO2007126934, 8 de noviembre de 2007), derivados de bis-amidas 2-sustituidas de prolina (publicación internacional número WO2008008551, 17 de enero de 2008), derivados conectados de diazepam (publicación internacional número WO2008008517, 17 de enero de 2008), derivados sustituidos de diazepam (publicación internacional número WO2008008518, 17 de enero de 2008; US20080132490, WO2009058238), derivados conectados de diazepam de oxo (publicación internacional número WO2008143856 27 de noviembre de 2008), derivados de etileno de 1,2-diamido (publicación internacional número WO2009022311, 19 de febrero de 2009), derivados de heteroarilos (publicación internacional número WO20090163485, 25 de junio de 2009), derivados de piperidinilo sustituidos de metilo (publicación internacional número WO2009124956, 15 de octubre de 2009), derivados N,N-di sustituidos-1,4-diazepan (Cox et al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (Cartas de Química Bio - orgánica y Medicinal), 2009, 19(11), 2997-3001), ligandos receptores de orexinas/hipocretinas (Boss, et al., *Journal of Medicinal Chemistry* (Revista de Química Medicinal, 2009, 52(4), 891-903) 3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonanos (Coleman et al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (Cartas de Química Bio - orgánica y Medicinal), 2010, 20(14), 4201-4205), agonistas receptores duales de orexina, [(7R)-4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona, (Cox, et al., *Journal of Medicinal Chemistry* (Revista de Química Medicinal), 2010 53(14) 5320-5332), derivados de carboxamida de piridazina (publicación internacional número WO2010051238), derivados de benzamidas 2,5-bisustituidas (publicación internacional número WO2010051237, 6 de mayo de 2010), isonicotinamidas (publicación internacional número WO2010051236), derivados de heterocicliilbenzoilpiperazinas (publicación internacional número WO201048012), derivados sustituidos de diazepam (publicación internacional número WO2010048017), derivados sustituidos de pirrolidina (publicación internacional número WO2010048014), derivados de triazolbenzoilpiperidina (publicación internacional número WO2010048010), derivados de triazolilbenzoilmorfolina (WO2010048013), derivados restringidos en lo que se refiera conformación de 1,4-diazapano disustituido de N,N (Coleman et al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (Cartas de Química Bio - orgánica y Medicinal), 2010, 20(7), 2311-2315), derivados de carboxamida de tripiridilo (publicación internacional número WO2010017260), derivados de viperina sustituidos de imidazopiridilmetilo (publicación internacional número WO2010072722), derivados de piperidina sustituidos de imidazopirazina (US2010160344, 24 de junio de 2010; US20100160345, 24 de junio de 2010; publicación internacional número WO2010060472, 3 de junio de 2010, derivados de N-[[[(1R,4S,6R)-3-(2-piridinilcarbonil)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-il]metil]-2-heteroarilamina (publicación internacional número WO2010063663), derivados de N-[[[(1S,4S,6S)-3-(2-piridinilcarbonil)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-il]metil]-2-heteroarilamina (publicación internacional número WO2010063662), derivados de imidazopirimidina (publicación internacional número WO2010060471), y derivados de imidazopirazina (publicación internacional número WO2010060470). Todavía existe la necesidad, sin embargo, para moduladores potentes receptores de orexina con propiedades farmacéuticas deseables.

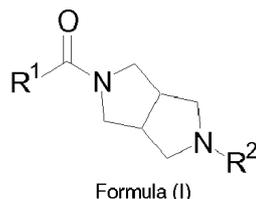
Compuestos sustituidos de diaza-bicíclica han demostrado ser agentes activos del sistema nervioso central (publicación internacional número WO2001081347, 1 de noviembre de 2001; US2002/0019388, 14 de febrero de 2002), moduladores de receptores de acetilcolina de $\alpha 7$ ((US2005/101602, 12 de mayo de 2005; US2005/0065178, 24 de marzo de 2005 y Frost et al, *Journal of Medicinal Chemistry* (Revista de Química Medicinal) 2006, 49(26), 7843-7853), inhibidores transportadores de prolina para el tratamiento de discapacidades cognitivas (WO2008067121, 5 de junio de 2008) y para mejorar la cognición (WO 2006 124897, 23 de noviembre de 2006 y US20060258672, 16 de noviembre de 2006), en forma de ligandos receptores andrógenos para el tratamiento de condiciones asociadas con receptores andrógenos incluyendo al cáncer (WO2009081197, 2 de julio de 2009), y como inhibidores de deacetilasa de histona para el tratamiento de cánceres, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades autoinmunes (WO20060123121, 23 de noviembre de 2006).

La WO2009/037394 A2 se refiere a compuestos de octahidropirrololo[3,4-c]pirrolo que son supuestamente útiles como moduladores del receptor de orexina.

RESUMEN DE LA INVENCION

Ciertos derivados de octahidropirrololo[3,4-c]pirrolos disustituídos han demostrado tener actividades moduladoras de orexinas. Por tanto, el invento es dirigido a las realizaciones generales y preferidas definidas, respectivamente, por las reivindicaciones independientes y dependientes adjuntas a la presente.

En un aspecto general, el invento es dirigido a una entidad química de la fórmula (I):



en donde

R¹ es fenilo sustituido o no sustituido con uno o dos miembros R^a y sustituido en la posición orto con R^b;

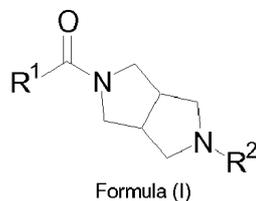
R^a es halo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

R^b es triazol o pirimidina sustituido o no sustituido con halo o alquilo C₁₋₄;

R² es un anillo heteroarilo de 6 miembros que contiene dos miembros de nitrógeno sustituidos con uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste de: halo, alquilo C₁₋₄, CD₃, D, alcoxi C₁₋₄, ciclopropilo, morfolin-2-ilo, CO₂alquilo C₁₋₄, CO₂H, CH₂OH, C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, CF₃, CN, OH, NO₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, fenilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y pirrolidin-1-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I).

Se divulga una entidad química de Fórmula (I):



en donde:

R¹ es un miembro seleccionado de un grupo que consiste de:

A) Fenilos sustituidos o no sustituidos con 1 a 2 miembros R^a, y sustituidos en la posición orto con R^b;

R^a es seleccionado independientemente de un grupo que consiste de -H, halo, -C₁₋₄alquilo, -C₁₋₄alcoxi, y -NO₂, donde 2 miembros R^a adyacentes podrían juntarse para formar a un anillo aromático de 6 miembros;

R^b es un miembro seleccionado de un grupo que consiste de:

a) halo, -C₁₋₄alcoxi, -C₁₋₄alquilo, -CF₃, -OCF₃, o -CN;

b) Un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene como miembros a un oxígeno y a un sulfuro;

c) Un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que contiene a 1, 2 o 3 miembros nitrógenos, conteniendo opcionalmente a un miembro oxígeno, sustituido o no sustituido con halo o C₁₋₄alquilo; y

d) Fenilo sustituido o no sustituido con halo, -CH₃, o -CF₃;

B) Piridina sustituida o no sustituida con 1 o 2 miembros R^c y sustituida con R^d, donde R^d está posicionada en una forma adyacente al punto de adherencia de R¹;

R^c es C₁₋₄alquilo;

R^d es seleccionado de un grupo que consiste de:

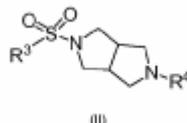
- 5 a) Un anillo heteroarilo de 5-6 miembros seleccionado de un grupo que consiste de: 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1 H-pirazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, piridinilo, 3-metil-piridin-2-ilo; 1-(tetrahidro-2H-pirano-2-il)-1H-pirazol-5-ilo), fenilo, y pirimidina-2-ilo; y
- b) -CF₃, -Br, y -C₁₋₄alcoxi;
- 10 c) Un anillo heteroarilo de 5 miembros seleccionado de un grupo que consiste de: 2-metil-1,3-tiazol-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, oxazol, isoxazolilo, tiofen-2-ilo, y furano-2-ilo, cada uno sustituido con un fenilo sustituido o no sustituido con -F; y
- 15 d) Un anillo arilo o heteroarilo de 5-13 miembros seleccionado de un grupo que consiste de: 3-metilfurano-2-ilo, 9H-fluoreno, quinolina, cinolina; 3-(1H-pirrol-1-il)tiofen-2-ilo, 8-[1,2,3]-triazol-2-il-naftaleno-1-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-5-ilo, 1H-indol-7-ilo, 4-fluoronaftaleno-1-ilo, y naftaleno-1-ilo;

R² es un miembro seleccionado del grupo que consiste de:

- 20 A) Un anillo heteroarilo de 6 miembros que contiene a 2 miembros nitrógenos sustituidos con uno o más miembros seleccionados independientemente de un grupo que consiste de: halo, -C₁₋₄alquilo, -CD₃, -D, -C₁₋₄alcoxi, ciclopropilo, morfolina-2-ilo, -CO₂C₁₋₄alquilo, -CO₂H, -CH₂OH, -C(O)N(C₁₋₄alquilo)₂, -CF₃, -CN, -OH, -NO₂, -N(C₁₋₄alquilo)₂, fenilo, furano-2-ilo, tiofeno-2-ilo, 1 H-pirazol-4-il, y pirrolidina-1-ilo;
- 25 B) Piridina sustituida con 1 o 2 miembros seleccionados independientemente de un grupo que consiste de: halo, -C₁₋₄alquilo, -C₁₋₄alcoxi, y -CF₃;
- C) Un anillo hetero arilo de 9 miembros seleccionados de un grupo que consiste de: benzooxazol-2-ilo, 6-fluoro-1,3-benzotiazol, 1,3-benzotiazol, 6-metoxi-1,3-benzotiazol, 6-metil-1,3-benzotiazol, 6-cloro-benzotiazol-2-ilo, y 4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina;
- 30 D) Un anillo heteroarilo de 10 miembros seleccionado de un grupo que consiste de: quinoxalina-2-ilo, 3-metilquinoxalina-2-ilo, 6,7-difluoroquinoxalina-2-ilo, 3-(trifluorometil)quinoxalina, quinolina, 4-metilquinolina, y 6-fluoroquinazolina-2-ilo; y
- 35 E) 4-metil-1,3,5-triazina-2-ilo o 2-metilpirimidina-4(3H)-ona.

Se divulga una entidad química de la fórmula (II):

40



45 donde

R³ es un fenilo sustituido o no sustituido con un miembro seleccionado independientemente de un grupo que consiste de:

-C₁₋₄alcoxi, y fenilo; y

50 R⁴ es un miembro seleccionado de un grupo que consiste de: (5-trifluorometil)-piridina-2-ilo, (5-trifluorometil)-pirimidina-2-ilo, 4,6-dimetilpirimidina-2-ilo, y quinoxalina-2-ilo.

Realizaciones adicionales son suministradas por sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (II).

55

En ciertas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) o la fórmula (II) es un compuesto seleccionado de aquellas especies descritas o ejemplificadas en descripciones detalladas más adelante.

60 En un aspecto adicional, el invento se refiere a composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o condición médica regulada por la actividad de los receptores de orexinas, que comprenden a un monto efectivo de por lo menos una entidad química seleccionada de los compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (II) y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I).

65 Composiciones farmacéuticas de acuerdo al invento podrían comprender además a uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 En otro aspecto, la realizaciones químicas de este invento son útiles en calidad de moduladores de receptores de orexinas. Por lo tanto, el invento es dirigido a por lo menos una entidad química seleccionada de los compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (II) y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (II) para su uso en un método para modular la actividad de receptores de orexinas, incluyendo cuando aquél receptor está en un sujeto, donde dicho método comprende exponer al receptor de orexinas a un monto efectivo de dicha por lo menos una entidad química.

10 En otro aspecto, el invento está dirigido a por lo menos una entidad química de los compuestos de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece de o se le ha diagnosticado con una enfermedad, trastorno, o afección médica mediada por la actividad del receptor de orexina, en donde dicho método comprende administrar al sujeto con necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de dicha por lo menos una entidad química. En la descripción detallada se exponen métodos de tratamiento adicionales.

15 En otro aspecto, un método para estudiar a compuestos marcados isotópicamente en estudios metabólicos (preferiblemente con ^{14}C), estudios de reacciones cinéticas (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección o de toma de imágenes [tales como tomografías de emisión de positrones (PET - positron emission tomography) o tomografías computarizadas de emisión de un solo fotón (SPECT - single-photon emission computed tomography)] incluyendo a ensayos de distribución de tejidos con medicamentos o sustratos, o en tratamientos radiactivos de pacientes. Por ejemplo, un compuesto marcado con ^{18}F u ^{11}C podría ser particularmente preferido para estudios PET o un ^{123}I para estudios SPECT.

20 Un objetivo de este invento es el superar o aliviar a por lo menos una de las desventajas de las metodologías convencionales y/o de los inventos previos, o el suministrar una alternativa útil a estas. Realizaciones, características y ventajas adicionales del invento serán aparentes a partir de la siguiente descripción detallada y a través de la práctica del invento.

30 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es una difracción de rayos X de polvo de un compuesto X mostrado como ejemplo

35 DESCRIPCIÓN DETALLADA

El invento podría ser apreciado más completamente por referencias a la siguiente descripción, incluyendo el siguiente glosario de términos y los ejemplos de conclusión.

40 Tal como se utilizan en este documento, los términos "incluye", "contiene" y "comprende" son utilizados en este documento en su sentido abierto, y no limitantes.

45 El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadenas lineales o ramificadas que tiene desde 1 a 12 átomos carbonos en la cadena. Ejemplos de grupos alquilos incluyen al metilo (Me, que también puede ser descrito estructuralmente por el símbolo, "C"), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo, y grupos que para una persona con conocimiento normal en la industria y las enseñanzas aquí suministradas serían considerados equivalentes a cualquiera de los ejemplos que se acaban de mencionar.

50 El término "alcoxi" incluye a un grupo alquilo de cadenas lineales o ramificadas con un oxígeno terminal que enlaza al grupo alquilo con el resto de la molécula. Alcoxi incluye a metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, pentoxi y así sucesivamente. Los términos "amino alquilos", "tioalquilos" y "sulfonilalquiloa" son análogos a alcoxi, reemplazando al átomo oxígeno terminal del alcoxi con, respectivamente, NH (o NR), S, y SO_2 .

El término "ciano" se refiere al grupo -CN.

55 El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico, policíclico fusionado o policíclico espiro que tiene desde 3 a 12 átomos angulares por carbociclo. Ejemplos ilustrativos de los grupos cicloalquilos incluyen a las siguientes entidades, en la forma de partículas enlazadas apropiadamente

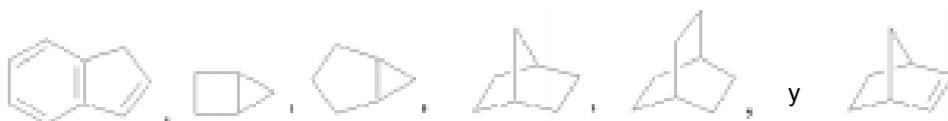
5



10



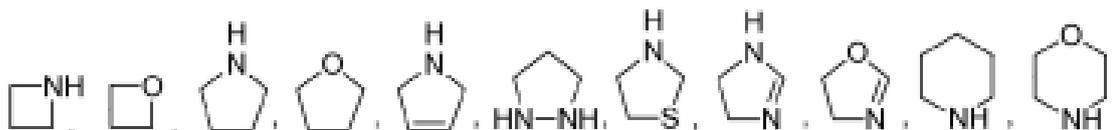
15



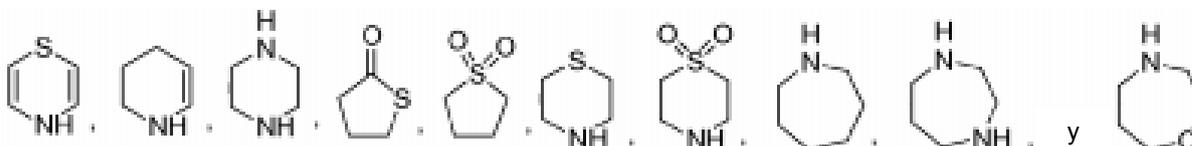
20

Un "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura anular monocíclica que es saturada o parcialmente saturada y que tiene desde 4 a 7 átomos angulares por estructura anular seleccionada de átomos carbonos y hasta 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. La estructura anular podría contener opcionalmente hasta 2 grupos oxo en los miembros del anillo de azufre. Entidades ilustrativas, en la forma de moléculas enlazadas apropiadamente incluyen a:

25



30

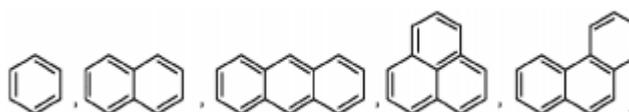


35

40

El término "arilo" se refiere a carbociclos aromáticos monocíclicos, o fusionados o policíclicos espiro (estructura anular que tiene átomos angulares donde todos son carbonos) que tienen desde 3 a 12 átomos angulares por anillo. (Átomos carbonos en los grupos arilos son ingresados con sp^2). Ejemplos ilustrativos de grupos arilos incluyen a las siguientes partículas:

45

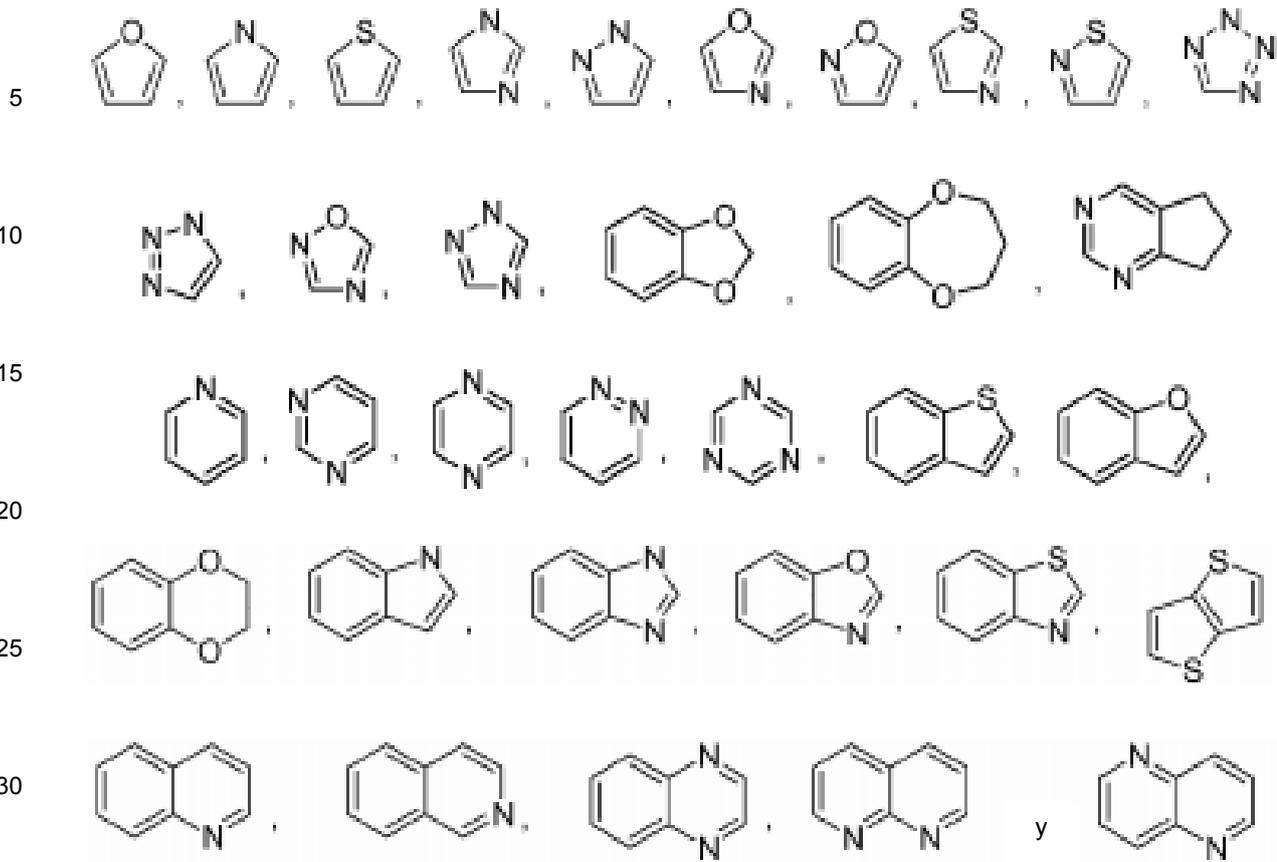


50 y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático monocíclico, bicíclico fusionado o o policíclico fusionado (estructura anular que tiene átomos angulares seleccionados de átomos carbonos y hasta 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre) que tienen desde 3 a 12 átomos angulares por heterociclo. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilos incluyen a las siguientes entidades, en la forma de partículas que se encuentran enlazadas apropiadamente:

60

65



35 Aquellas personas con conocimiento en la industria reconocerán que las especies de grupos heteroarilos, cicloalquilos, arilos y heterocicloalquilos listadas o ilustradas anteriormente no son exhaustivas, y que podrían seleccionarse especies adicionales dentro del enfoque de estos términos definidos.

40 El término “halógeno” representa a cloro, flúor, bromo o yodo. El término “halo” representa a cloro, flúor, bromo o yodo.

45 El término “sustituido” se refiere a que el grupo o partícula especificada tiene uno o más sustituyentes. El término “no sustituido” significa que el grupo especificado no tiene sustituyentes. El término “opcionalmente sustituido” significa que el grupo especificado es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes. En los casos en que se usa al término “sustituido” para describir a un sistema estructural, la sustitución tiene el propósito de ocurrir en cualquier posición que lo permita la valencia en el sistema. En los casos en los cuales una partícula o grupo especificado no es mencionado expresamente como opcionalmente sustituido o sustituido con cualquier sustituyente especificado, se entiende que aquella partícula o grupo tiene la intención de no ser sustituida.

50 **[0038]** Los términos “para”, “meta”, y “orto” tienen los significados que son entendidos en la industria. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo fenilo completamente sustituido tiene sustituyentes en ambas posiciones “orto” (o) adyacentes al punto de adherencia del anillo fenilo, ambas posiciones “meta” (m), y la una posición “para” (p) al frente del punto de adherencia tal como se ilustra continuación.



Para suministrar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas presentadas en este documento no son calificadas con el término "aproximadamente". Se entiende que, ya sea que el término "aproximadamente" sea utilizado explícitamente o no, cada cantidad presentada en este documento tiene el propósito de referirse al valor específico actual, y también tiene el propósito de referirse a la aproximación del valor específico que sería inferida razonablemente basándose en un conocimiento normal en la industria, incluyendo a equivalentes y aproximaciones que dependen de las condiciones experimentales y/o de medición para aquel valor específico. Cada vez que una producción sea presentada en forma de porcentaje, aquella producción se refiere a una masa de la entidad para la cual la producción está siendo presentada en relación al monto máximo de la misma entidad que podría ser obtenida bajo las condiciones estequiométricas específicas. Las concentraciones que son presentadas como porcentajes se refieren a índices de masa, a menos que se indique de otra forma.

El término solución "amortiguada" o solución "de amortiguación" son utilizados intercambiamente en este documento de acuerdo a su significado estándar. Las soluciones amortiguadas son utilizadas para controlar el pH de un medio, y su elección, uso y función son conocidos para aquellas personas con conocimiento normal en la industria. Refiérase, por ejemplo, G.D. Considine, ed., Van Nostrand's Encyclopedia of Chemistry (Enciclopedia de la Química de Van Nostrand), p. 261, 5ª ed. (2005), que describe, entre otras cosas, a soluciones de amortiguamiento y en que formas las concentraciones de los constituyentes de amortiguamiento afectan al pH del amortiguador. Refiérase también al Handbook of Chemistry and Physics (Manual de Química y Física), 84ª ed., pp. 8-37 a 8-44. Por ejemplo, una solución amortiguada es obtenida al agregar MgSO_4 y NaHCO_3 a una solución en una tasa de 10:1 masa/masa para mantener el pH de la solución en alrededor de 7.5.

Cualquier fórmula aquí presentada tiene la intención de representar a compuestos que tienen las estructuras descritas por la fórmula estructural, así como ciertas variaciones o formas. En particular, los compuestos de cualquier fórmula aquí presentada podrían ser centros asimétricos y por lo tanto, existir en formas enantioméricas diferentes. Todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de la fórmula general, y sus mezclas, son consideradas dentro del enfoque de la fórmula. Por lo tanto, cualquier fórmula presentada en este documento tiene la intención de representar a un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diaestereoméricas, una o más formas atropisoméricas, y sus mezclas. Además, ciertas estructuras podrían existir en forma de isómeros geométricos (es decir, isómeros cis y trans), en forma de tautómeros o atropisómeros.

Los símbolos  y  son utilizados como significados de la misma configuración espacial en estructuras químicas aquí mostradas. Así mismo, los símbolos  y  son utilizados con el propósito de significar la misma configuración espacial en las estructuras químicas aquí presentadas.

Adicionalmente, cualquier fórmula aquí presentada tiene la intención de referirse a hidratos, solvatos y polimorfos de aquellos compuestos, y sus mezclas, incluso si aquellas formas no están listadas explícitamente. Ciertos compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (II) o de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (II) podrían obtenerse como solvatos. Los solvatos incluyen a aquellos formados a partir de la interacción o elaboración de complejos de compuestos del invento con uno o más solventes, ya sea en una solución como una forma sólida o cristalina. En algunas realizaciones, el solvente es agua y entonces los solvatos son hidratos. Adicionalmente, ciertas formas cristalinas de los compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (II) o las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (II) podrían ser obtenidas como co-cristales. En ciertas realizaciones del invento, los compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (II) fueron obtenidos en una forma cristalina. En otras realizaciones, las formas cristalinas de la fórmula (I) o de la fórmula (II) fueron de una naturaleza cúbica. En otras realizaciones, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (II) fueron obtenidos en una forma cristalina. En otras realizaciones adicionales, los compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (II) fueron obtenidos en una de algunas formas polimórficas, como una mezcla de formas cristalinas, como una forma polimórfica o como una forma amorfa. En otras realizaciones, los compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (II) se convierten en una solución de entre una o más formas cristalinas y/o formas polimórficas.

Referencias a entidades químicas aquí presentadas representan a una referencia a cualquiera de una de: (a) la forma recitada realmente de aquella entidad química, y (b) cualquiera de las formas de aquella entidad química en el medio en el cual el compuesto está siendo considerado cuando se lo está nombrando. Por ejemplo, referencia en este documento a un compuesto tal como R-COOH, abarca a referencias a cualquiera de, por ejemplo, R-COOH(s), R-COOH(sol), y R-COO(sol). En este ejemplo, R-COOH(s) se refiere al compuesto sólido, tal como podría ser, por ejemplo, en una tableta o en alguna otra composición o preparación farmacéutica sólida; R-COOH(sol) se refiere a la forma no disociada del compuesto en un solvente, y R-COO(sol) se refiere a la forma disociada del compuesto en un solvente, tal como la forma disociada del compuesto en un entorno acuoso, donde aquella forma disociada se deriva de R-COOH, de una de sus sales, o de cualquier otra entidad que produce a R-COO- después de la disociación en el medio que se está considerando. En otro ejemplo, una expresión tal como "exponer una entidad al compuesto de la fórmula R-COOH" se refiere a la exposición de aquella entidad a la forma, o formas, del compuesto R-COOH que existe, o existen, en el medio en el cual aquella exposición está ocurriendo. En otro ejemplo adicional, una expresión tal como "reaccionar a una entidad con un compuesto de la fórmula R-COOH" se refiere a la reacción de (a) aquella entidad en la forma o formas clínicamente relevantes, del compuesto

R-COOH que existe, o que existen, en el medio en el cual la reacción está ocurriendo. En este sentido, si aquella entidad está, por ejemplo, en un entorno acuoso, se entiende que el compuesto R-COOH está en aquel mismo medio, y, por lo tanto, la entidad está siendo expuesta a especies tales como R-COOH(aq) y/o R-COO⁻(aq), donde el subíndice "(aq)" representa a "acuoso" de acuerdo a su significado convencional en la química y en la bioquímica. Un grupo funcional de ácidos carboxílicos ha sido escogido en estos ejemplos de nomenclatura; esta elección no tiene el propósito, sin embargo, de limitar, pero es simplemente una ilustración. Se entiende que los ejemplos análogos pueden ser suministrados en términos de otros grupos funcionales, incluyendo, pero sin limitarse a miembros hidroxilos, miembros nitrógenos básicos, tales como aquellos en aminas, y cualquier otro grupo que interactúa o que se transforma de acuerdo a las formas conocidas en el medio que contiene al compuesto. Aquellas interacciones y transformaciones incluyen, pero no se limitan a, disociaciones, asociaciones, tautomerismos, solvólisis, incluyendo a hidrólisis, solvataciones, incluyendo a hidrataciones, protonaciones y desprotonaciones. No se suministran ejemplos adicionales en este sentido en este documento puesto que estas interacciones y transformaciones en un medio específico son conocidas para cualquier persona con conocimiento normal en la industria.

En otro ejemplo, un compuesto zwitteriónico es abarcado en este documento al referirse a un compuesto que se conoce por formar a un zwitterión, o incluso si no es nombrado explícitamente en su forma zwitteriónica. Los términos tales como zwitterión, zwitteriones y sus compuestos sinónimos zwitteriónicos son nombres estándar patrocinados por IUPAC que son bien conocidos como parte de conjuntos estándar de nombres científicos definidos. En este sentido, el nombre zwitterión se le ha asignado la identificación con el nombre CHEBI:27369 por parte del diccionario de Chemical Entities of Biological Interest (ChEBI - Entidades Químicas de Interés Biológico) de entidades moleculares. Tal como es bien conocido generalmente, un zwitterión o un compuesto zwitteriónico es un compuesto neutral que tiene cambios unitarios formales de signo opuesto. A veces, estos compuestos son referidos por el término "sales internas". Otras fuentes se refieren a estos compuestos como "iones dipolares", aunque el término más reciente es visto todavía por otras fuentes como un nombre inapropiado. En forma de un ejemplo específico, el ácido aminoetanóico (el aminoácido glicina) de la fórmula H₂NCH₂COOH, y existe en algunos medios (en este caso en su medio natural) en la forma del zwitterión ⁺H₃NCH₂COO⁻. Los zwitteriones, los compuestos zwitteriónicos, las sales internas y los iones dipolares en los significados conocidos y bien establecidos de estos términos están dentro del enfoque de este invento, tal como será apreciado de todas formas por aquellas personas con conocimiento normal en la industria. Puesto que no hay una necesidad de nombrar a cada sección que sería reconocida por aquellas personas con conocimiento normal en la industria, ninguna estructura de los compuestos zwitteriónicos que están asociados con los compuestos de este invento se mencionan aquí explícitamente. Estos son, sin embargo, parte de las realizaciones de este invento. Ningún ejemplo adicional en este sentido es suministrado en este documento puesto que las interacciones y transformaciones en un medio específico que conllevan a varias formas de un compuesto específico son conocidas por cualquier persona con conocimiento normal en la industria.

Cualquier fórmula aquí presentada también tiene la intención de representar a formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras descritas por las fórmulas aquí presentadas excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tienen una masa atómica o un número de masa seleccionado. Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados a compuestos del invento, incluyen a isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²⁵I, respectivamente. Aquellos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (preferiblemente con ¹⁴C), estudios de reacciones cinéticas (con, por ejemplo, ²H o ³H), técnicas de detección o toma de imágenes [tales como la tomografía de emisión de positrones (PET - positron emission tomography) o la tomografía computada de emisión de un solo fotón (SPECT - single-photon emission computed tomography) incluyendo a ensayos de distribución de tejidos con medicamentos o de sustratos, o en tratamientos radiactivos de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ¹⁸F u ¹¹C podría ser preferido particularmente para PET o un ¹²³I para estudios SPECT. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio (es decir, ²H) podría generar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una estabilidad metabólica más alta, por ejemplo, una vida media incrementada in vivo o requerimientos reducidos de las dosis. Compuestos marcados isotópicamente de este invento y sus pro-medicamentos pueden ser preparados generalmente al ejecutar los procedimientos presentados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas más adelante al sustituir a un reactivo marcado isotópicamente que es fácil de encontrar para un reactivo marcado no isotópicamente.

Cuando se refiere a una fórmula aquí presentada, la selección de una partícula específica de una lista de especies posibles para una variable especificada no tiene la intención de definir la misma opción de las especies para la variable que aparece en otras realizaciones. En otras palabras, cuando la variable aparece más de una vez, la opción de las especies de una lista especificada es independiente de la elección de las especies para la misma variable en otras partes de la fórmula, a menos que se indique de otra forma.

En forma de un primer ejemplo de terminología sustituyente, si el sustituyente S¹_{ejemplo} es uno de S¹ y S², y el sustituyente S²_{ejemplo} es uno de S³ y S⁴, entonces las asignaciones se refieren a las realizaciones de este invento presentadas de acuerdo a las opciones S¹_{ejemplo} es S¹ y S²_{ejemplo} es S³; S¹_{ejemplo} es S¹ y S²_{ejemplo} es S⁴; S¹_{ejemplo} es S² y

$S^2_{ejemplo}$ es S^3 ; $S^1_{ejemplo}$ es S^2 y $S^2_{ejemplo}$ es S^4 ; y equivalentes de cada una de esas opciones. La terminología más corta " $S^1_{ejemplo}$ es uno de S^1 y S^2 , y $S^2_{ejemplo}$ es uno de S^3 y S^4 " es utilizada de acuerdo a este documento para asegurar la brevedad, pero de ninguna forma es una limitación. El primer ejemplo que se acaba de mencionar en la terminología de sustituyentes, la cual es declarada en términos genéricos, tiene el propósito de ilustrar los varios sustituyentes aquí descritos. La conversión anterior aquí presentada para los sustituyentes se extiende, cuando sea aplicable, a miembros tales como R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j , y R^k , y cualquier otro símbolo sustituyente genérico utilizado en este documento.

Además, cuando más de una ciclación es otorgada para cualquier miembro sustituyente, realizaciones de este invento comprenden a las varias agrupaciones que pueden ser hechas a partir de las asignaciones listadas, tomadas independientemente, y sus equivalentes. En forma de un 2º ejemplo de terminología de sustituyentes, si se describe en este documento que el sustituyente $S_{ejemplo}$ es uno de S^1 , S^2 , y S^3 , entonces la lista se refiere a realizaciones de este invento para las cuales $S_{ejemplo}$ es S^1 ; $S_{ejemplo}$ es S^2 ; $S_{ejemplo}$ es S^3 ; $S_{ejemplo}$ es uno de S^1 y S^2 ; $S_{ejemplo}$ es uno de S^1 y S^3 ; $S_{ejemplo}$ es uno de S^2 y S^3 ; $S_{ejemplo}$ es uno de S^1 , S^2 y S^3 ; y $S_{ejemplo}$ es cualquier equivalente de cualquiera de estas opciones. La terminología más corta "Sejemplo es uno de S^1 , S^2 , y S^3 " es utilizado en este documento en esa misma forma para asegurar brevedad, pero de ninguna forma es limitante. El 2º ejemplo que se acaba de mencionar de terminología de sustituyentes, que se declara en términos genéricos, tiene el propósito de ilustrar las varias asignaciones de sustituyentes aquí descritas. La convención que se acaba de mencionar presentada en este documento para los sustituyentes se extiende, cuando sea aplicable, a miembros tales como R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j , y R^k , y cualquier otro símbolo sustituyente genérico aquí utilizado.

La nomenclatura "Ci,j" con $j > i$, cuando se aplica en este documento a una clase de sustituyentes, tiene el propósito de referirse a realizaciones de este invento para las cuales cada uno de los números de los miembros carbonos, desde i a j incluyendo a i y a j, se realizan independientemente. En forma de ejemplo, el término C_{1-3} se refiere independientemente a realizaciones que tienen un miembro carbono (C_1), realizaciones que tienen 2 miembros carbonos (C_2), y realizaciones que tienen 3 átomos carbonos (C_3).

El término C_n .malquilo se refiere a una cadena alifática, ya sea lineal o ramificada, con un número total N de miembros carbonos en la cadena que satisface a $n \leq N \leq m$, con $m > n$. Cualquier disustituyente referido en este documento tiene el propósito de abarcar a las varias posibilidades de adherencia, en los casos en que más de una de esas posibilidades está permitida. Por ejemplo, referencia al disustituyente -A-B-, donde $A \neq B$, significa, de acuerdo a este documento, que el disustituyente tiene a A adherida a un primer miembro sustituyente y B adherida a un 2º miembro sustituyente, y también significa que el disustituyente tiene a A adherida al 2º miembro sustituyente y B adherida al primer miembro sustituyente.

De acuerdo a las consideraciones interpretativas que se acaban de mencionar en las asignaciones y en la nomenclatura, se entiende que las referencias explícitas en este documento en relación a un conjunto implican, en casos químicamente significativos y a menos que se indique otra forma, una referencia independiente a realizaciones de aquel conjunto, y en referencia a cada una de las posibles realizaciones de subconjuntos del conjunto referido explícitamente.

Algunas realizaciones son dadas por compuestos de la fórmula (I) donde R^1 es un fenilo sustituido con R^a , donde R^a es -F, -I, -Cl, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃ o -NO₂.

En algunas de estas realizaciones, R^1 es fenilo sustituido donde R^b es 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 2H-1,2,3-triazol-1-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2H-1,2,4-triazol-1-ilo, 2H-1,2,4-triazol-3-ilo, 4H-1,2,4-triazol-3-ilo, 4H-1,2,4-triazol-4-ilo, 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ilo o 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-ilo.

En algunas de estas realizaciones, R^1 es fenilo sustituido, donde R^b es 2-pirimidin-2-ilo.

En algunas de estas realizaciones, R^1 es fenilo sustituido con R^a , donde R^a es halo, alquilo- C_{1-4} , o alcoxi- C_{1-4} , R^b es triazol o pirimidina sustituida o no sustituida con halo o alquilo- C_{1-4} .

En algunas de estas realizaciones, R^1 es (1-metiletil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenilo, 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 3-fluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenilo, 3-metoxi-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenilo, 3-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 3-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 3-metil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenilo, 4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 4-metoxi-2-(1H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 4,5-dimetoxi-2-[1,2,3]triazol-1-il-fenilo, 4,5-dimetoxi-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenilo, 5-[1,2,3]triazol-2-il-benzo[1,3]dioxol-4-ilo, 5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 5-yodo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 1-[1,2,3]triazol-2-il-naftalen-2-ilo, 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilo, 2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenilo, 2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenilo, 2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenilo, 2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenilo, 2-(4H-1,2,4-triazol-4-ilo)fenilo, 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenilo, 3-fluoro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenilo, 2-fluoro-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenilo, 4,5-difluoro-2-(4H-1,2,4-triazol-4-

il)fenilo), 2-fluoro-6-pirimidin-2-ilfenilo, 2-(pirimidin-2-il)piridin-3-ilo, 3-fluoro-2-pirimidin-2-ilfenilo, 4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenilo, 4-metoxi-2-(pirimidin-2-il)fenilo, 5-fluoro-2-pirimidin-2-ilfenilo, o 5-metil-2-pirimidin-2-ilfenilo.

En algunas de estas realizaciones, R¹ es fenilo sustituido donde R^b es 2-pirimidin-2-ilo.

En algunas de estas realizaciones, R¹ es fenilo sustituido con R^a, donde R^a es halo, aquilo-C₁₋₄, o alcoxi-C₁₋₄, y R^b es triazol o pirimidina sustituida o no sustituida con halo o aquilo-C₁₋₄.

En algunas de estas realizaciones, R¹ es (1-metiletil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenilo, 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 3-fluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenilo, 3-metoxi-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenilo, 3-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 3-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 3-metil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenilo, 4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 4-metoxi-2-(1H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 4,5-dimetoxi-2-[1,2,3]triazol-1-il-fenilo, 4,5-dimetoxi-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenilo, 5-[1,2,3]triazol-2-il-benzo[1,3]dioxol-4-ilo, 5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 5-yodo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 1-[1,2,3]triazol-2-il-naftaleno-2-ilo, 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilo, 2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenilo, 2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenilo, 2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenilo, 2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenilo, 2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenilo, 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenilo, 3-fluoro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenilo, 2-fluoro-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenilo, 4,5-difluoro-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenilo), 2-fluoro-6-pirimidina-2-ilfenilo, 2-(pirimidina-2-il)piridina-3-ilo, 3-fluoro-2-pirimidina-2-ilfenilo, 4-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenilo, 4-metoxi-2-(pirimidina-2-il)fenilo, 5-fluoro-2-pirimidin-2-ilfenilo, o 5-metil-2-pirimidina-2-ilfenilo.

Algunas realizaciones están dadas por los compuestos de la Fórmula (I) donde R² es pirimidina sustituida con -F, -Cl, -D, -CD₃, -CH₃, etilo, isopropilo, propilo, terc-butilo, -CF₃, -OCH₃, -N(CH₃)₂, -CN, -OH, -CH₂OH, -NO₂, -CO₂CH₃, -CO₂H, -C(O)N(CH₃)₂, fenilo, furano-2-ilo, tiofen-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, ciclopropilo, pirrolidin-1-ilo, o morfolin-4-ilo.

En algunas de estas realizaciones, R² es 4,6-dimetilpirimidin-2-ilo, 4,5-dimetilpirimidin-2-ilo, 4,6-dimetoxipirimidin-2-ilo, 4-fenil-pirimidin-2-ilo, 4-furano-2-ilpirimidin-2-ilo, 4-metilpirimidin-2-ilo, 4-metoxipirimidin-2-ilo, 4-tiofen-2-ilpirimidin-2-ilo, N,N,6-trimetil-pirimidin-4-amina, 4-(trifluorometil)pirimidin-2-ilo, 4,5,6-trimetilpirimidin-2-ilo, 4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato, ácido 4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxílico, 5-nitro-pirimidin-2-ilo, ácido 6-metilpirimidina-4-carboxílico, N,N-dimetil-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida, N,N,6-trimetilpirimidina-carboxamida, 6-metilpirimidina-4-carbonitrilo, 4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-ilo, 6-metil-pirimidin-4-ol, 4-(furan-2-il)-6-metilpirimidin-2-ilo, 5-fluoro-4-metilpirimidin-2-ilo, 5-fluoropirimidin-2-ilo, 4-metoxi-6-metilpirimidin-2-ilo, 4-etil-6-metilpirimidin-2-ilo, 4-isopropil-6-metilpirimidin-2-ilo, 4-tercbutil-6-metilpirimidin-2-ilo, 4-ciclopropil-6-metilpirimidin-2-ilo, 4-metil-6-morfolina-4-ilpirimidin-2-ilo, 5-cloro-4-metilpirimidin-2-ilo, 5-cloro-4,6-dimetilpirimidin-2-ilo, 5-fluoro-4,6-dimetilpirimidin-2-ilo, 5-trifluorometilpirimidin-2-ilo, 4,6-bis[(²H)metil](²H)pirimidin-2-ilo, o 5-etil-4,6-dimetilpirimidina-2-ilo.

En algunas de estas realizaciones, R² es una pirimidina sustituida con uno o más de -Cl, -F, -CH₃, -CF₃, -N(CH₃)₂, -D, o -CD₃.

En algunas de estas realizaciones, R² es 4,6-dimetilpirimidin-2-ilo, 4,5-dimetilpirimidin-2-ilo, 4,6-dimetoxipirimidin-2-ilo, 4-metilpirimidin-2-ilo, 4-metoxipirimidin-2-ilo, N,N,6-trimetil-pirimidin-4-amina, 4-(trifluorometil)pirimidin-2-ilo, 4,5,6-trimetilpirimidin-2-ilo, 4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-ilo, 6-metil-pirimidin-4-ol, 5-fluoro-4-metilpirimidin-2-ilo, 5-fluoropirimidin-2-ilo, 4-metoxi-6-metilpirimidin-2-ilo, 5-cloro-4-metilpirimidin-2-ilo, 5-cloro-4,6-dimetilpirimidin-2-ilo, 5-fluoro-4,6-dimetilpirimidin-2-ilo, 5-trifluorometilpirimidin-2-ilo, o 4,6-bis[(²H)metil](²H)pirimidina-2-ilo.

Algunas realizaciones están dadas por los compuestos de la fórmula (I) donde R² es pirazina o triazina sustituida con uno o más -CH₃.

En algunas de estas realizaciones, R² es 2-metilpirimidin-4(3H)-ona y 4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina y R¹ es fenilo, sustituido en la posición orto con R^b, donde R^b es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 2H-1,2,3-triazol-1-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo o 2-pirimidin-2-ilo.

Algunas realizaciones están dadas por los compuestos de fórmula (I) donde R¹ es 2-(1 H-1,2,3-triazol-1-il)fenilo, 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 3-fluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenilo, 3-metoxi-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenilo, 3-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 3-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 3-metil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenilo, 4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 4-metoxi-2-(1H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 4,5-dimetoxi-2-[1,2,3]triazol-1-il-fenilo, 4,5-dimetoxi-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenilo, 5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilo, 2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenilo, 2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenilo, 2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenilo, 2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenilo, 2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenilo, 4,5-difluoro-2-(4H-1,2,4-triazol-4-

il)fenilo), 2-fluoro-6-pirimidin-2-ilfenilo, 2-(pirimidin-2-il)piridin-3-ilo, 3-fluoro-2-pirimidin-2-ilfenilo, 4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenilo, 4-metoxi-2-(pirimidin-2-il)fenilo, 5-fluoro-2-pirimidin-2-ilfenilo, o 5-metil-2-pirimidin-2-ilfenil y R² es 4,6-dimetilpirimidin-2-ilo, 4,5-dimetilpirimidin-2-ilo, 4,6-dimetoxipirimidin-2-ilo, 4-metilpirimidin-2-ilo, 4-metoxipirimidin-2-ilo, N,N,6-trimetil-pirimidin-4-amina, 4-(trifluorometil)pirimidin-2-ilo, 4,5,6-trimetilpirimidin-2-ilo, 4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-ilo, 6-metilpirimidin-4-ol, 5-fluoro-4-metilpirimidin-2-ilo, 5-fluoropirimidin-2-ilo, 4-metoxi-6-metilpirimidin-2-ilo, 5-cloro-4-metilpirimidin-2-ilo, 5-cloro-4,6-dimetilpirimidin-2-ilo, 5-fluoro-4,6-dimetilpirimidin-2-ilo, 5-trifluorometilpirimidin-2-ilo, o 4,6-bis[(²H3)metil](²H)pirimidin-2-ilo.

Algunas realizaciones están dadas por los compuestos de la fórmula (I) donde R¹ es 6-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, o 3-[1,2,3]triazol-2-il-piridin-2-ilo y R² es 4,6-dimetilpirimidin-2-ilo, 5-fluoro-4,6-dimetilpirimidin-2-ilo, o 5-fluoro-4-metilpirimidin-2-ilo.

Los compuestos de la fórmula (I) y de la fórmula (II) y sus sales farmacéuticamente aceptables son utilizadas, individualmente o en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales, para formular composiciones farmacéuticas. Una composición farmacéutica, por lo tanto, comprende a un monto efectivo de por lo menos un compuesto de la fórmula (I) y de la fórmula (II) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

El invento incluye también a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) y de la fórmula (II), preferiblemente aquellos descritos anteriormente y de los compuestos específicos que se muestran cómo ejemplos en este documento, y se usan a estas sales en los métodos de tratamiento.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" se entiende que significa una sal de un ácido o base libre de un compuesto representado por la fórmula (I) y por la fórmula (II), que no es tóxica, que es biológicamente tolerable, o biológicamente adecuada de otra forma para su administración al sujeto. Refiérase, en general, a Paulekuhn, et al., "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database" ("Tendencias en la Selección de Sales como Ingredientes Farmacéuticamente Activos basándose en un Análisis de la Bases de Datos de Libro Naranja"), J. Med. Chem., 2007, 50:6665-72, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts" ("Sales Farmacéuticas"), J Pharm Sci., 1977, 66:1-19, y el Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use (Manuales de Sales Farmacéuticas, Propiedades, Selección y Usos), Stahl y Wermuth, Eds., Wiley-VCH y VHCA, Zurich, 2002. Ejemplos de sales farmacéuticamente activas son aquellas que son farmacológicamente efectivas y adecuadas para el contacto con los tejidos de los pacientes sin toxicidades, irritaciones o respuestas alérgicas indebidas. Un compuesto de la fórmula (I) y de la fórmula (II) podría poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, o ambos tipos de grupos funcionales, y asimismo podría reaccionar con un número de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos u orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen a sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogeno-fosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, y-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metano-sulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, y mandelatos.

Cuando el compuesto de la fórmula (I) o de la fórmula (II) contiene a un nitrógeno básico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada podría ser preparada por medio de cualquier método adecuado disponible en la industria, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como el ácido hidrocórico, el ácido hidrobromico, el ácido sulfúrico, el ácido sulfámico, el ácido nítrico, el ácido bórico, el ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tal como el ácido acético, el ácido fenilacético, el ácido propiónico, el ácido estearico, el ácido láctico, el ácido ascórbico, el ácido maléico, el ácido hidroximaléico, el ácido isetiónico, el ácido succínico, el ácido valérico, el ácido fumárico, el ácido malónico, el ácido pirúvico, el ácido oxálico, el ácido glicólico, el ácido salicílico, el ácido oleico, el ácido palmítico, el ácido laúrico, un ácido de piranosidilo, tal como el ácido glucurónico, o el ácido galacturónico, un ácido alfa-hidroxi, tal como el ácido mandélico, el ácido cítrico, o el ácido tartárico, un aminoácido, tal como el ácido aspártico, el ácido glutárico, o el ácido glutámico, un ácido aromático, tal como el ácido benzoico, el ácido 2-acetoxibenzoico, el ácido naftóico, o el ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como el ácido laurilsulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, cualquier mezcla compatible de ácidos tales como aquellas suministradas como ejemplos en este documento, y cualquier otro ácido o sus mezclas que sean consideradas equivalentes o sustituyentes aceptables para una persona con conocimiento normal en esta tecnología.

Cuando el compuesto de la fórmula (I) o de la fórmula (II) es un ácido, tal como el ácido carboxílico o el ácido sulfónico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada podría ser preparada mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido metálico alcalino, un hidróxido metálico alcalinotérreo, cualquier

mezcla compatible de bases tal como aquellas dadas en los ejemplos de este documento, y cualquier otra base y sus mezcla que sea considerada como equivalente o sustituto aceptable para una persona con conocimiento normal en esta tecnología. Ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen a sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como la metil-D-glucamina, la lisina, la colina, la glicina y la arginina, la armonía, carbonatos, bicarbonatos, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como trometaminas, benzilaminas, pirrolidinas, piperidinas, morfolina e hidracina y sales inorgánicas derivadas de sodio, de calcio, de potasio, de magnesio, de manganeso, de hierro, de cobre, de zinc, de aluminio y de litio.

Pro-medicamentos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) y de la fórmula (II), y métodos de tratamiento que utilizan a aquellos pro-medicamentos farmacéuticamente aceptables también son presentados en este documento. El término "pro-medicamento" significa un precursor de un compuesto designado que, después de la administración a un sujeto, genera al compuesto in vivo por medio de un proceso químico o fisiológico tal como la solvólisis o divisiones enzimáticas, o bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, un pro-medicamento que es convertido a un pH fisiológico se convierte al compuesto de la fórmula (I) o de la fórmula (II)). El término "pro-medicamento farmacéuticamente aceptable" es un pro-medicamento que no es tóxico, que es biológicamente tolerable y es de cualquier otra forma biológicamente adecuado para su administración al sujeto. Procedimientos ilustrativos para la selección y la preparación de derivados adecuados de pro-medicamentos son descritos en, por ejemplo, "Design of Prodrugs" ("Diseño de Pro-medicamentos"), ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Pro-medicamentos de ejemplo incluyen a compuestos que tienen un residuo de aminoácidos, o una cadena de polipéptidos de 2 o más (por ejemplo, 2, 3 o 4) residuos de aminoácidos, juntados covalentemente a través de un enlace de amidas o de ésteres a un grupo libre amino, hidroxilo, o de ácidos carboxílicos de un compuesto de la fórmula (I) o de la fórmula (II). Ejemplos de residuos de aminoácidos incluyen a los 20 aminoácidos que ocurre naturalmente, designados comúnmente por símbolos de 3 letras, así como la 4-hidroxiprolina, la hidroxilisina, la demosina, la sidemosina, la 3-metilhistidina, la norvalina, la beta-alanina, el ácido gamma-aminobutírico, la homocisteína de citrulina, la homoserina, la omitina y la sulfona de metionina.

Tipos adicionales de pro-medicamentos podría ser producidos, por ejemplo, al derivar a grupos de carboxilos libres de estructuras de la fórmula (I) o de la fórmula (II) como amidas o ésteres de alquilos. Amidas secundarias incluyen a partículas anulares de heterociclos, alquilos o heteroarilos de 5 o de 6 miembros. Ejemplos de amidas incluyen a aquellas que son derivadas del amonio, aminas primarias de C₁₋₃alquilo, y aminas secundarias de di(C₁₋₂alquilo). Aminas secundarias incluyen a partículas anulares de heterocicloalquilos o de heteroarilos de 5 o 6 miembros. Ejemplos de amidas incluyen aquellas que son derivadas del amonio, aminas primarias de C₁₋₃alquilo y aminas secundarias de di(C₁₋₂alquilo). Ejemplos de ésteres del invento incluyen a ésteres de C₁₋₇alquilos, C₅₋₇cicloalquilos, fenilos, y ésteres de fenil(C₁₋₆alquilos). Ésteres preferidos incluyen a ésteres de metilo. Pro-medicamentos también podrían ser preparados al derivar a grupos libres hidroxilo utilizando a grupos incluyendo a hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos, y fosforiloximetiloxicarbonilos, siguiendo procedimientos tales como aquellos señalados en Fleisher et al., Adv. Drug Delivery (Entrega de Medicamentos) Rev. 1996, 19, 115-130. Derivados de carbamatos de grupos hidroxilo y aminos también podrían generar a pro-medicamentos. Derivados de carbonatos, ésteres de sulfonatos, y ésteres de sulfatos de grupos hidroxilo también podrían generar a pro-medicamentos. La derivación de grupos hidroxilo tales como ésteres de (aciloxi)metilos y (aciloxi)etilos, donde el grupo acilo podría ser un éster alquilo, sustituido opcionalmente con uno o más funcionalidades de éteres, aminas o ácidos carboxílicos, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácidos tal como se describió anteriormente, también es útil para generar a pro-medicamentos. Pro-medicamentos de este tipo pueden ser preparados tal como se describió en Robinson et al., J Med Chem. 1996, 39(1),10-18. Aminas libres también pueden ser derivadas en forma de amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todas estas partículas de pro-medicamentos podrían incorporar a grupos incluyendo a funcionalidades de éteres, aminas y ácidos carboxílicos.

También se presentan a metabolitos farmacéuticamente activos de los compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (II), que también puede ser utilizados en los métodos aquí presentados. Un "metabolito farmacéuticamente activo" se refiere a un producto farmacéuticamente activo metabólico en el cuerpo de un compuesto de la fórmula (I) o de la fórmula (II) o su sal. Pro-medicamentos y metabolitos activos de un compuesto pueden determinarse utilizando técnicas rutinarias conocidas o disponibles en la industria. Refiérase a, por ejemplo, Bertolini, et al., J Med Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan, et al., J Pharm Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug (Medicamentos) Dev Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv Drug Res. 1984, 13, 224-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Diseño de Pro-medicamentos) (Elsevier Press, 1985); y Larsen, Design and Application of Prodrugs (Diseño y Aplicación de Pro-medicamentos), Drug Design and Development (Diseño y Desarrollo de Medicamentos) (Krogsgaard-Larsen, et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Los compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (II) y sus sales farmacéuticamente aceptables de este invento son útiles como moduladores del receptor de orexina en los métodos aquí presentados. En calidad de moduladores, los compuestos podrían actuar como antagonistas, agonistas, o agonistas inversos. El término "moduladores" incluye a inhibidores y activadores, donde los "inhibidores" se refieren a compuestos que reducen, previenen, desactivan, desensibilizan, o regulan-reducen la expresión o la actividad del receptor de orexina, y los "activadores" son compuestos que incrementan, activan, facilitan, sensibilizan o regularizan-incrementan la

expresión o la actividad de los receptores de orexina.

El término “tratar” o “tratamiento” tal como se utiliza en este documento tiene la intención de referirse a la administración de un agente o composición activa del invento a un sujeto con el propósito de efectuar un beneficio terapéutico o profiláctico a través de la modulación de la actividad de los receptores de orexina. Tratar incluye a reversar, aliviar, mejorar, inhibir el progreso de, reducir la gravedad de, o prevenir una enfermedad, trastorno, o condición, o uno o más síntomas de aquella enfermedad, trastorno o condición mediadas a través de la modulación de la actividad de los receptores de orexina. El término “sujeto” se refiere a un paciente mamífero que tenga la necesidad de aquel tratamiento, tal como un humano.

Asimismo, el invento se refiere a los compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (II) y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en los métodos para tratar a sujetos diagnosticados o que padezcan de una enfermedad, trastorno o condición regulada por la actividad de los receptores de orexina, tal como: enfermedades del ciclo de sueño-despertamiento, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y otras enfermedades (por ejemplo alimentación, bebida, estado de alerta, estrés, adicción, metabolismo y reproducción). Síntomas o estados de enfermedad tienen la intención de estar incluidos dentro del enfoque de “condiciones, enfermedades o trastornos médicos”.

Enfermedades del sueño incluyen, pero no se limitan a, enfermedades de la transición del sueño-despertamiento, insomnio, el síndrome de las piernas inquietas, el síndrome de desfase de horario, sueño perturbado, y enfermedades del sueño que son secundarias a trastornos neurológicos (por ejemplo, manías, depresiones, depresiones maniacas, esquizofrenias y síndromes de dolor (por ejemplo, fibromialgia, neuropática).

Las enfermedades metabólicas incluyen, pero no se limitan al, sobrepeso u obesidad y condiciones relacionadas con el sobrepeso o la obesidad, tales como resistencia a la insulina, diabetes de tipo II, hiperlipidemia, cálculos biliares, anginas, hipertensión, falta de aliento, taquicardia, infertilidad, apnea del sueño, dolores a la espalda y a las articulaciones, venas varicosas y osteoartritis.

Enfermedades neurológicas incluyen, pero no se limitan a, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Tourette, catatonías, ansiedades, delirios y demencias.

Otras enfermedades incluyen, pero no se limitan a, úlceras, síndromes de intestino irritable, diarrea y reflujo gastroesofágico.

Los agentes farmacéuticos para su uso en los métodos de tratamiento de acuerdo con la invención se administran en una cantidad eficaz a un sujeto que padece de o al que se le ha diagnosticado que tiene dicha enfermedad, trastorno o afección. Un “monto eficaz” se refiere a un monto o dosis suficiente para provocar generalmente el beneficio terapéutico o profiláctico en los pacientes que necesitan dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno condición designada. Montos o dosis efectivas de los compuestos de este invento podrían ser estimadas por medio de métodos de rutina tales como simulaciones, estudios de escalación de dosis o ensayos clínicos, y tomando en consideración a factores rutinarios, por ejemplo, la modalidad o la ruta de administración o la entrega del medicamento, la farmacocinética del compuesto, la severidad y el curso de la enfermedad, trastorno o condición, terapias previas o actuales del sujeto, el estado de salud del sujeto y la respuesta a los medicamentos, y el juicio del médico tratante. Un ejemplo de una dosis está en el rango que va desde 0.001 a alrededor de 200 mg del compuesto por kilogramo de la masa corporal del sujeto al día, preferiblemente alrededor de 0.05 a 100 mg/kilogramo/día, o alrededor de 1 a 35 mg/kilogramo/día, en unidades de dosis únicas o divididas (por ejemplo, BID, TID, QID). Para un humano de 70 kg, un rango ilustrativo para un monto de dosis adecuado es desde alrededor de 0.05 a alrededor de 7 g/día, o alrededor de 0.2 a alrededor de 2.5 g/día.

Una vez que la mejora de la enfermedad, trastorno o condición del paciente ha ocurrido, la dosis podría ser ajustada para un tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, podrían ser reducidas en función de los síntomas, a un nivel en el cual el efecto deseado terapéutico o profiláctico es mantenido. Desde luego, si los síntomas han sido aliviados hasta un nivel apropiado, el tratamiento podría parar. Pacientes podrían, sin embargo, requerir tratamientos intermitentes en una forma a largo plazo cuando ocurran nuevamente los síntomas.

Adicionalmente, los agentes activos del invento podrían ser utilizados en combinación con ingredientes activos adicionales en el tratamiento de las condiciones ya mencionadas. Ingredientes activos adicionales podrían ser administrados conjuntamente, por separado, con un agente activo de compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (II) o incluidos con el agente en una composición farmacéutica de acuerdo al invento. En una realización de ejemplo, los ingredientes activos adicionales son aquellos que son conocidos o que se determinan que son efectivos en el tratamiento de condiciones, enfermedades o trastornos mediados por la actividad de orexinas, tales como otro modulador de orexina o un compuesto activo en contra de otro objetivo asociado con la condición, el trastorno, o la enfermedad específica. La combinación podría servir para incrementar la eficacia (por ejemplo, al incluirse en combinación con un compuesto incrementando la potencia o la efectividad de un agente activo de acuerdo al

invento), reducir uno o más efectos colaterales, o reducir la dosis requerida del agente activo de acuerdo al invento.

Los agentes activos del invento son utilizados individualmente o en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales, para formular composiciones farmacéuticas del invento. Una composición farmacéutica del invento comprende a: (a) un monto efectivo de por lo menos un agente activo de acuerdo al invento; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que no es tóxica, que es biológicamente tolerable, y que es biológicamente adecuada de cualquier forma para su administración a un sujeto, tal como una sustancia inerte, agregada a una composición farmacológica o que se use de cualquier forma como un vehículo, portador o diluyente para facilitar la administración de un agente y que es compatible con el compuesto. Ejemplos de excipientes incluyen al carbonato de calcio, el fosfato de calcio, varios azúcares y tipos de almidones, derivados de la celulosa, gelatinas, aceites vegetales y glicoles de polietileno.

Las formas de entrega de las composiciones farmacéuticas que contienen a una o más unidades de dosis de los agentes activos pueden prepararse utilizando excipientes farmacéuticos adecuados y técnicas de composición conocidas o que se vuelvan disponibles para aquellas personas con conocimiento en la industria. Las composiciones podrían ser administradas a través de una ruta adecuada de entrega, por ejemplo, rutas orales parenterales, rectales, tópicas u oculares, o por medio de inhalación.

La preparación podría ser en la forma de tabletas, cápsulas, sobres, grageas, polvos, gránulos, pastillas, polvos de reconstitución, preparaciones líquidas o supositorios. Preferiblemente, las composiciones son formuladas para su infusión intravenosa, para su administración tópica o para su administración oral.

Para la administración oral, los compuestos del invento pueden ser suministrados en la forma de tabletas o cápsulas, o en forma de soluciones, emulsiones o suspensiones. Para preparar a las composiciones orales, los compuestos podrían ser formulados para generar a una dosis de, por ejemplo, desde alrededor de 0.05 a alrededor de 100 mg/kilogramo diariamente, o desde alrededor de 0.05 a alrededor de 35 mg/kilogramo diariamente, o desde alrededor de 0.1 a alrededor de 10 mg/kilogramo diariamente. Por ejemplo, una dosis total diaria de alrededor de 5 mg a 5 g diariamente podría lograrse al administrar dosis 1 vez, 2 veces, 3 veces o 4 veces al día.

Tabletas orales podrían incluir a un compuesto de acuerdo al invento mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes desintegradores, agentes enlazadores, agentes lubricantes, agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Rellenos inertes adecuados incluyen al carbonato de sodio y de calcio, al fosfato de sodio y de calcio, a la lactosa, almidones, azúcares, a glucosas, a celulosas de metilo, a estearato de magnesio, a manitol, a sorbitol y similares. Excipientes orales líquidos de ejemplo incluyen al etanol, al glicerol, al agua, y similares. Almidones, polivinilpirrolidona (PVP), glicolato de almidón de sodio, celulosa microcristalina y ácido arsénico son agentes desintegradores adecuados. Agentes enlazadores podrían incluir a almidones y gelatinas. El agente lubricante, si estuviese presente, podría ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desease, las tabletas podrían ser recubiertas con un material tal como el monoestearato de glicerol o el diestearato de glicerol para retrasar la absorción de la tráquea gastrointestinal, o podría estar recubierto con un recubrimiento entérico.

Cápsulas para su administración oral incluyen a cápsulas duras y suaves de gelatina. Para preparar a cápsulas duras de gelatina, los compuestos del invento podrían ser mezclados con un diluyente sólido, semisólido o líquido. Las cápsulas de gelatina suave podrían ser preparadas al mezclar al compuesto del invento con agua, o un aceite tal como el aceite de nuez o el aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos de cadenas cortas, glicol de polietileno 400 o glicol de propileno.

Líquidos para su administración oral podrían estar en la forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes o podrían ser liofilizados o presentados como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Aquellas composiciones líquidas podrían opcionalmente contener a: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes suspensores (por ejemplo, sorbitol, celulosa de metilo, alginato de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, como el de estearato de aluminio, y similares); portadores no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo, el aceite de almendra o el aceite de coco fraccionado), glicol de propileno, alcohol etílico o agua; conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o de propilo o el ácido sórbico); agentes humectantes tales como la lecitina; y, si se desease, agentes saborizantes o colorantes.

Los agentes activos del invento también podrían ser administrados mediante rutas orales. Por ejemplo, las composiciones podrían ser formuladas para su administración rectal como supositorios. Para uso parenteral, incluyendo rutas intravenosas, intramusculares, intraperitoneales o subcutáneas, los compuestos del invento podrían ser suministrados en soluciones o suspensiones acuosas estériles, amortiguadas a un pH e isotonicidad apropiadas o en un aceite parenteralmente aceptable. Portadores acuosos adecuados o dispositivos de inyección desechables, en formas de múltiples dosis tales como matraces de los cuales se puede sacar a la dosis apropiada, o en una forma sólida o pre-concentrada que puede ser utilizada para preparar una formulación inyectable. Dosis de infusiones de

ejemplo podrían variar desde alrededor de 1 a 1000 µg/kilogramo/minuto del compuesto, mezclado con un portador farmacéutico a lo largo de un período que varía desde algunos minutos hasta algunos días.

Para su administración tópica, los compuestos podrían ser mezclados con un portador farmacéutico a una concentración que va desde el 0.1 por ciento a alrededor del 10% del medicamento en relación al vehículo. Otra modalidad de administración de los compuestos del invento podría utilizar un parche formulado para afectar a una entrega transdérmica.

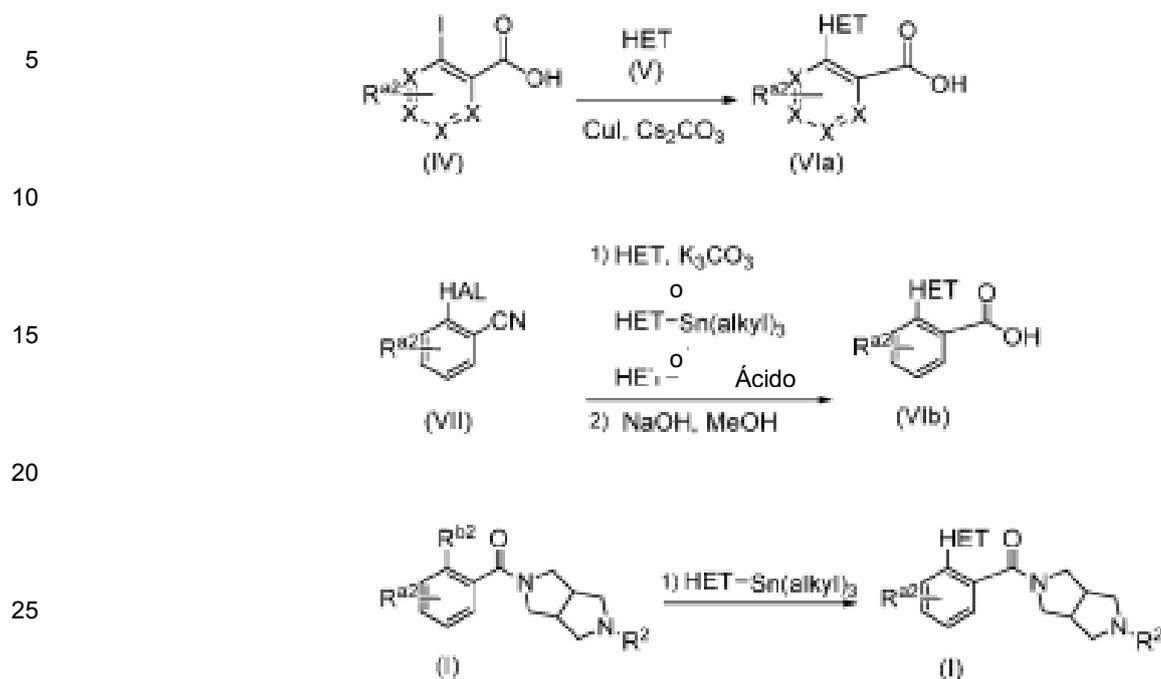
Compuestos de ejemplo útiles en los métodos aquí presentados ahora serán descritos en calidad de referencia para los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general más adelante y los ejemplos específicos que siguen. Personas con conocimiento en la industria reconocerán que, para obtener los varios compuestos aquí mencionados, los materiales de inicio podrían ser seleccionados adecuadamente para que los sustituyentes deseados finalmente sean ejecutados a través del esquema de reacción con o sin protección tal como sea apropiado para generar al producto deseado. Alternamente, podría ser necesario o deseable el utilizar, en lugar del sustituyente deseado, a un grupo adecuado que puede ser ejecutado a través del esquema de reacción y reemplazado tal como sea apropiado con el sustituyente deseado. A menos que se especifique otra forma, las variables son tal como se definieron anteriormente en referencia a la fórmula (I). Las reacciones podrían ser realizadas entre el punto de derretimiento y la temperatura de reflujo del solvente, y preferiblemente entre 0 °C y la temperatura de reflujo de solvente. Las reacciones podrían ser calentadas utilizando calefacción convencional o calefacción por medio de microondas. Las reacciones podrían ser realizadas además en contenedores sellados a presión por sobre las temperaturas normales de reflujo del solvente.

Cualquier ejemplo descrito a continuación que no esté dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas se describe solamente con propósitos de referencia.

Las abreviaciones y anónimos utilizados en este documento incluyen a lo siguiente:

Término	Acrónimo
Cromatografía de líquidos de alto rendimiento	HPLC (High-performance liquid chromatography)
Cromatografía de capas delgadas	TLC (Thin layer chromatography)
Diisopropiletilamina	DIPEA
Tetrahidrofurano	THF
terc-butylcarbamoilo	BOC
Carboxibenzilo	CBz
Diclorometano	DCM
Ácido trifluoroacético	TFA
Ácido acético	HOAc
N,N-Dimetilformamida	DMF
Metanol	MeOH
Isopropanol	IPA
Etanol	EtOH
Acetonitrilo	ACN
Acetato etílico	EtOAc o EA (Ethyl Acetate)
Trietilamina	TEA
Hexafluorofosfato de 2-(1H-9-azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio	HATU (2-(1H-9-Azobenzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylaminium hexafluorophosphate)
1-hidroxi-7-azabenzotriazol	HOAT
Éter de Butilo Terciario de Metilo	MTBE (Methyl Tertiary Butyl Ether)
N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida	EDCI
Aducto de diclorometano de dicloruro de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)	Aducto de PdCl ₂ (dppf)-dcm

ESQUEMA A



Compuestos intermedios de la fórmula (VIa) y (VIb) son preparados fácilmente tal como se señaló en el esquema a partir de un compuesto disponible comercialmente o sintéticamente accesible de la fórmula (IV). Los compuestos de la fórmula (VIa) son obtenidos al reaccionar a un compuesto de la fórmula (IV), donde R^{a2} es -H, halo, $-C_{1-4}$ alquilo, $-C_{1-4}$ alcoxi, $-NO_2$, $-NHCOCH_3$, o 2 miembros R^{a2} podrían juntarse para formar a un anillo arilo de 6 miembros, donde X es C o N (con la condición de que únicamente un miembro X puede ser N), con compuestos HET comercialmente disponibles de la fórmula (V), donde HET es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 3 miembros nitrógenos, en la presencia de cobre(I)yodo, Cs_2CO_3 y N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina; en un solvente tal como DMF o dioxano, a temperaturas que varían desde 60 °C a 100 °C (utilizando calefacción convencional o de microondas). Una persona con conocimiento en la industria reconocerá que 1,2,3-triazol puede existir en 2 formas tautoméricas definidas como 2H-[1,2,3]triazol y 1H-[1,2,3]triazol que se toma en cuenta, por lo tanto, a la formación de 2 regioisómeros.

Alternamente, los compuestos de la fórmula (VIb) son preparados mediante la reacción de compuestos de halobenzonitrilo de la fórmula (VII) con HET, donde HET es un anillo éter arilo de 5 miembros seleccionado de un grupo que consiste de triazol y pirazol, en un solvente tal como DMF y similares, en la presencia de una base inorgánica tal como K_2CO_3 y similares, a temperaturas que varían desde 100 °C a 130 °C. Una hidrólisis subsiguiente del nitrilo utilizando una base tal como NaOH acuosa y similares, en un solvente tal como el metanol suministra a compuestos de la fórmula (VIb).

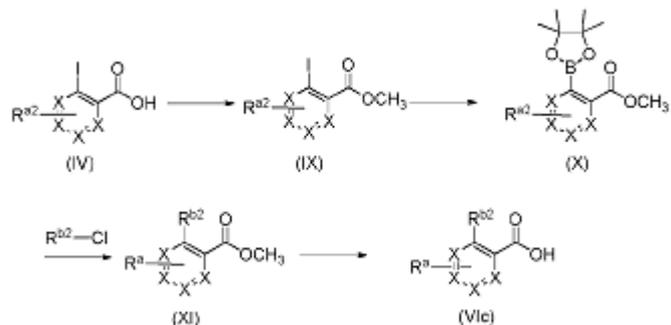
Los compuestos de la fórmula (VIb) también son preparados mediante la reacción de compuestos de halobenzonitrilo de la fórmula (VII) con $HET-Sn(alkyl)_3$, donde $HET-Sn(alkyl)_3$ es un compuesto trialquiltinheteroarilo disponible comercialmente o accesible sintéticamente, en un solvente tal como DME, en la presencia de un catalizador de paladio tal como $Pd(PPh_3)_4$, en la presencia o en la ausencia de un monto catalizador de yoduro de cobre, a temperaturas que varían desde 100 °C a 160 °C, utilizando calefacción convencional o de microondas. Una hidrólisis subsiguiente del nitrilo utilizando a una base tal como NaOH acuosa y similares, en un solvente tal como metanol suministra a los compuestos de la fórmula (VIb).

Los compuestos de la fórmula (VIb) también son preparados mediante la reacción de compuestos de halobenzonitrilo de la fórmula (VII) con el ácido HET-borbónico, donde el ácido HET-borbónico es un ácido heteroariloborbónico disponible comercialmente o accesible sintéticamente, en un solvente tal como DME, en la presencia de una base tal como $NaHCO_3$, un catalizador de paladio tal como $Pd(PPh_3)_4$, a temperaturas que varían desde 80 °C a la temperatura de reflujo del solvente. Una hidrólisis subsiguiente utilizando una base al como un NaOH acuoso y similares, en un solvente tal como metanol suministra a los compuestos de la fórmula (VIb).

Los compuestos de la fórmula (I), en los cuales R^{b2} es -I, son elaborados aún más a los compuestos de la fórmula (I), donde R^{b2} es HET, donde HET es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que contienen desde 1 a 3

átomos nitrógenos que contienen opcionalmente a un miembro oxígeno. La reacción de los compuestos de la fórmula (I), donde R^{b2} es -I, con HET-Sn(alquilo)₃, donde HET-Sn(alquilo)₃ es un compuesto trialkylheteroaryl disponible comercialmente o accesible sintéticamente, en un solvente tal como DME, en la presencia de catalizadores de paladio tal como Pd(PPh₃)₄, en la presencia o ausencia de un monto catalítico de yoduro de cobre, a temperaturas que varían desde 100 °C a 160 °C, utilizando calefacción convencional o de microondas, suministra a los compuestos de la fórmula (I).

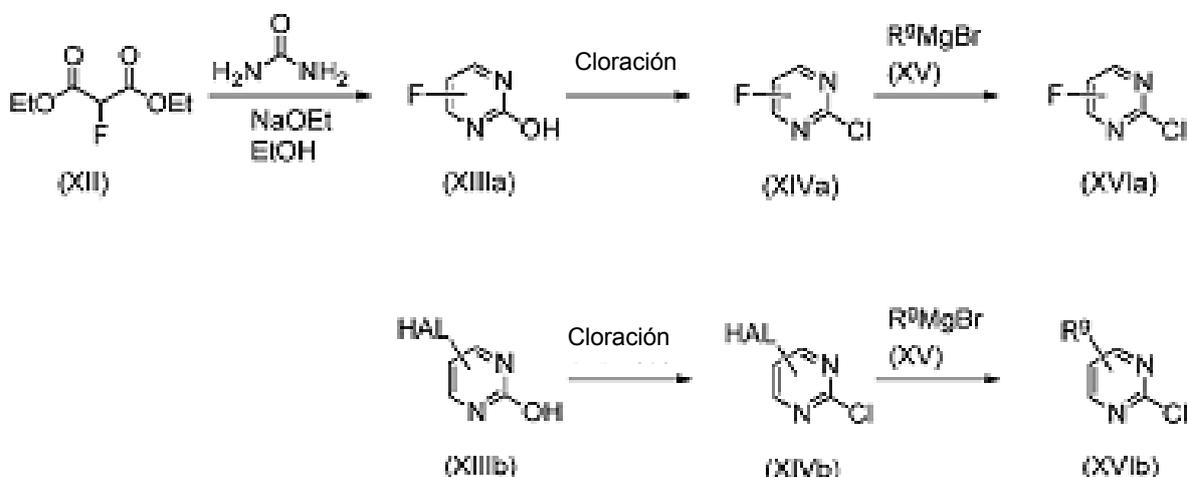
ESQUEMA B



De acuerdo al esquema B, los compuestos de la fórmula (VIc) son obtenidos a partir de los compuestos de la fórmula (IV), al convertir primero a un compuesto disponible comercialmente o accesible sintéticamente de la fórmula (IV), donde R^{a2} es -H, halo, -C₁₋₄alquilo, -C₁₋₄alcoxi, -CF₃, o -NO₂, y donde X es C o N (siempre y cuando solamente un X puede ser N), a uno de la fórmula (IX) bajo condiciones de esterificación, por ejemplo, al tratar a una solución alcohólica de un compuesto de la fórmula (IV) con un ácido. En un método preferido, el compuesto de la fórmula (IV) es disuelto en solvente tal como MeOH y tratado con H₂SO₄ para generar a un compuesto de la fórmula (IX). Un compuesto de la fórmula (X) es obtenido mediante la reacción de un compuesto derivado de la fórmula (IX) con borano de pinacol en la presencia de una fosfina y un catalizador de paladio, en la presencia de una base amina, en un solvente tal como THF, a temperaturas que varían desde la temperatura del cuarto a 70 °C. En un método preferido, la fosfina es tri(o-tolil)fosfina, el catalizador de paladio es Pd(OAc)₂ y la base amina es trietilamina.

Un compuesto de la fórmula (VIc) es obtenido mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (X) con un compuesto R^{b2}-Cl, donde R^{b2}-Cl es un compuesto heteroaryl cloro-sustituido comercialmente disponible o accesible sintéticamente de 6 miembros, en la presencia de un catalizador de paladio, una base tal como Na₂CO₃, y similares, en un solvente tal como 2-metil-tetrahidrofurano (2-metil-THF), y similares, a temperaturas que varían desde la temperatura del cuarto a 80 °C. En un método preferido, el catalizador de paladio es un aducto de PdCl₂(dppf)-dcm, la base es Na₂CO₃ y el solvente es 2-metil-THF. Un compuesto de la fórmula (VIc) es obtenido a partir de un compuesto de la fórmula (XI) por medio de hidrólisis de ésteres. En un método preferido de hidrólisis, el compuesto de la fórmula (XI) en metil-THF es tratado con NaOH acuoso para generar al compuesto de la fórmula (VIc).

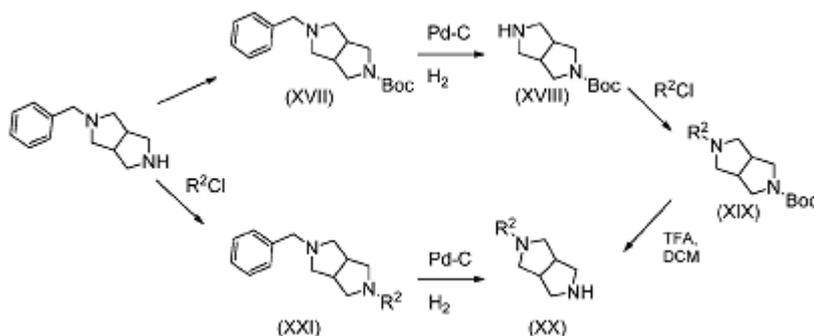
ESQUEMA C



De acuerdo al esquema C, compuestos heteroarilos sustituidos R²Cl de la fórmula (XIVa) y (XVIb) son preparados a partir de compuestos comercialmente disponibles o accesibles sintéticamente de la fórmula (XIIIa) o

(XIIIb). Pirimidoles de la fórmula (XIIIa) o de la fórmula (XIIIb) son comercialmente disponibles o son preparados mediante la reacción de malonatos alquilo sustituidos de la fórmula (XII), donde R^e es halo, con urea en la presencia de una base tal como el etóxido de sodio y similares, en un solvente adecuado tal como etanol, a temperaturas entre la temperatura del cuarto y la temperatura de reflujo del solvente. La cloración de los pirimidoles comercialmente disponibles de la fórmula (XIIIb) o compuestos accesibles sintéticamente de la fórmula (XIIIa) utilizando a un agente de cloración tal como el cloruro de oxalilo y similares, en un solvente tal como CH_2Cl_2 , en la presencia de una base tal como N,N-dimetilanilina y similares; a temperaturas que varían desde la temperatura del cuarto hasta la temperatura de reflujo del solvente suministra a cloropirimidinas de la fórmula (XIVa) o (XIVb). Adicionalmente, las cloropirimidinas de la fórmula (XIVa) o (XIVb) son elaboradas aún más. Las cloropirimidinas de la fórmula (XIVa) o (XIVb) reaccionan con los reactivos Grignard (R^9MgBr) de la fórmula (XV); en la presencia de un monto catalítico de $Fe(acac)_3$, en un solvente tal como Et_2O a $0^\circ C$, suministra a cloropirimidinas de alquilo de la fórmula (XVIa) o (XVIb).

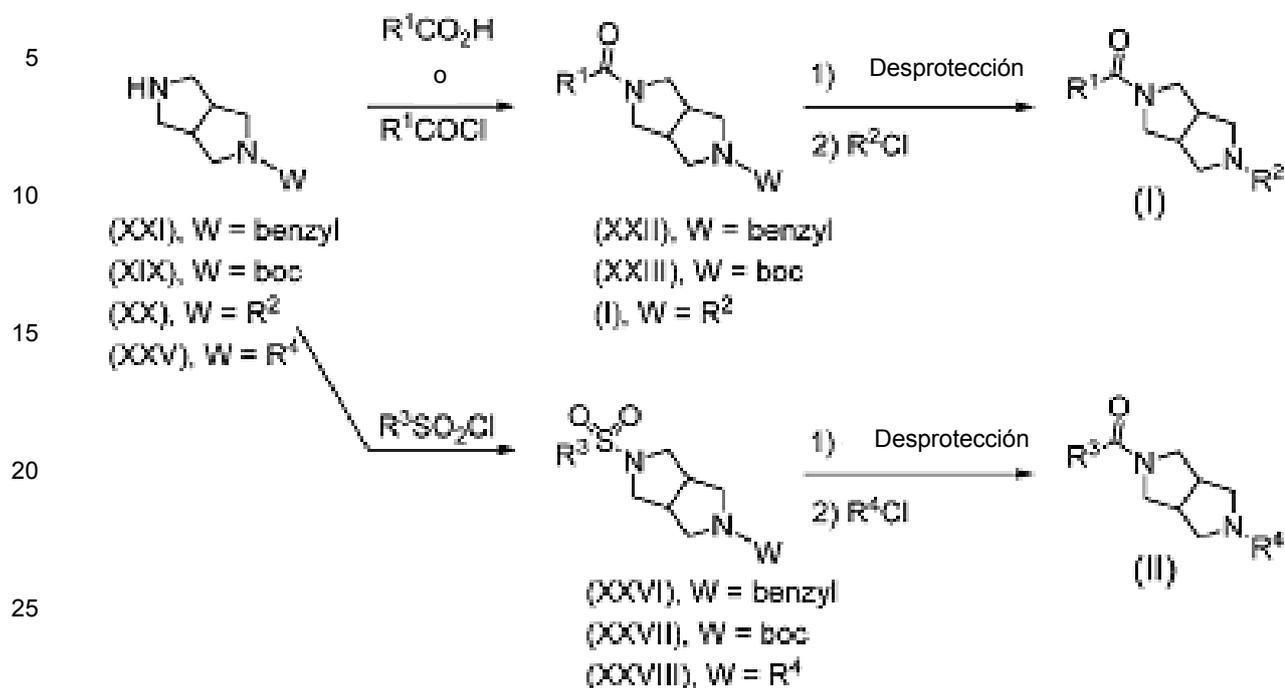
ESQUEMA D



De acuerdo al esquema D, los compuestos de la fórmula (XX) son obtenidos a partir del 2-bencil-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol accesible sintéticamente o comercialmente disponible al proteger primero al nitrógeno secundario de 2-bencil-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol en forma de un carbamato. En una realización preferida, el carbamato es el *tert*-butilcarbamato (boc) el cual es introducido al tratar al 2-bencil-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol con di-*tert*-butil-dicarbonato, en un solvente tal como DCM, generando al compuesto (XVII). El compuesto (XVIII) es obtenido al tratar al compuesto (XVII) con gas de hidrógeno, en la presencia de un catalizador. En una realización particularmente preferida, él catalizadores Pd en carbono, en un solvente tal como MeOH en la presencia de AcOH. Un compuesto de la fórmula (XIX) es obtenido al tratar al compuesto (XVIII) con un compuesto de la fórmula R^2Cl , donde R^2 es tal como se definió en la fórmula (I). Compuestos heteroarilos apropiados comercialmente disponibles o accesibles sintéticamente de la fórmula R^2Cl reaccionan con el compuesto (XVIII) en la presencia de una base orgánica o inorgánica terciaria seleccionada adecuadamente tal como Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , TEA, y similares; en un solvente tal como DMF, diclorometano, THF, n-butanol, y similares; a una temperatura entre la temperatura del cuarto y la temperatura de reflujo del solvente, utilizando calefacción convencional o de microondas, para generar a los compuestos de la fórmula (XIX). En una realización preferida, la base es Cs_2CO_3 y el solvente es DMF. La remoción del *tert*-butilcarbamato (boc) en compuestos de la fórmula (XIX) se logra utilizando métodos conocidos para una persona de conocimiento normal en la industria, tales como, HCl, TFA, o el ácido p-toluenosulfónico, en un solvente tal como CH_3OH , dioxano, o CH_2Cl_2 . En una realización preferida, un compuesto de la fórmula (XIX) es tratado con TFA en DCM o HCl para generar al compuesto de la fórmula (XX).

Los compuestos de la fórmula (XX) también son obtenidos a partir del 2-bencil-octahidropirrol[3,4-c]pirrol. En referencia al esquema D, el 2-bencil-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol es tratado con R^2Cl , donde R^2 es tal como se definió en un compuesto de la fórmula (I). Compuestos heteroarilos adecuadamente sustituidos que son comercialmente disponibles o accesibles sintéticamente de la fórmula R^2Cl reaccionan con el compuesto 2-bencil-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol en la presencia de una base orgánica o inorgánica terciaria tal como Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , TEA, y similares; en un solvente tal como DMF, diclorometano, THF y similares; a una temperatura entre la temperatura del cuarto y la temperatura de reflujo del solvente para generar a un compuesto de la fórmula (XXI). En una realización preferida, la base es Cs_2CO_3 y el solvente es DMF. Un compuesto de la fórmula (XX) es obtenido al tratar a un compuesto de la fórmula (XXI) con gas hidrógeno, en la presencia de un catalizador, en un solvente tal como AcOH. En una realización preferida él catalizador es Pd en carbono.

ESQUEMA E

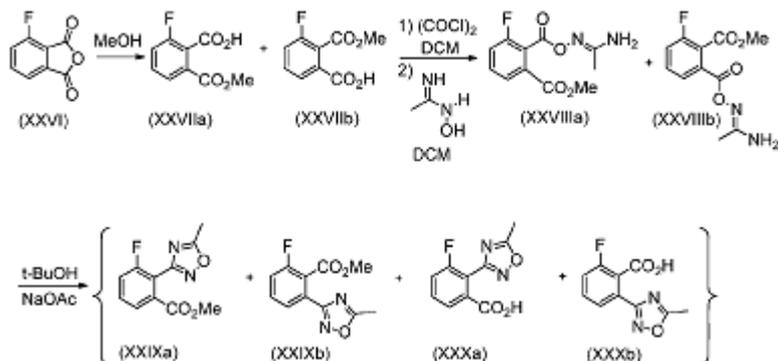


En referencia al esquema E, un compuesto de la fórmula (I) es obtenido a partir de un compuesto de la fórmula (XIX), (XX), o (XXI) al reaccionar a un compuesto de la fórmula (XIX), (XX), o (XXI) con un compuesto de la fórmula R₁CO₂H bajo condiciones de formación de amidas. Los compuestos de la fórmula R₁CO₂H, donde R¹ es tal como es definido en la fórmula (I), son ácidos carboxílicos arilos o heteroarilos apropiadamente sustituidos que son comercialmente disponibles o accesibles sintéticamente, tal como fue descrito. En una realización preferida, un compuesto de la fórmula (XIX), (XX), o (XXI), ya sea como una base libre o como una sal ácida, reacciona con un compuesto de la fórmula R₁CO₂H, en la presencia de un agente deshidratador tal como HOBt/EDAC, CDI, HATU, HOAT; una base seleccionada adecuadamente tal como DIPEA, TEA, y similares; en un solvente orgánico o su mezcla, tal como tolueno, acetonitrilo, acetato etílico, DMF, THF, cloruro de metileno, y similares; para generar a un compuesto de la fórmula (XXII), (XXIII), o (I). En una realización particularmente preferida, el agente deshidratador es HATU, y la base es DIPEA.

En una realización alterna, el compuesto de la fórmula R₁CO₂H (tal como se describió anteriormente) puede ser convertido primero a un compuesto de la fórmula R¹COCl, o un compuesto de la fórmula R¹COCl es un cloruro de sulfonilo de arilo sustituido que es disponible comercialmente. En una realización preferida, un compuesto de la fórmula R₁CO₂H es tratado con cloruro de tionilo en un solvente tal como tolueno para generar a un compuesto de la fórmula R¹COCl. Un compuesto de la fórmula (I) es obtenido al tratar a un compuesto de la fórmula R¹COCl con un compuesto de la fórmula (XIX), (XX), o (XXI), una base orgánica terciaria seleccionada adecuadamente tal como TEA, y similares, en un solvente tal como diclorometano, THF, y similares, a una temperatura entre la temperatura del cuarto y la temperatura de reflujo del solvente. Un compuesto de la fórmula (II) es obtenido al tratar a un compuesto de la fórmula R₁SO₂Cl con un compuesto de la fórmula (XIX), (XXI) o (XXV), donde R⁴ es (5-trifluorometil)-piridina-2-ilo, (5-trifluorometil)-pirimidina-2-ilo, 4,6-dimetilpirimidina-2-ilo, o quinoxalina-2-ilo; una base orgánica terciaria seleccionada adecuadamente tal como TEA, y similares, en un solvente tal como diclorometano, THF, y similares, a una temperatura entre la temperatura del cuarto y la temperatura de reflujo del solvente.

En referencia al esquema E, una persona con conocimiento en la industria reconocerá que la secuencia de transformaciones que se muestran en los esquemas D y E podrían ser reorganizados para que la formación de enlaces de amidas pueda ser la reacción inicial para generar a los compuestos de las fórmulas (XXII) y (XXIII). La remoción del grupo N-bencilo de un compuesto de la fórmula (XXII) o la remoción del carbamato de un compuesto de la fórmula (XXIII) debido a la reacción con un compuesto R²Cl, donde R²Cl, tal como se describió anteriormente genera a un compuesto de la fórmula (I).

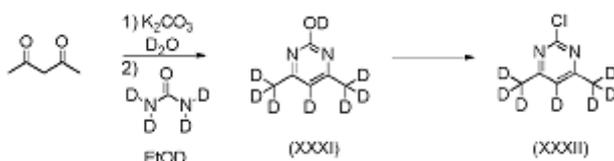
ESQUEMA F



El ácido 3-fluoro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico y el ácido 2-fluoro-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico son preparados de acuerdo al esquema H. El anhídrido 3-fluoroftálico fue disuelto en un solvente tal como MeOH, a temperaturas que varían desde la temperatura del cuarto hasta la temperatura de reflujo del solvente, para generar a los ésteres de ácidos (XXVIIa) y (XXVIIb). La conversión del ácido al cloruro ácido se logra bajo condiciones estándar de cloración. En un método preferido el ácido es calentado con cloruro de oxalilo en un solvente tal como DCM. La reacción subsiguiente del cloruro ácido con N-hidroxiacetamida en un solvente tal como CH₂Cl₂ suministra una mezcla de los ésteres (XXVIIIa) y (XXVIIIb). Finalmente, los ésteres (XXVIIIa) y (XXVIIIb) son convertidos a una mezcla de los ésteres (XXIXa) y (XXIXb) y los ácidos (XXXa) y (XXXb) por medio del tratamiento con una base, preferiblemente acetato de sodio, en la presencia de un solvente, preferiblemente t-BuOH.

Alternamente, el ácido (XXXa) es preparado al convertir primero al ácido 2-fluoro-6-yodobenzoico al cloruro ácido por medio de la reacción con un agente de cloración tal como cloruro de oxalilo, en un solvente tal como DCM, con un monto catalítico de DMF, a una temperatura de 0 °C. La reacción subsiguiente del cloruro ácido con N-hidroxiacetamida en un solvente tal como CH₂Cl₂ genera a (Z)-N'-((2-fluoro-6-yodobenzoil)oxi)acetimidamida. El 5-(2-fluoro-6-yodofenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol es preparado al reaccionar a la (Z)-N'-((2-fluoro-6-yodobenzoil)oxi)acetimidamida con acetato de sodio, en un solvente tal como terc-butanol, a temperaturas que varían desde 100 °C a 110 °C. El ácido 3-fluoro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico (XXXa) es preparado mediante la reacción de 5-(2-fluoro-6-yodofenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol con un reactivo grignard tal como i-PrMgCl, en un solvente adecuado tal como THF y similares, a una temperatura de -78 °C. La adición subsiguiente del gas CO₂, a una temperatura de -78 °C genera al ácido 3-fluoro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico (XXXa).

ESQUEMA H



Los compuestos deuterados y la fórmula (XXXII) son preparados de acuerdo al esquema H. La acetilacetona reacciona con una base inorgánica tal como K₂CO₃ en agua deuterada, a temperaturas que varían desde 100 °C a 120 °C para suministrar a 1,1,1,3,3,3,5,5-octadeuteriopentano-2,4-diona. La 1,1,1,3,3,3,5,5-octadeuteriopentano-2,4-diona reacciona subsiguientemente con urea deuterada, en un solvente tal como etanol deuterado, 35% masa de DCl en D₂O, a temperaturas que varían desde 90 °C a 100 °C para generar a los pirimidinos deuterados de la fórmula (XXXI). Cloraciones condiciones estándar de cloración suministran a compuestos deuterados de cloropirimidinas de la fórmula (XXXII).

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser convertidos a sus sales correspondientes utilizando métodos conocidos para aquellas personas con conocimiento en la industria. Por ejemplo, aminas de la fórmula (I) pueden ser tratadas con ácido trifluoroacético (TFA), HCl, ácido maléico o ácido cítrico en un solvente tal como éter dietílico (Et₂O), CH₂Cl₂, tetrahidrofurano (THF) o metanol (MeOH) para suministrar a las formas de sales correspondientes. En una realización particularmente preferida, el ácido es HCl y el solvente es isopropanol.

Los compuestos preparados de acuerdo a los esquemas ya descritos podrían ser obtenidos como enantiómeros, diaestereómeros o regioisómeros individuales, mediante síntesis enantio-, diaestereo- o regio-específicas, o mediante resoluciones. Compuestos preparados de acuerdo a los esquemas ya mencionados podrían obtenerse alternamente como mezclas racémicas (1:1) o no racémicas (no 1:1) o como mezclas de diaestereómeros o regioisómeros. En los casos en que mezclas racémicas o no racémicas de enantiómeros sean obtenidas,

5 enantiómeros individuales podrían ser aislados utilizando métodos convencionales de separación conocidos para una persona con conocimiento en la industria, tales como cromatografías quirales, recristalizaciones, formaciones de sales diaestereoméricas, derivaciones en aductos diaestereoméricos, biotransformaciones, u otras formaciones enzimáticas. En los casos en que mezclas regioisoméricas o diaestereoméricas son obtenidas, isómeros individuales podrían ser separados utilizando métodos convencionales tales como la cromatografía o la cristalización.

Los siguientes ejemplos son suministrados para ilustrar aún más al invento y a varias realizaciones preferidas.

10 EJEMPLOS

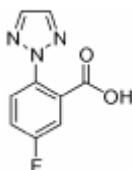
Química:

15 Para obtener los compuestos descritos en los ejemplos más adelante y la información analítica correspondiente, los siguientes protocolos experimentales y analíticos fueron seguidos a menos que se indique de otra forma.

A menos que se indique de otra forma, las mezclas de reacciones fueron agitadas magnéticamente a la temperatura del cuarto (rt - room temperature) bajo atmósfera de nitrógeno. En los casos en que las soluciones son "secadas", éstas son secadas generalmente sobre algún agente de secamiento tal como Na₂SO₄ o MgSO₄. En los casos en que las mezclas, soluciones y extractos fueron "concentrados", estos sueros son concentrados típicamente en un evaporador giratorio bajo presión reducida. Las reacciones bajo condiciones de irradiación de microondas fueron ejecutadas en un Iniciador Biotage o un Instrumento Descubridor CEM.

25 Se realizó una cromatografía de columnas de destellos (FCC - flash column chromatography) de fase normal en gel sílice (SiO₂) utilizando cartuchos pre-empacados, eluyéndose con los solventes indicados. Una cromatografía de preparación de líquidos de alto rendimiento (HPLC - high performance liquid chromatography) de fase reversa fue realizada en un Gilson HPLC con una columna Xterra Prep RP₁₈ o XBridge C18 OBD (5 micrometros, 30 x 100 mm, o 50 X 150 mm), y un gradiente con un 10 a 99% de acetonitrilo/agua (20 mM de NH₄OH) durante 12 a 18 minutos, y un caudal de 30 ml/minuto. Se obtuvieron espectros de masa (MS - Mass spectra) en un 1100 MSD de las series Agilent utilizando ionización de electro-aerosol (ESI - electrospray ionization) en una modalidad positiva a menos que se indique de otra forma. La masa calculada (calcd.) corresponde a la masa exacta. Espectros de resonancia magnética nuclear (NMR - Nuclear magnetic resonance) fueron obtenidos en espectrómetros DRX del modelo Bruker. El formato de la información ¹H NMR a continuación es: cambio químico en ppm campo abajo de la referencia de tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento J en hercios, integración).

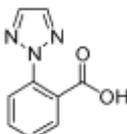
Los nombres químicos fueron generados utilizando ChemDraw Ultra 6.0.2 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) o la versión 9 de ACD/nombre (Advanced Chemistry Development, Toronto, Ontario, Canadá).
40 Intermedio 1: Ácido 5-Fluoro-2-[1,2,3]triazol-2-il-benzóico.



50 Ácido 5-fluoro-2-[1,2,3]triazol-2-il-benzóico. Se agregó una solución de ácido 5-fluoro-2-yodo-benzóico (3.86 g, 14.65 mmol), 2H-[1,2,3]triazol (2.5 g, 36.2 mmol), Cs₂CO₃ (8.62 g, 24.5 mmol), *trans*-N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (0.4 mL), CuI (244 mg) y DMF (13 mL) a un matraz listo para microondas y se calentó a 100 °C durante 10 minutos. La mezcla fue enfriada, diluida con agua y extraída con EtOAc. La capa acuosa fue acidificada y extraída con EtOAc. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y concentrada. Una cromatografía (DCM a un 10% de MeOH/1% de HOAc/DCM) genera el producto en forma de un polvo blanco (2.14 gramos, 71%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.91 (s, 2H), 7.76 (dd, J = 8.9, 4.8 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J = 8.5, 2.9 Hz, 1 H), 7.49 - 7.42 (m, 1 H).

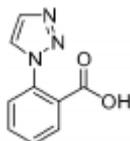
Los intermedios 2-12 fueron preparados en una forma análoga al intermedio 1.

60 Intermedio 2: Ácido 2-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico



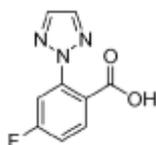
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 1, sustituyendo al ácido 2-yodobenzoico por el ácido 5-fluoro-2-yodo-benzoico. 2 productos fueron formados en esta reacción, el ácido 2-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico y el ácido 2-[1,2,3]triazol-1-il-benzoico, como resultado de las formas tautoméricas de 1,2,3-triazol. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.91 (s, 2H), 7.85 - 7.82 (m, 1 H), 7.75 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1 H), 7.69 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.60 - 7.55 (m, 1 H).

Intermedio 3: Ácido 2-[1,2,3]triazol-1-il-benzoico



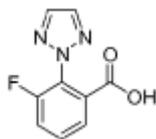
El compuesto del título fue aislado a partir de la síntesis del intermedio 2. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 6.70 (d, *J* = 0.9 Hz, 1 H), 6.50 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1 H), 6.30 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 6.24-6.18 (m, 1 H), 6.17 -6.11 (m, 1 H), 6.01 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H).

Intermedio 4: Ácido 4-fluoro-2-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico



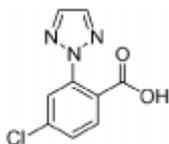
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 1, sustituyendo al ácido 4-fluoro-2-yodobenzoico por el ácido 5-fluoro-2-yodo-benzoico en el paso A. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.93 (s, 2H), 7.88 (dd, *J* = 8.7, 5.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 1 H), 7.38-7.30 (m, 1 H).

Intermedio 5: Ácido 3-fluoro-2-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico.



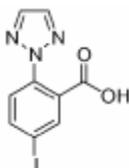
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 1, sustituyendo al ácido 3-fluoro-2-yodobenzoico por el ácido 5-fluoro-2-yodo-benzoico en el paso A. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.93 (s, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.63-7.58 (m, 1 H), 7.29 (td, *J* = 8.9, 0.9 Hz, 1 H).

Intermedio 6: Ácido 4-cloro-2-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 1, sustituyendo al ácido 4-cloro-2-yodo-benzoico por el ácido 5-fluoro-2-yodo-benzoico en el paso A. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.93 (s, 2H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.59 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1 H).

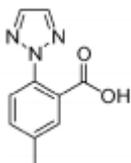
Intermedio 7: Ácido 5-yodo-2-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 1, sustituyendo al ácido 2-bromo-5-yodobenzoico por el ácido 5-fluoro-2-yodo-benzoico en el paso A. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.09 (d, $J = 2.0$, 1 H), 8.03 - 7.97 (m, 1 H), 7.95 - 7.86 (m, 3H), 7.53 (d, $J = 8.4$, 1 H).

5 Intermedio 8: Ácido 5-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico

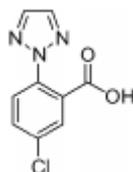
10



15 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 1, sustituyendo al ácido 2-yodo-5-metil-benzoico por el ácido 5-fluoro-2-yodo-benzoico en el paso A. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.87 (s 2H), 7.66 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.53 - 7.46 (m, 1 H), 2.45 (s, 3H).

20 Intermedio 9: Ácido 5-cloro-2-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico

20

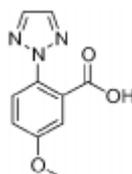


25

30 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 1, sustituyendo al ácido 5-cloro-2-yodo-benzoico por el ácido 5-fluoro-2-yodo-benzoico en el paso A. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.91 (s, 2H), 7.82 - 7.74 (m, 1 H), 7.82 - 7.71 (m, 1 H), 7.71-7.66 (m, 1 H).

30 Intermedio 10: Ácido 5-metoxi-2-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico

35

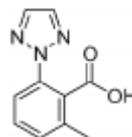


40

45 El compuesto de título fue preparado en una forma análoga al intermedio 1, sustituyendo al ácido 2-yodo-5-metoxi-benzoico por el ácido 5-fluoro-2-yodo-benzoico en el paso A. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.81 (s, $J = 6.4$, 2H), 7.55 (d, $J = 8.8$, 1H), 7.33 (d, $J = 2.9$, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8.8, 2.9$, 1 H), 3.85 (s, 3H).

45 Intermedio 11: Ácido 2-metil-6-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico.

50

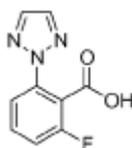


55

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 1, sustituyendo al ácido 2-yodo-6-metil-benzoico por el ácido 5-fluoro-2-yodo-benzoico en el paso A. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.89 (s, 2H), 7.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.48 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 2.46 (s, 3H).

60 Intermedio 2: Ácido 2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico

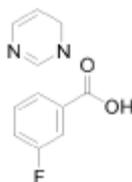
65



Método A: El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 1, sustituyendo al ácido 2-fluoro-6-yodo-benzoico por el ácido 5-fluoro-2-yodo-benzoico. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.96 (s, 2H), 7.87 - 7.82 (m, 1 H), 7.70 (td, *J* = 8.1, 5.1 Hz, 1 H), 7.59 (ddd, *J* = 9.7, 8.4, 1.4 Hz, 1 H).

Método B: Ácido 2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico. A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 2 l equipado con un agitador mecánico superior, una sonda de termo-acoplamiento, un manto de calefacción, un condensador de reflujo, y una entrada de nitrógeno se agregó ácido 2-fluoro-6-yodobenzoico (127.6 gramos, 480 mmol), yoduro de cobre (4.57 gramos, 24 mmol) y Cs₂CO₃ (312.6 g, 959 mmol). A estos sólidos se agregó dioxano (640 ml), luego agua (2.6 mililitros, 144 mmol), luego 1 H-1,2,3-triazol (55.6 mililitros, 959 mmol), y finalmente *trans*-1,2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (15.1 mL, 96 mmol). La mezcla fue calentada entonces a 60 °C durante 30 minutos, luego a 83 °C durante 30 minutos, y entonces a 100 °C durante 3 horas. Después de 13 horas a 100 °C, la mezcla fue enfriada y entonces 1 l de MTBE y 1 l de agua fueron agregados. Después de una mezcla vigorosa, las capas fueron separadas y la capa inferior acuosa fue acidificada a un pH 1.72 con aproximadamente 48 ml de ácido hidroc্লórico concentrado. La capa acuosa fue extraída entonces 2 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, y concentradas para suministrar a un aceite oscuro. El aceite fue liberado durante la noche en EtOAc (450 mL) y la precipitación resultante fue removida por medio de filtraciones. Los licores madre fueron concentrados a un sólido café (106.21 g, 75% masa mediante un HPLC cuantitativo, 79.7 gramos, 80%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8.22 - 8.13 (bs, 2H), 7.84-7.80 (m, 1 H), 7.74 - 7.65 (m, 1 H), 7.50 - 7.41 (m, 1 H).

Intermedio 13: Ácido 5-fluoro-2-pirimidina-2-il-benzoico



Paso A: Éster de metilo del ácido 5-fluoro-2-yodo-benzoico. A un matraz de fondo redondo de 50 ml se agregó al ácido 5-fluoro-2-yodo-benzoico (23 g, 86.5 milimoles) en etanol (230 ml). A la solución resultante se agregó ácido sulfúrico conc. (2.3 mililitros, 43.2 milimoles). La mezcla de la reacción fue calentada a 65 °C y agitada durante 15 horas. La mezcla resultante fue concentrada bajo presión reducida para generar al producto crudo que fue dividido entonces entre EtOAc (250 mL) y una solución media saturada (250 ml) de Na₂CO₃(aq). Las capas fueron mezcladas completamente y luego separadas. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada bajo presión reducida para generar a un aceite amarillo (23 g, 95% de producción). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.94 (dd, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 1 H), 7.54 (dd, *J* = 9.0, 3.1 Hz, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 3.94 (s, 3H).

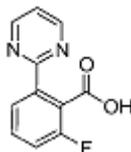
Paso B: Éster de metilo del ácido 5-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico. A un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con un condensador de reflujo, una sonda de temperatura y una entrada de nitrógeno, se agregó éster de metilo del ácido 5-fluoro-2-yodobenzoico (23 g, 82 mmol) en THF anhídrido (250 ml). Se agregó trietilamina anhídrida (34 ml, 200 46.4 milimoles) y la mezcla resultante fue desgasificada con un rocío de nitrógeno durante 5 minutos. Se agregó borano de pinacol (17.9 mililitros, 123.2 milimoles) y la mezcla de la reacción fue desgasificada una vez más durante 5 minutos. Finalmente, se agregaron tri(o-tolil)fosfina (1.25g, 4.1 mmol) y acetato de paladio (461 mg, 2.053 mmol). Nuevamente, la mezcla de la reacción fue desgasificada con un rocío de nitrógeno. La muestra fue calentada a 65 °C y agitada durante una hora. Después de enfriarse a la temperatura del cuarto, la mezcla de la reacción fue desactivada con una solución media saturada de cloruro de amonio (250 ml), y las capas resultantes fueron separadas. La capa acuosa fue extraída con acetato etílico adicional (250 ml) y los orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y concentración, el producto crudo fue obtenido en forma de aceite amarillo (23 g). El producto crudo fue untado entonces en un 25% de EtOAc /hexanos (250 ml). Los sólidos resultantes no fueron el producto deseado y fueron removidos por medio de filtraciones. La solución resultante fue concentrada entonces a un aceite amarillo (21 g, 75% de masa deseada, 16.1 g producto real, 70% de producción), que fue utilizado directamente en el siguiente paso. Mediante ¹H-NMR, se determinó que el producto crudo contenía un 14% masa de pinacol, un 6.5 por ciento masa de ligandos y 4% masa de material de inicio de des-yodo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.61 (dd, *J* = 9.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.52 - 7.45 (m, 1 H), 7.21 (td, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3H), 1.41 (s, 12H).

Paso C: Éster de metilo del ácido 5-fluoro-2-pirimidina-2-il-benzoico. A un matraz de fondo redondo de 250 ml, se agregó éster de metilo del ácido 5-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-benzoico (5.9 gramos, 21.06 mmol) en 2-metil-THF (50 ml). A la solución resultante se agregó 2-cloropirimidina (2.9 gramos, 25.28 milimoles), carbonato de sodio (6.7 gramos, 63.19 milimoles), y agua (17 ml) la mezcla fue desgasificada durante 30

minutos. Se agregó un aducto de PdCl₂(dppf)-dcm (CAS#72287-26-4) (0.688 g, 0.843 mmol) y la mezcla de la reacción fue desgasificada una vez más durante 30 minutos. La mezcla de la reacción fue calentada a 74 °C y agitada durante la noche. A la solución resultante se agregó éter dietílico (100 ml) y agua (100 ml). Las capas fueron mezcladas completamente y luego separadas. La capa acuosa fue extraída con éter dietílico adicional (100 ml). Los orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio, filtrados, y concentrados bajo presión reducida a un material crudo café (5.85 gramos, 49% deseado, 2.87 de producto real). El producto crudo fue purificado aún más a través de re-cristalizaciones en un 10% de EtOAc/hexanos. La mezcla fue calentada a 70 °C y enfriada lentamente a la temperatura del cuarto. Después de filtraciones, el producto deseado fue obtenido en forma de un sólido café (1.72 gramos de producto real, 35% de producción general después de re-cristalizaciones). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.78 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.09 (dd, *J* = 8.7, 5.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 3.77 (s, 3H).

Paso D: Ácido 5-fluoro-2-pirimidina-2-il-benzoico. A una solución de éster de metilo del ácido 5-fluoro-2-pirimidina-2-il-benzoico (1.72 gramos, 7.407 milimoles) en 2-metil-THF (20 ml) se agregó hidróxido de sodio (0.74 gramos, 18.517 milimoles) y agua (20 ml). La mezcla fue calentada a 72 °C y agitada durante 2 horas las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con MTBE adicional. Una solución con un 50% de HCl(aq) fue añadida en gotas en la capa acuosa hasta que se alcanzó un pH de 1. Los sólidos resultantes fueron filtrados para generar al producto deseado en forma de un sólido blanquecino (1.34 gramos, 83% de producción). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.82 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 7.89 (dd, *J* = 8.6, 5.4 Hz, 1 H), 7.53 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1 H), 7.39 (m, 2H).

Intermedio 14: Ácido 2-fluoro-6-pirimidina-2-il-benzoico



Paso A: Éster de metilo del ácido 2-fluoro-6-yodo-benzoico. A un matraz de fondo redondo de 200 ml se agregó el ácido 2-fluoro-6-yodo-benzoico (7.5 gramos, 28.2 milimoles), LiOH·H₂O (1.42 g, 33.8 mmol), y THF (100 mL). La mezcla resultante fue calentada a 50 °C y agitada durante 2 horas. Sulfato de dimetilo (4.03 ml, 42.3 milimoles) fue agregado y la mezcla fue calentada a 65 °C. Después de 2 horas, la mezcla fue enfriada a la temperatura del cuarto y se agregó NH₄Cl(aq) (50 mL, 13% masa de la solución). Las 2 capas resultantes fueron mezcladas completamente y luego separadas. La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida a un aceite café claro (7.79 gramos, 99% de producción). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.68 - 7.60 (m, 1 H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 3.98 (s, 3H).

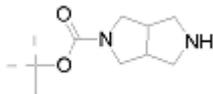
Paso B: Éster de metilo del ácido 2-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-benzoico. A un matraz de fondo redondo de 500 ml se agregaron éster de metilo del ácido 2-fluoro-6-yodo-benzoico (7.29, 26.0 milimoles) y THF anhídrido (150 ml). La mezcla fue enfriada a 0 °C y se agregó *i*-PrMgCl (13.7 mL, 2 M en THF, 27.3 mmol) en forma de gotas. Después de 10 minutos, se agregó 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (5.58 mL, 27.3 mmol). A la mezcla se le permitió calentarse a la temperatura del cuarto, y después de 30 minutos se agregó NH₄Cl(aq) (150 mL, 13 por ciento masa de la solución). Las capas fueron mezcladas y luego separadas, y la capa acuosa fue extraída con 100 ml de MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas a una masa final de 6.07 gramos (90% masa, 75% de producción). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 1 H), 3.92 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

Paso C: Éster de metilo del ácido 2-fluoro-6-pirimidina-2-il-benzoico. A un matraz de fondo redondo de 250 ml bajo nitrógeno se agregó éster de metilo del ácido 2-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-benzoico (5.46 gramos, 19.5 milimoles) en 2-metil-THF (50 ml), 2-cloro pirimidina (2.68 g, 23.4 milimoles), y carbonato de sodio (6.2 gramos, 58.5 milimoles) en agua (17 ml). Un aducto de PdCl₂(dppf)-dcm (CAS#72287-26-4) (1.27 g, 1.56 mmol) fue agregado y la mezcla de la reacción fue calentada a 74 °C y agitada durante 2.5 horas. Después de enfriarse, la mezcla fue diluida con MTBE (50 mL) y agua (80 ml). Las capas fueron mezcladas completamente y entonces separadas. La capa acuosa fue extraída con MTBE adicional (100 ml). Los orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio, filtrados, concentrados y entonces purificados por medio de cromatografía de destellos (0-25% de EA/hexanos) para suministrar al compuesto del título (1.72 gramos, 72% masa, 30% de producción). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.79 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.51 (td, *J* = 8.1, 5.6 Hz, 1 H), 7.28-7.20 (m, 2H), 3.92 (s, 3H).

Paso D: Ácido 2-fluoro-6-pirimidina-2-il-benzoico. A una solución de éster de metilo del ácido 2-fluoro-6-pirimidina-2-il-benzoico (1.36 gramos, 5.85 milimoles) en 2-metil-THF (20 ml) se agregó hidróxido de sodio (2M en agua, 9.3 mililitros, 18.6 milimoles). La mezcla fue calentada a 72 °C y agitada durante 9 horas. Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue acidificada a un pH 2 mediante la adición en forma de gotas de un 50% de HCl(aq) (3.1 mL). Los sólidos resultantes fueron agitados durante una hora, filtrados, lavados con agua, MTBE, y heptanos, y

entonces secados para suministrar al producto deseado en forma de un sólido blanco (1.12 gramos, 88% de producción). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 8.83 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.03 (dd, $J = 7.9, 0.8$ Hz, 1 H), 7.59 (td, $J = 8.1, 5.6$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 7.34 (ddd, $J = 9.4, 8.4, 1.0$ Hz, 1 H).

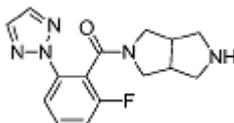
5 Intermedio 15: Éster de terc-butilo del ácido hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrolo-2-carboxílico



10 Paso A: Éster de terc-butilo del ácido 5-bencil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico. A una solución de 2-benciloctahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol (5.62 gramos, 27.8 milimoles) en DCM (100 ml) se agregó $(\text{Boc})_2\text{O}$ (6.16 g, 28.2 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada durante 24 horas a 23 °C. El solvente fue removido al vacío y el producto resultante fue utilizado en el siguiente paso sin más purificaciones. MS (ESI) masa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, 302.41; m/z encontrada, 303.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.36 - 7.20 (m, 5H), 3.61 - 3.46 (m, 4H), 3.24 (br s, 2H), 2.85 - 2.72 (m, 2H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.43 - 2.30 (m, 2H), 1.50 - 1.42 (s, 9H).

20 Paso B: Éster de terc-butilo del ácido hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico. Se cargaron el éster de terc-butilo del ácido 5-bencil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (19.85 gramos, 65.6 milimoles), MeOH (200 ml), HOAc (3 mL) y un 10% de Pd/C tipo Degussa (400 mg) fueron cargados a un matraz agitador Parr y agitados durante 3 días bajo gas hidrógeno a 70 psi. El material resultante fue filtrado a través de Celite® y concentrado. La mezcla cruda fue purificada por medio de cromatografía de columnas de destellos (FCC - flash column chromatography), DCM a un 10% de MeOH/DCM conteniendo un 1% de NH_4OH , para generar al producto. MS (ESI) masa calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$, 212.29; m/z encontrada, 213.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 3.60-3.55 (m, 2H), 3.38-3.25 (m, 4H), 2.95-2.86 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).

25 Intermedio 16: (2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-(hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-metanona.



30 Método A:

35 Paso A: éster de terc-butilo del ácido 5-(2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico. En un matraz de 100 ml de fondo redondo de 3 cuellos se agregó tolueno (8.5 mililitros) carbonato de sodio acuoso (1.42 gramos en 10.7 mililitros de agua), y el intermedio 15 (0.905 miligramos, 4.26 milimoles). La mezcla bifásica fue enfriada a 0 °C. Después de enfriarse a 0 °C, se vertió cloruro de 2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-benzoilo sobre la mezcla bifásica de aminas y de carbonato de sodio acuoso agitándose. Un proceso exotérmico fue observado. A la mezcla se le permitió calentarse a la temperatura del cuarto. Después de una hora, una muestra de la capa orgánica fue desactivada en metanol y se determinó que quedó un monto pequeño del cloruro ácido (observado como su éster de metilo). Se agregaron aminas adicionales (aproximadamente 5 mg) y la mezcla fue agitada durante la noche a la temperatura del cuarto al final de este período, las capas fueron separadas y 100 ml de etanol fueron agregados a la capa orgánica. Los orgánicos fueron concentrados y purificados utilizando cromatografía de columnas de destellos (FCC - flash column chromatography) gradiente de 5-50% de una solución con un 10% de MeOH, 0.1 por ciento de NH_4OH en DCM/DCM. Las fracciones deseadas fueron combinadas y concentradas para generar un sólido espumoso blanco (1.327 gramos, 76.8 por ciento). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_3$, 401.44, m/z encontrados 346.2 $[\text{M}+\text{H}-56]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.91 - 7.73 (m, 3H), 7.53 - 7.39 (m, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 1H), 4.00 - 2.76 (m, 10H), 1.52 - 1.33 (m, 9H).

40 Paso B: (2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-(hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-metanona. Se absorbió éster de terc-butilo del ácido 5-(2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (1.3 g, 3.21 milimoles) en DCM (6.0 mililitros) y se agregó TFA (3.0 mililitros). A la mezcla se le permitió agitarse la temperatura del cuarto durante una hora. El solvente fue removido y luego absorbido otra vez en DCM y se basificó con 1 N de NaOH aq. Las capas fueron separadas. Los elementos acuosos fueron extraídos 2 veces más con DCM (y un monto pequeño de MeOH). Los elementos orgánicos fueron combinados, secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados para generar al producto deseado libre de bases, (2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-(hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-metanona, en forma de un residuo viscoso/espumoso que demostró ser muy hidróscopico (950.26 mg, 93.3 por ciento). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}$, 301.32, m/z encontrados 302.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.90 - 7.73 (m, 3H), 7.54 - 7.42 (m, 1 H), 7.19 - 7.10 (m, 1 H), 3.85 - 2.65 (m, 10H).

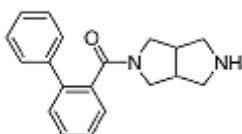
55 Método B:

60

Paso A: Al ácido 2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico (0.97 gramos, 4.71 milimoles), éster de terc-butilo del ácido hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (intermedio 15, 1.0 gramos, 4.71 milimoles), HATU (2.68 g, 7.06 mmol), en DMF (18.8 mL) se agregó DIEA (2.43 mililitros, 14.13 milimoles). La mezcla fue agitada a la temperatura del cuarto durante una hora. La mezcla fue diluida con EtOAc y lavada con agua. La capa acuosa fue extraída con EtOAc, las capas orgánicas son combinadas, secadas (Na_2SO_4), filtradas y concentradas para suministrar al producto crudo. Purificación (FCC) (5-50% de una solución con un 10% de MeOH, 0.1 por ciento de NH_4OH en DCM/EtOAc durante 25 minutos, y 50-100% entre 25-35 minutos) suministró al éster de terc-butilo del ácido 5-(2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (0.376 g, 19.5 por ciento).

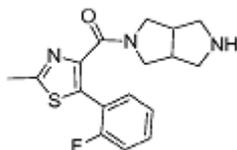
Paso B: (2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-metanona. El compuesto de título fue preparado en una forma análoga al intermedio 16, método A, paso B.

Intermedio 17: Bifenil-2-il-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-metanona.



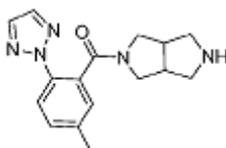
El compuesto de título fue preparado en una forma análoga al intermedio 16, método B, sustituyendo al ácido bifenil-2-carboxílico por el ácido 2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico en el paso A.

Intermedio 18: [5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-metanona.



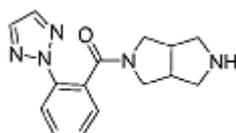
El compuesto de título fue preparado en una forma análoga al intermedio 16, método B, sustituyendo al ácido 5-(2-fluorofenil)-2-metil-tiazole-4-carboxílico por el ácido 2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico en el paso A. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{OS}$, 331.41, m/z encontrado 332.1 $[\text{M}+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 3.79 - 3.70 (m, 1 H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 3.22 - 3.13 (m, 1 H), 3.12 - 3.05 (m, 1 H), 3.03 (s, 3H), 2.94 (m, 1 H), 2.85 - 2.45 (m, 8H).

Intermedio 19: (Hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-(5-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 16, método B, sustituyendo al ácido 5-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico por el ácido 2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico en el paso A. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$, 297.36, m/z encontrada 298.2 $[\text{M}+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.88 - 7.76 (m, 3H), 7.36 - 7.29 (m, 1 H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 3.81 - 2.59 (m, 10H), 2.42 (s, 3H).

Intermedio 20: 2(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-(2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona.

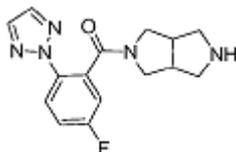


El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 16, método B, sustituyendo al ácido 2-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico por el ácido 2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico en el paso A. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$, 283.33, m/z encontrada 284.1 $[\text{M}+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.99 (d, $J = 8.2$, 1 H),

7.55 - 7.51 (m, 1 H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 3.99 - 2.42 (m, 11 H).

Intermedio 21: (5-fluoro-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-metanona.

5



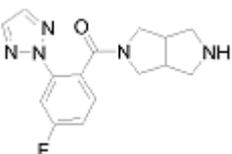
10

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 16, método B, sustituyendo al ácido 2-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico (intermedio 97) por el ácido 2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico en el paso A. MS (ESI): masa calculada para $C_{15}H_{16}FN_5O$, 301.32, m/z encontrada 302.0 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.96 (dd, J = 9.0, 4.8, 1 H), 7.85 - 7.74 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 1 H), 7.16 - 7.10 (m, 1 H), 3.78 - 2.48 (m, 10H).

15

Intermedio 22: (4-fluoro-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-metanona.

20



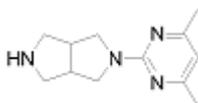
25

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 16, método B, sustituyendo al ácido 4-fluoro-2-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico por el ácido 2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico en el paso A. MS (ESI): masa calculada para $C_{15}H_{16}FN_5O$, 301.32, m/z encontrados 302.0 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.90 - 7.72 (m, 3H), 7.43 - 7.35 (m, 1 H), 7.17 - 7.08 (m, 1 H), 3.81 - 3.62 (m, 2H), 3.39 - 2.56 (m, 8H).

30

Intermedio 23: 2-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.

35



40 Método A:

Paso A: Éster de terc-butilo del ácido 5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico. Se combinaron al éster de terc-butilo del ácido hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (1.20 gramos, 5.6 milimoles), 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina (1.03 g, 7.2 mmol), Cs_2CO_3 (2.12 g, 6.5 mmol) y DMF (15 mL) y se calentaron 100 °C durante 24 horas. A la reacción se le permitió enfriarse y se agregó agua y EtOAc. Los productos son extraídos a EtOAc, secados sobre Na_2SO_4 , y concentrados. La mezcla cruda resultante fue purificada por medio de cromatografía de columna de destellos (EA/hex) para generar al compuesto del título (1.27 gramos, 71%). MS (ESI) masa calculada para $C_{17}H_{26}N_4O_2$ 318.42; m/z encontrados, 319.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6.25 (s, 1 H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.69 - 3.46 (m, 4H), 3.38-3.20 (m, 2H), 2.94 (br s, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.44 (s, 9H).

50

Paso B: 2-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol. Éster de terc-butilo del ácido 5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (0.92 gramos, 2.9 milimoles), DCM (10 ml) y TFA (5 ml) fueron agitados a 23 °C durante 2 horas. La mezcla fue concentrada para remover a todos los volátiles, se diluyó con EtOAc y 1 N de NaOH aq., y se extrajo con EtOAc (3X). Las fracciones orgánicas fueron secadas y concentradas para generar al compuesto del título (0.61 g, 96%) que contenía un monto pequeño de DCM y fue utilizado en ese estado. MS (ESI) masa calculada para $C_{12}H_{18}N_4$, 218.30; m/z encontrados, 219.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6.27 (s, 1 H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 2.94 - 2.78 (m, 4H), 2.29 (s, 6H).

55

60 Método B:

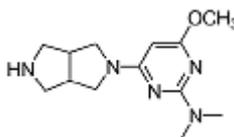
Paso A: 2-bencil-5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol. A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 3 l equipado con un agitador mecánico, un condensador de reflujos, una sonda de temperaturas, y una entrada de nitrógeno, se agregó 2-bencil-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol (109 g, 538.8 mmol) en DMF (1.6 L). A la solución resultante se agregaron 2-cloro-4,6-metilpirimidina (76.8 g, 538.8 mmol) y Cs_2CO_3 (351.1 g, 1.08 mol). La

65

mezcla heterogénea fue calentada a 100 °C y agitada durante 15 horas. Después de enfriarse a la temperatura del cuarto, la mezcla fue diluida con acetato etílico (1.5 litros) y agua (1.5 l) las capas fueron mezcladas completamente y separadas. La capa acuosa fue extraída con acetato etílico adicional (1.5 litros). Los elementos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados bajo presión reducida a un sólido café (160 g, 96% de producción). MS (ESI) masa calculada para C₁₉H₂₄N₄, 308.20; m/z encontrados 309 [M+H]⁺. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.32 - 7.26 (m, 4H), 7.25 - 7.20 (m, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 3.81 - 3.73 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.54 (dd, J = 11.4, 3.5 Hz, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 2.80 - 2.68 (m, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 2H), 2.35 - 2.24 (s, 6H).

Paso B: 2-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol•HOAc. A una autoclave de alta presión de 4 l equipado con agitación mecánica, una sonda de temperatura, un recubrimiento de calefacción, y un ingreso de gas se le agregó un 5% de Pd/C (66.9 g, Johnson Matthey 5R338, 56.8% de H₂O, 3.45 mol%) y una solución de 2-bencil-5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol (160 g, 519 mmol) y ácido acético (30 mL, 519 mmol) en etanol (3.2 L). La mezcla fue agitada a 50 °C bajo 50 psi de H_{2(g)} durante 4 horas. El catalizador fue removido y la solución resultante fue concentrada bajo presión reducida para suministrar al producto deseado en forma de un sólido blanco (144 g, producción cuantitativa) como la sal de HOAc. MS (ESI): masa calculada para C₁₂H₁₈N₄, 218.15; m/z encontrada 219 [M+H]⁺. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 6.30 (s, 1 H), 3.79 - 3.59 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 3.09 - 2.88 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 1.93 (s, 3H).

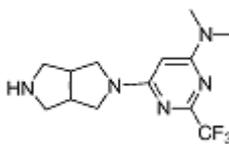
Intermedio 24: [4-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-6-metoxi-pirimidina-2-il]-dimetil-amina.



Paso A: el intermedio 24 fue preparado en una forma análoga al intermedio 23, método A, sustituyendo a la (4-cloro-6-metoxi-pirimidina-2-il)-dimetil-amina por 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina en el paso A para generar al éster de terc-butilo del ácido 5-(2-dimetilamino-6-metoxi-pirimidina-4-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico.

Paso B: [4-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-6-metoxi-pirimidina-2-il]-dimetil-amina. Una mezcla del éster de terc-butilo del ácido dimetilamino-6-metoxi-pirimidina-4-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (700 mg) y TFA (10 ml) fueron agitados en dioxano (30 ml) a la temperatura del cuarto durante 18 horas. Luego el ácido y los solventes o removidos para generar a la sal del ácido acético de trifluoro del compuesto del título (1.3 g). El crudo fue purificado por medio de cromatografía de columna de destellos (FCC - flash column chromatography) utilizando 0-10% de MeOH (2 M de NH₃) y DCM (gradiente) para generar al compuesto del título puro (155 mg, 30.4 por ciento). MS (ESI) masa calculada para C₁₃H₂₁N₅O, 263.34; m/z encontrada 264.1 [M+H]⁺. El intermedio fue utilizado sin más purificaciones.

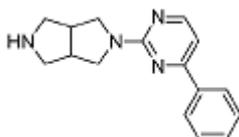
Intermedio 25: [6-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-2-trifluorometil-pirimidina-4-il]-dimetil-amina.



Paso A: El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 23, método A, sustituyendo a la (6-cloro-2-trifluorometil-pirimidina-4-il)-dimetil-amina por 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina en el paso A para generar al éster de terc-butilo del ácido 5-(6-dimetilamino-2-trifluorometil-pirimidina-4-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico.

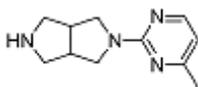
Paso B: [6-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-2-trifluorometil-pirimidina-4-il]-dimetil-amina. Una mezcla del éster de terc-butilo del ácido 5-(6-dimetilamino-2-trifluorometil-pirimidina-4-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (600 mg) y TFA (10.0 mililitro) fue agitada en dioxano (30.0 mililitro) a la temperatura del cuarto durante 18 horas. Entonces el ácido y los solventes fueron removidos para generar a la sal cruda del ácido acético de trifluoro del compuesto del título (800 mg, 165%). El crudo fue purificado por medio de cromatografía de columna de destellos (FCC - flash column chromatography) utilizando un 0-10% de MeOH (2M de NH₃) y DCM (gradiente) para generar al compuesto puro del título (260 mg, 53.5 por ciento). MS (ESI) masa calculada para C₁₃H₁₈ F₃N₅, 301.32; m/z encontrada 302.2 [M+H]⁺. El intermedio fue utilizado en ese estado en las reacciones subsiguientes.

Intermedio 26: 2-(4-fenil-pirimidina-2-il)-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.



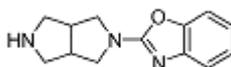
10 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 23, método A, sustituyendo a la 2-cloro-4-fenil-pirimidina por la 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina en el paso A. MS (ESI) masa calculada para $C_{29}H_{26}N_4O$, 266.35; m/z encontrada, 267.2 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 6.78 - 6.70 (m, 1H), 6.55-6.49 (m, 2H), 5.97 - 5.82 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.02 (dd, $J = 11.6, 2.6$ Hz, 2H), 1.58 (br s, 2H), 1.42 (br s, 2H), 1.23 (br s, 2H).

15 Intermedio 27: 2-(4-metil-pirimidina-2-il)-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.



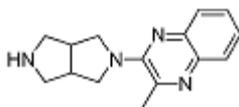
25 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 23, método A, sustituyendo a la 2-cloro-4-metil-pirimidina por 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina en el paso A. MS (ESI) masa calculada para $C_{11}H_{16}N_4$, 204.28; m/z encontrada, 205.2 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.20 - 8.12 (m, 1H), 8.16 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 6.43 - 6.33 (m, 1 H), 6.38(d, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 3.81 - 3.69 (m, 2H), 3.52 (dd, $J = 11.6, 3.2$ Hz, 2H), 3.16 (dd, $J = 11.1, 6.5$ Hz, 2H), 2.97 - 2.77 (m, 5H), 2.33 (s, 3H).

30 Intermedio 28: 2-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-benzooxazol.



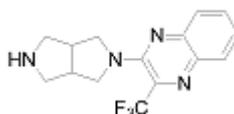
40 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 23, método A, sustituyendo al 2-clorobenzooxazol por 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina en el paso A. MS (ESI) masa calculada para $C_{11}H_{16}N_4$, 229.28; m/z encontrada, 230.15 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.43 - 7.33 (m, 1 H), 7.29 - 7.22 (m, 1 H), 7.120-7.13(m, 1 H), 7.05-6.98 (m, 1 H), 3.89 - 3.77 (m, 2H), 3.55 (dd, $J = 10.9, 3.2$ Hz, 2H), 3.25-3.15(m, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 2H).

45 Intermedio 29: 2-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-3-metil-quinoxalina.



55 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 23 sustituyendo a la 2-cloro-3-metilquinoxalina por 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina en el paso A. MS (ESI) masa calculada para $C_{15}H_{18}N_4$, 254.34; m/z encontrada, 255.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.78 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1 H), 7.73 (dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1 H), 7.59-7.54 (m, 1 H), 7.48-7.43 (m, 1 H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.58 (dd, $J = 11.0, 3.1$ Hz, 2H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.81 (dd, $J = 11.6, 4.0$ Hz, 2H), 2.75 (s, 3H).

60 Intermedio 30: 2-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-3-trifluorometil-quinoxalina.

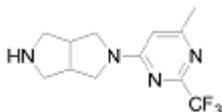


El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 23 sustituyendo a la 2-cloro-3-trifluorometil-quinoxalina por 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina en el paso A. MS (ESI) masa calculada para $C_{15}H_{15}F_3N_4$,

308.31; m/z encontrada, 309.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.00 - 7.89 (m, 1 H), 7.83 - 7.70 (m, 2H), 7.60-7.52(m, 1 H), 3.81-3.73(m, 2H), 3.61 (dd, *J* = 11.3, 3.0 Hz, 2H), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.99 - 2.92 (m, 2H), 2.78 (dd, *J* = 11.6, 4.1 Hz, 2H).

5 Intermedio 31: 2-(6-metil-2-trifluorometil-pirimidina-4-il)-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.

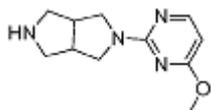
10



15 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 23 sustituyendo a la 4-cloro-6-metil-2-trifluorometil-pirimidina por 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina en el paso A. MS (ESI) masa calculada para C₁₂H₁₅F₃N₄, 272.27; m/z encontrada, 273.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 6.48 (s, 1 H), 3.90-3.24 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.00 (br s, 2H), 2.82-2.75 (m, 2H), 2.39 (s, 3 H).

20 Intermedio 32: 2-(4-metoxi-pirimidina-2-il)-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.

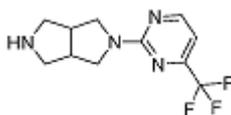
25



30 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 23 sustituyendo a la 2-cloro-4-metoxipirimidina por 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina en el paso A. MS (ESI): masa calculada para C₁₁H₁₆N₄O, 220.27, m/z encontrada 221.2 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.00 (d, *J* = 6.0, 1 H), 6.12 (d, *J* = 6.0, 1 H), 4.23 (s, 1 H), 3.94 (s, 3H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.70 - 3.59 (m, 4H), 3.28 - 3.15 (m,4H).

Intermedio 33: 2-(4-trifluorometil-pirimidina-2-il)-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.

35

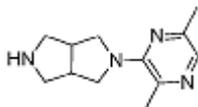


40

45 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 24, sustituyendo a la 2-cloro-4-trifluorometil-pirimidina por 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina en el paso A. MS (ESI): masa calculada para C₁₁H₁₃F₃N₄, 258.25, m/z encontrada 259.1 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.52 (d, *J* = 4.9, 1H), 6.88-6.83 (m, 1 H), 3.94 - 3.54 (m, 6H), 3.29 - 3.11 (m, 4H).

Intermedio 34: 2-(3,6-dimetil-pirazina-2-il)-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.

50

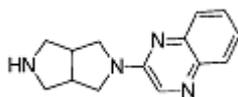


55

60 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 23 sustituyendo a la 3-cloro-2,5-dimetilpirazina por 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina en el paso A. MS (ESI): masa calculada para C₁₂H₁₈N₄, 218.30, m/z encontrada 219.2 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.13 - 9.85 (m, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 3.71-3.40 (m, 6H), 3.17 (s, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

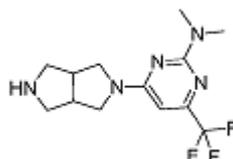
Intermedio 35: 2-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-quinoxalina

65



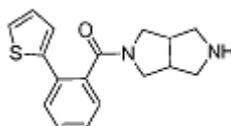
5 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 23 sustituyendo a la 2-cloro-quinoxalina por 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina en el paso A. MS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{16}N_4$, 240.31, m/z encontrada 241.2 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.39 - 8.34 (m, 1 H), 7.91 - 7.84 (m, 1 H), 7.72 - 7.66 (m, 1 H), 7.60 - 7.53 (m, 1 H), 7.40 - 7.32 (m, 1 H), 3.95 - 3.80 (m, 2H), 3.65-3.52 (m, 2H), 3.27 - 3.11 (m, 2H), 3.08 - 2.94 (m, 2H), 2.92 - 2.82 (m, 2H).

Intermedio 36: [4-(hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-6-trifluorometil-pirimidina-2-il]-dimetil-amina.



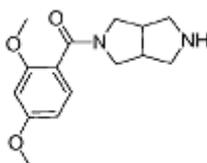
15 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 23 sustituyendo a la (4-cloro-6-trifluorometil-pirimidina-2-il)-dimetil-amina por 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina en el paso A. MS (ESI): masa calculada para $C_{34}H_{18}F_3N_5$, 301.32, m/z encontrada 302.1 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 5.92 (s, 1 H), 3.91 - 3.54 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.21 - 3.05 (m, 9H), 2.99-2.75 (m, 4H).

Intermedio 37: (Hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-(2-tiofen-2-il-fenil)-metanona.



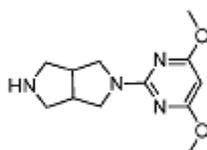
30 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 16, método B, sustituyendo al ácido 2-tiofen-2-il-benzoico por el ácido 2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico en el paso A. MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{18}N_2OS$, 298.41, m/z encontrada 299.1 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 4H), 7.22 - 7.11 (m, 1 H), 7.08 - 7.03 (m, 1 H), 4.06 - 1.63 (m, 10H).

Intermedio 38: (2,4-dimetoxi-fenil)-(hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-metanona.



45 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 16, método B, sustituyendo al ácido 2,4-dimetoxibenzoico por el ácido 2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico y sustituyendo a EDCI por HATU en el paso A.

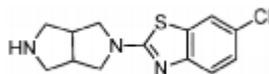
Intermedio 39: 2-(4,6-dimetoxi-pirimidina-2-il)-octahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol.



50 **[0225]** El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 23 utilizando a la 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina y al éster de terc-butilo del ácido hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico como materiales de inicio.

Intermedio 40: 6-cloro-2-(hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-benzotiazol.

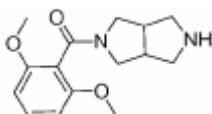
5



10 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 23 utilizando a 2,6-dicloro-benzotiazol y a éster de terc-butilo del ácido hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico como materiales iniciales.

Intermedio 41: (2,6-dimetoxi-fenil)-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-metanona.

15

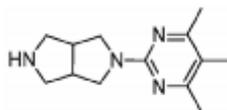


20

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 16, método B, sustituyendo al ácido 2,6-dimetoxibenzoico por el ácido 2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico en el paso A.

Intermedio 42: 2-(4,5,6-trimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

25



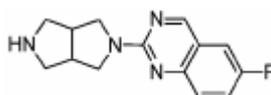
30

El compuesto de título fue preparado en una forma análoga al intermedio 23 sustituyendo a la 2-cloro-4,5,6-trimetilpirimidina (intermedio 56) por 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina en el paso A. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{25}FN_6O$, 232.17; m/z encontrada 233.1 $[M+H]^+$.

35

Intermedio 43: 6-fluoro-2-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1 H)-il)quinazolina.

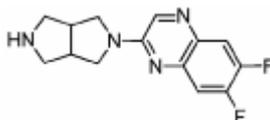
40



45 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 23 sustituyendo a la 2-cloro-6-fluoroquinazolina por 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina en el paso A. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{25}FN_6O$, 258.13; m/z encontrado 259.1 $[M+H]^+$.

Intermedio 44: 6,7-difluoro-2-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-yl)quinoxalina.

50

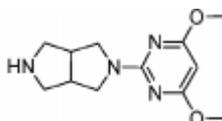


55

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 23 sustituyendo a la 2-cloro-6,7-difluoroquinoxalina por 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina en el paso A. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{25}FN_6O$, 276.12; m/z encontrada 277.1 $[M+H]^+$.

60 Intermedio 45: 2-(4,6-dimetoxipirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

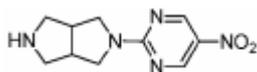
65



ES 2 735 411 T3

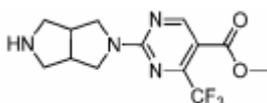
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 23 sustituyendo a la 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina por 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina en el paso A. MS (ESI): masa calculada para C₁₂H₁₈N₄O₂, 250.14; m/z encontrada 251.2 [M+H]⁺.

5 Intermedio 46: 2-(5-nitropirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



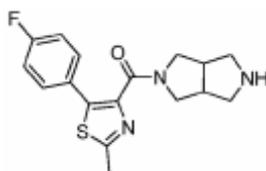
10 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 23 sustituyendo a la 2-cloro-5-nitropirimidina por 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina en el paso A. MS (ESI): masa calculada para C₁₀H₁₃N₅O₂, 235.11; m/z encontrada 236.2 [M+H]⁺.

15 Intermedio 47: Metil 2-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato.



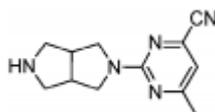
20 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 23 sustituyendo al 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de metilo por 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina en el paso A. MS (ESI): masa calculada para C₁₃H₁₅F₃N₄O₂, 316.11; m/z encontrada 317.2 [M+H]⁺.

Intermedio 48: (5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.



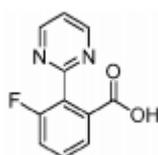
30 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 16, método B, sustituyendo al ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico por el ácido 3-fluoro-2-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico en el último paso. MS (ESI): masa calculada para C₁₂H₁₈N₄, 218.30, m/z encontrada 219.2 [M+H]⁺.

Intermedio 49: 2-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-yl)-6-metilpirimidina-4-carbonitrilo.



50 El título del compuesto fue preparado en una forma análoga al intermedio 23 sustituyendo al 2-cloro-6-metilpirimidina-4-carbonitrilo de metilo por 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina en el paso A. MS (ESI): masa calculada para C₁₂H₁₅N₅, 229.3; m/z encontrada 230.2 [M+H]⁺.

Intermedio 50: Ácido 3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)benzoico.

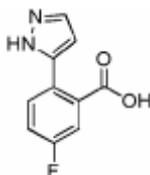


65 Paso A: 3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)benzonitrilo. 2-yodo-3-fluorobenzonitrilo (2.5 g, 10.3 mmol) y pirimidina de

2-tributilestanano (3.7g, 10.0 mmol) fueron combinados y disueltos en DME desgasificado (18 ml) luego purgadas con N₂ burbujeante durante 5 minutos. La reacción fue tratada con Pd(PPh₃)₄ (577 mg, 0.5 mmol) y luego purgada con burbujeo durante 5 minutos en un matraz sellado y luego calentada mediante microondas a 160 °C durante 90 minutos. La reacción fue enfriada y filtrada por medio de Celite y concentrada a un volumen mínimo y el ppt formado fue diluido con hexanos (40 ml) y enfriada a 0 °C y luego filtrada. El sólido se purificó (FCC) (20-100% de EA / hex) para generar a 3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)benzonitrilo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.93 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.14 (dd, *J* = 9.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.86 (dd, *J* = 8.6, 5.3 Hz, 1 H), 7.36 (t, *J* = 4.9 Hz, 1 H), 7.32 - 7.24 (m, 1 H).

Paso B: Ácido 3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)benzoico. Se disolvió 3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)benzonitrilo (98 mg, 0.5 mmol) en MeOH (3 mL) y 2M de NaOH (aq, 1 mL). La reacción fue calentada hasta el reflujo durante 15 horas, luego se enfrió a 23 °C, se acidificó con 1 N de HCl aq. A un pH = 1 y se extrajo con EtOAc (2 X). Los elementos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera y secado sobre sulfato de sodio para generar al compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8.89 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H), 7.74 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.63 (td, *J* = 8.0, 5.5 Hz, 1 H), 7.60 - 7.53 (m, 1 H), 7.52 (t, *J* = 4.9 Hz, 1 H).

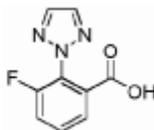
Intermedio 51: Ácido 5-fluoro-2-(1H-pirazol-5-il)benzoico



Paso A: 2-bromo-5-fluorobenzoato de metilo (1.0 g, 4.2 mmol) y ácido (1 H-pirazol-5-il)borónico (485 mg, 4.6 mmol) fueron combinados y disueltos en DME desgasificado (15 ml) y tratadas entonces con NaHCO₃ (706 mg, 8.4 mmol) en agua y la reacción fue purgada con N₂ burbujeante durante 5 minutos. La reacción fue tratada con Pd(PPh₃)₄ (243 mg (0.2 mmol) y luego purgada con burbujeo durante 5 minutos en un contenedor sellado y luego se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de la reacción fue enfriada a 23 °C, filtrada y los sólidos fueron enjuagados con EtOAc. Las capas orgánicas fueron separadas, secadas y concentradas. Se realizó una purificación mediante FCC (acetato etílico/hexanos, 0-30%) generó al 5-fluoro-2-(1H-pirazol-5-il)benzoato de metilo (415 mg, 44%).

Paso B: Una solución de 5-fluoro-2-(1H-pirazol-5-il)benzoato de metilo (415 mg, 1.9 milimoles) en EtOH (10 ml) fue tratada con 4.0 eq de LiOH y agitada y monitoreada durante 2 horas hasta que la reacción estuvo completa. La mezcla de la reacción fue ajustada a un pH = 5, y entonces la solución fue concentrada bajo presión reducida, tiempo durante el cual un ppt se formó. La solución fue concentrada a un volumen mínimo y se enfrió en hielo, se filtró y se lavó con agua helada para generar al ácido 5-fluoro-2-(1H-pirazol-5-il)benzoico (172 mg, 44 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13.03 (s, 1 H), 7.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J* = 8.3, 5.6 Hz, 1 H), 7.37 (td, *J* = 8.6, 2.9 Hz, 2H), 6.44 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H).

Intermedio 52: Ácido 3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico

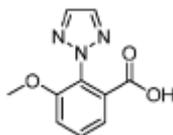


Paso A: 3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo y 3-fluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo. Una mezcla de 2,3-difluorobenzonitrilo (4.0 g, 28.8 mmol), 2H-1,2,3-triazol (1.9 g, 28.8 mmol) en DMF (85.0 mL) y K₂CO₃ (7.9 g, 57.5 mmol) fue calentada a 125 °C durante 1.5 horas. Después de enfriarse a la temperatura del cuarto, se agregó agua y la mezcla fue extraída con EtOAc (2 X). Los elementos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera y secados (Na₂SO₄). Una purificación por medio de FCC (10-100% de EtOAc en hexanos) generó a los productos. 3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo (1.6 g, 29%), ¹H NMR (CDCl₃): 7.99 (s, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.67 - 7.63 (m, 1 H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.26 (s, 6 H) y a 3-fluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo (2.0 g, 38%) ¹H NMR (CDCl₃): 7.97 (dd, *J* = 4.4, 2.8 Hz, 1 H), 7.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 7.70 (tt, *J* = 5.7, 2.8 Hz, 1 H), 7.65 (td, *J* = 8.1, 4.9 Hz, 1 H), 7.62 - 7.57 (m, 1 H).

Paso B: ácido 3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico. A 3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo (1.5 g, 8.0 mmol) en MeOH (30 mL) se agregó 2M de NaOH acuoso (10 ml). La reacción fue calentada hasta hacer reflujo durante 15 horas, luego se enfrió a la temperatura del cuarto, se acidificó con 1 N de HCl acuoso a un pH = 1 y se

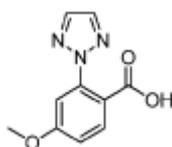
extrajo con DCM (2X). Los elementos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera y secados (Na_2SO_4). Una purificación por medio de Agilent (HPLC en fase reversa, condiciones básicas) generó al compuesto del título (290 mg, 18%). ^1H NMR (CDCl_3): 7.90 (s, 2H), 7.89 - 7.85 (m, 1 H), 7.63 - 7.56 (m, 1 H), 7.50 - 7.44 (m, 1 H) y ácido 3-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (intermedio 53, 140 mg, 8%).

Intermedio 53: ácido 3-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico



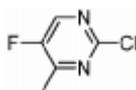
El compuesto del título fue obtenido durante la síntesis del intermedio 52, paso B. ^1H NMR (CDCl_3): 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.66 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1 H), 7.61-7.54 (m, 1 H), 7.27 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1 H), 3.82 (s, 3H).

Intermedio 54: Ácido 4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico



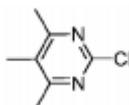
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 12, sustituyendo al ácido 2-bromo-4-metoxi-benzoico por el ácido 5-fluoro-2-yodo-benzoico en el paso A. Después de la purificación, 2 fracciones fueron obtenidas, una que contenía al ácido 4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico puro (^1H NMR (CDCl_3): 7.99 - 7.90 (m, 1 H), 7.83 (s, 2H), 7.20 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.03 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1 H), 3.89 (s, $J = 17.6$ Hz, 3H), y la otra que contenía a una mezcla del ácido 4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico y al ácido 4-metoxi-2-(1H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico.

Intermedio 55: 2-cloro-5-fluoro-4-metilpirimidina



A una solución de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (1.02 g, 6.08 mmol) en THF/NMP (38 mL/3 mL) se agregó $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (215 mg, 0.61 mmol) y la mezcla fue enfriada a 0°C . 3.0 M de bromuro de metilmagnesio en Et_2O (3.04 mL, 9.12 mmol) fueron agregados en forma de gotas. Después de 30 minutos a 0°C , la reacción estuvo completa y fue desactivada con una solución acuosa saturada de NH_4Cl . Se agregó Et_2O y las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída aún más con algunas porciones de Et_2O . Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 , filtrados y concentrados al vacío. Una cromatografía (hexanos al 10% de EtOAc /hexanos) generaron al producto deseado en forma de un sólido blanco ceroso (430 mg, 48%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.35 (s, 1 H), 2.55 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H).

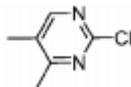
Intermedio 56: 2-cloro-4,5,6-trimetilpirimidina.



A 4,5,6-trimetilpirimidina-2-ol (3.69 g, 26.7 mmol) se agregó POCl_3 (21.7 mL, 26.7 mmol) seguido por Et_2NPh (2.17 mL, 13.6 mmol) en forma de gotas. La mezcla fue calentada hasta hacer reflujo durante 48 horas y luego se agregó a hielo en forma de gotas. La capa acuosa fue extraída con EtOAc (2x). La extracción fue difícil debido a un monto grande de precipitación. El pH de la capa acuosa fue ajustado a pH 4-5 con un 28% de NH_4OH y se filtró a través de Celite®. La capa acuosa fue extraída entonces con DCM y los extractos orgánicos combinados fueron

secados sobre Na_2SO_4 , filtrados y concentrados al vacío para generar un sólido amarillo. La cromatografía (FCC) (0 a 30% de EtOAc/Hex) generó a la 2-cloro-4,5,6-trimetilpirimidina (4.26 g, 100%).

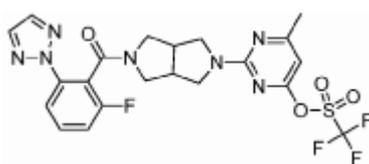
Intermedio 57: 2-cloro-4,5-dimetilpirimidina.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 55, sustituyendo a la 2,4-dicloro-5-metilpirimidina por 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_6\text{H}_7\text{ClN}_2$, 142.03, m/z encontrada 143.1

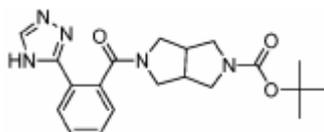
$[\text{M}+1]^+$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 8.32 - 8.25 (m, 1 H), 2.52 - 2.46 (m, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 3H).

Intermedio 58: 2-(5-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoi)hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-6-metilpirimidina-4-il trifluorometanosulfonato.



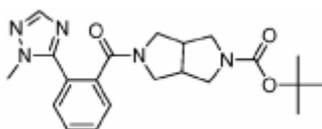
A una solución de 2-[hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo de 5-[[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-6-metilpirimidina-4-ol (1.02 gramos, 2.5 mmol) en THF (12 mL) se le agregó 1.0 M de KOtBu en THF (5 mL, 5 mmol) seguido por N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0.893 g, 2.5 mmol). La mezcla fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche y entonces diluida con 2 M de una solución acuosa de K_2CO_3 y las capas fueron separadas. La capa acuosa fue extraída con DCM y las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y concentradas bajo presión reducida. Una cromatografía (FCC, hexanos al 100% EtOAc) generó el producto deseado (1.07 gramos, 79%) con un monto pequeño de 2-[[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-5-(4-metoxi-6-metilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol (55 mg, 5%) debido al MeOH residual en el material inicial de pirimidina. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$, 541.12, m/z encontrada 542.1 $[\text{M}+1]^+$.

Intermedio 59: 5-[[2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo.



A una solución del intermedio 15 (1.0 gramos, 4.73 milimoles) en DCM (24 mL) se agregó ácido 2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-benzoico (895 mg, 4.73 milimoles) seguido por EDCI (1.36 g, 7.09 mmol), HOBT (959 mg, 7.09 mmol) y TEA (1.97 mL, 14.19 mmol). La mezcla fue agitada durante 14 horas a la temperatura del cuarto y luego fue lavada 2x con una solución saturada acuosa de NH_4Cl . La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada al vacío. Una cromatografía (DCM a un 8% de NH_3 en MeOH/DCM) generó al producto deseado en forma de una espuma amarilla clara (1.36 gramos, 75%). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$, 383.45, m/z encontrada 384.1 $[\text{M}+1]^+$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 12.62 (s, 1 H), 8.19 - 8.03 (m, 2H), 7.56-7.44 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 1 H), 3.96 - 2.72 (m, 10H), 1.53 - 1.35 (m, 9H).

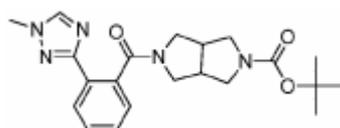
Intermedio 60: 5-[[2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil]carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla heterogénea de NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 80 mg, 2 mmol) en DMF (4 mL) se le agregó el intermedio 59 (641 mg, 1.67 milimoles) en DMF (4 mL). 30 minutos después de haber cesado la

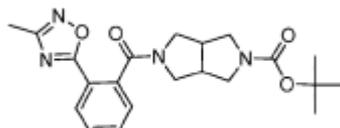
evolución del gas se agregó metilioduro (0.115 mililitros, 1.84 mmol) en forma de gotas. La mezcla fue diluida con H₂O y extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄, filtrados y concentrados al vacío. Una cromatografía (DCM al 8% de 2M de NH₃ en MeOH/DCM) generó a los 2 productos, el 5-[[2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil]carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 18%) y 5-[[2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (454 mg, 68%) debido a la naturaleza tautomérica de la partícula de 1,2,4-triazol. MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₇N₅O₃, 397.21, m/z encontrada 398.2 [M+1]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.90 (s, 1 H), 7.61 - 7.41 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.74 - 3.36 (m, 5H), 3.29 - 3.12 (m, 3H), 2.88 - 2.75 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

Intermedio 61: 5-[[2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo.



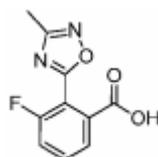
El compuesto del título fue aislado a partir de la síntesis del intermedio 60. MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₇N₅O₃, 397.21, m/z encontrada 398.2 [M+1]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.15 - 8.07 (m, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 1 H), 3.97 - 3.86 (m, 3H), 3.86 - 3.27 (m, 6H), 3.18 - 2.73 (m, 4H), 1.54 - 1.36 (m, 9H).

Intermedio 62: 5-[[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 59 sustituyendo al ácido 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico por el ácido 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoico. MS (ESI) masa calculada para C₂₁H₂₆N₄O₄, 398.20; m/z encontrada, 399.2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.63 (td, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.55 (td, J = 7.7 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 3.97 - 3.86 (m, 1 H), 3.76 - 3.61 (m, 2H), 3.56 - 3.33 (m, 3H), 3.29 - 3.15 (m, 1 H), 3.08 - 2.93 (m, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 1 H), 2.45 (s, 3H), 1.51 - 1.41 (m, 9H).

Intermedio 63: ácido 3-fluoro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico



Método A:

Paso A: Ácido 2-fluoro-6-(metoxycarbonil)benzoico. Anhídrido 3- fluoroftálico (377 mg, 2.27 milimoles) fue disuelto en MeOH (6 mL) y calentado hasta hacer reflujo durante 15 horas. La muestra fue concentrada al vacío y los 2 productos (400 mg, 89%), el ácido 2-fluoro-6-(metoxycarbonil)benzoico y el ácido 3-fluoro-2-(metoxycarbonil)benzoico, fueron absorbidos en el siguiente paso sin purificaciones.

Paso B: 2-(((1-aminoetilideno)amino)oxi)carbonil)-3-fluorobenzoato de (Z)-metilo. A una mezcla heterogénea de los 2 ácidos del paso A (400 mg, 2 mmol) a 0 °C en DCM (5 ml) se agregó cloruro de oxalilo (0.2 hitos 4 ml, 2.32 milimoles) seguido por DMF (0.05 mililitros). La evolución del gas comenzó inmediatamente y después de 5 minutos el baño de hielo fue removido. Cuando la evolución del gas cesó y la mezcla fue homogénea, una porción fue removida y desactivada con MeOH. La formación del éster de metilo fue confirmada mediante HPLC

y la mezcla fue concentrada al vacío. El líquido viscoso fue disuelto en DCM fresco (5 ml) y tratado con N-hidroxiacetamidina sólida (165 mg, 2.22 milimoles) en varias porciones seguido por TEA (0.351 mL, 2.52 mmol). Después de agitarse durante 14 horas a la temperatura ambiente la mezcla fue concentrada al vacío. Una cromatografía (Hex al 100% de EtOAc/Hex) generó a los productos (477 mg, 94%), de 2-(((1-aminoetilideno)amino)oxi)carbonil)-3-fluorobenzoato de (Z)-metilo y 2-(((1-aminoetilideno)amino)oxi)carbonil)-6-fluorobenzoato de (Z)-metilo, que fueron absorbidos en el siguiente paso con una mezcla. MS (ESI) masa calculada para $C_{11}H_{11}FN_2O_4$, 254.07; m/z encontrada, 255.0.

Paso C: Ácido 3-fluoro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico. A la mezcla de los productos del paso B (477 mg, 1.88 milimoles) en t-BuOH (9 mL) se agregó NaOAc (156 mg, 1.88 mmol). La muestra fue calentada a 90 °C durante 50 horas y luego concentrada al vacío. Esto resultó en 4 productos. El residuo fue disuelto en 1 M de K_2CO_3 acuoso y fue extraído con DCM para aislar al 2-fluoro-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoato de metilo y al 3-fluoro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoato de metilo junto con el 2-(((1-aminoetilideno)amino)oxi)carbonil)-3-fluorobenzoato de (Z)-metilo. La capa acuosa fue acidificada con HCl concentrado y extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas de esta extracción fueron secadas sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentradas al vacío. Los isómeros ácidos fueron purificados en un sistema Prep Agilent, una columna XBridge C_{18} OBD de 50x 100 mm eluyéndose con 5 a 99% de un 0.05 por ciento de NH_4OH en H_2O/ACN durante 17 minutos para generar al producto deseado (63 mg, 15%) en forma de un sólido blanco después de la acidificación con 1 M de HCl acuoso en Et_2O . MS (ESI) masa calculada para $C_{10}H_7FN_2O_3$, 222.04; m/z encontrada, 223.0.

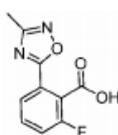
Método B:

Paso A: (Z)-N'-((2-fluoro-6-yodobenzoil)oxi)acetimidamida. A una mezcla heterogénea del ácido 2-fluoro-6-yodobenzoico (1.51 g, 5.66 milimoles) a 0 °C en DCM (28 ml) se agregó cloruro de oxalilo (0.635 mililitros, 7.36 milimoles) seguido por DMF (0.15 mililitros). La evolución del gas comenzó inmediatamente y después de 5 minutos el baño de hielo fue removido. Cuando la evolución del gas cesó y la mezcla fue homogénea, una porción fue removida y desactivada con MeOH. La formación del éster de metilo fue confirmada mediante HPLC y la mezcla fue concentrada al vacío. El líquido viscoso fue disuelto en DCM fresco (28 ml) y tratado con N-hidroxiacetamidina sólida (503 mg, 6.79 milimoles) en algunas porciones seguido por TEA (1.2 ml, 8.49 milimoles) a 0 °C. Después de agitarse durante 14 horas a la temperatura ambiente, la mezcla fue lavada con una solución acuosa de $NaHCO_3$. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 , filtrados y concentrados al vacío. La cromatografía (Hex al 100% de EtOAc/Hex) generó al producto deseado en forma de un aceite incoloro (1.57 gramos, 86%). MS (ESI) masa calculada para $C_9H_8FIN_2O_2$, 321.96; m/z encontrada, 323.0. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.70-7.65 (m, 1 H), 7.15 (m), 7.11 (m), 4.87 (br s, 2H), 2.06 (s, 3H).

Paso B: 5-(2-fluoro-6-yodofenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol. A una mezcla heterogénea del producto del paso A en t-BuOH (24 mL) se agregó NaOAc (603 mg, 7.27 mmol) en H_2O (0.9 mL). La mezcla fue calentada entonces a 110 °C durante 12 días. La reacción fue concentrada al vacío y luego disuelta en tolueno. El tolueno fue filtrado entonces para remover al NaOAc y luego concentrado al vacío. La cromatografía (Hex al 40% de EtOAc/Hex) generó al producto deseado en forma de un aceite incoloro (1.21 g, 82%). MS (ESI) masa calculada para $C_9H_8FIN_2O$, 303.95; m/z encontrada, 304.9. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.82-7.77 (m, 1 H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 2.55 (s, 3H).

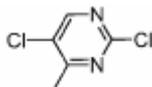
Paso C: Ácido 3-fluoro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico. A THF (15 mL) se agregó 2 M de i-PrMgCl en THF (2.2 mL, 4.47 mmol). La mezcla fue enfriada a -78 °C y el producto del paso B (1.09 gramos, 3.58 milimoles) fue agregado en forma de gotas en THF (20 mL). La mezcla fue agitada durante 30 minutos a -78 °C y luego CO_2 de una botella de lectura fue burbujead a la solución durante 3 horas mientras se le permitía a la temperatura elevarse lentamente. Cuando la temperatura alcanzó los -20 °C, el baño de hielo seco fue reemplazado con un baño de hielo, el burbujeo del CO_2 cesó y a la mezcla se le permitió aclimatarse a la temperatura del cuarto durante la noche. La mezcla fue desactivada mediante la adición de H_2O y un monto pequeño de Et_2O . La capa orgánica fue lavada 2x con 2N de NaOH acuoso y las capas acuosas combinadas fueron lavadas 3x con Et_2O . La capa acuosa fue acidificada entonces con HCl concentrado y extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y concentradas al vacío para generar al producto deseado en forma de un sólido blanco (661 mg, 83%). MS (ESI) masa calculada para $C_{10}H_7FN_2O_3$, 222.04; m/z encontrada, 223.0. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.96 (d, $J = 7.8$, 1 H), 7.72 - 7.64 (m, 1 H), 7.50 - 7.44 (m, 1 H), 2.56 - 2.48 (m, 3H).

Intermedio 64: ácido 2-fluoro-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico



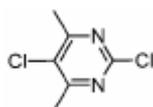
El compuesto del título fue aislado a partir de la síntesis del intermedio 63, método A. MS (ESI) masa calculada para $C_{10}H_7FN_2O_3$, 222.04; m/z encontrada, 223.0. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.89 (d, $J = 7.7$, 1 H), 7.65 - 7.59 (m, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 2.50 (s, 3H).

Intermedio 65: 2,5-dicloro-4-metilpirimidina.



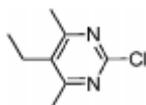
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 55, sustituyendo a la 2,4,5-tricloropirimidina por 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.47 (s, 1 H), 2.61 (s, 3H).

Intermedio 66: 2,5-dicloro-4,6-dimetilpirimidina.



A 5-cloro-4,6-dimetilpirimidina-2-ol (992 mg, 6.26 mmol) se agregó $POCl_3$ (2.22 mL, 23.77 mmol) seguido por Et_2NPh (0.75 mL, 4.69 mmol) en forma de gotas. La mezcla fue calentada a $125\text{ }^\circ C$ durante 2 horas. A aproximadamente 2 horas, la reacción se volvió homogénea y fue revisada mediante HPLC y se demostró que todo el material había sido consumido. A la mezcla se le permitió enfriarse a la temperatura del cuarto y fue agregado entonces en forma de gotas a hielo. Después de que el hielo se derritió, apareció un sólido blanco en un líquido rosado. La capa acuosa fue extraída con DCM y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y concentradas al vacío. Una cromatografía (Hex al 10% de EtOAc/Hex) generó al producto deseado en forma de un sólido blanco (915 mg, 83%). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 2.57 (s, 6H).

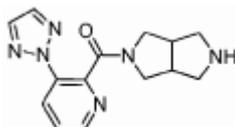
Intermedio 67: 2-cloro-5-etil-4,6-dimetilpirimidina.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 56, sustituyendo al 5-etil-4,6-dimetilpirimidina-2-ol por 4,5,6-trimetilpirimidina-2-ol. MS (ESI): masa calculada para $C_8H_{11}ClN_2$, 170.06, m/z encontrada

171.1 $[M+1]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 2.65 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.50 (s, 6H), 1.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

Intermedio 68: (3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-il)(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.

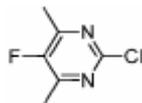


Paso A: 5-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)picolinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo. El 5-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)picolinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo fue preparado en una forma análoga al intermedio 59 sustituyendo al ácido 3-[1,2,3]triazol-2-il-piridina-2-carboxílico (intermedio 72) por el ácido 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{19}H_{24}N_6O_3$, 384.19; m/z encontrada, 385.1.

Paso B: (3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-il)(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1 H)-il)metanona. A 5-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)picolinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (491 mg, 1.28 mmol) en DCM

(6 mL) se le agregó TFA (3 ml). Después de agitarse durante 2 horas a la temperatura del cuarto, la reacción fue completada y concentrada al vacío. La sal de TFA fue purificada en un sistema Prep Agilent con una columna de 50X100 mm XBridge C₁₈ OBD eluyéndose con un 5 a 99% de 0.05 por ciento de NH₄OH en H₂O/ACN durante 17 minutos para generar a (3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-il)(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona en forma de un sólido blanco (306 mg, 84%). MS (ESI) masa calculada para C₁₄H₁₆N₆O, 284.14; m/z encontrada, 285.0.

Intermedio 69:2-cloro-5-fluoro-4,6-dimetilpiridina.

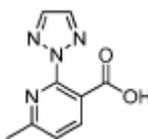


Paso A: 5-fluoropirimidina-2,4,6-triol. A una mezcla heterogénea de urea (641 mg, 10.77 milimoles) y dietilfluoromalonato (1.96 gramos, 10.67 milimoles) en EtOH (11 mL) se agregaron: 68 M de NaOEt en EtOH (7.96 mL, 21.34 mmol). La mezcla fue calentada hasta alcanzar el reflujo durante 60 horas y luego se le permitió enfriarse a la temperatura del cuarto. La mezcla fue filtrada y la torta fue disuelta entonces en agua caliente y la solución resultante fue acidificada con HCl concentrado a un pH 2. A la mezcla se le permitió enfriarse a la temperatura del cuarto y luego se enfrió en un baño de hielo antes de filtrarse. La torta fue lavada con agua y secada para generar al 5-fluoropirimidina-2,4,6-triol en forma de un sólido blanquecino (1.45 gramos, 93%).

Paso B: 2,4,6-tricloro-5-fluoropirimidina. A POCl₃ (4.49 mL, 48.15 mmol) se agregó 5-fluoropirimidina-2,4,6-triol (1.41 g, 9.63 mmol) en algunas porciones. Existió un incremento de 2 °C en la temperatura. Se agregó entonces en forma de gotas a N,N-dimetilanilina (1.23 mL, 9.73 mmol) y la mezcla fue calentada a 110 °C durante 24 horas. A la mezcla de la reacción se le permitió enfriarse únicamente brevemente y entonces se desactivó mediante su adición en forma de gotas a hielo. Cuando el hielo se derritió, la capa acuosa fue extraída varias veces con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄, filtrados y concentrados al vacío a un sólido amarillo después de almacenarse en el refrigerador durante la noche. Este material fue purificado más, pero se lo tomó en el siguiente paso sin más purificaciones.

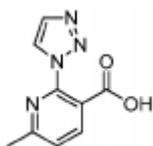
Paso C: La 2-cloro-5-fluoro-4,6-dimetilpirimidina fue preparada en una forma análoga al intermedio 55, sustituyendo a la 2,4,6-tricloro-5-fluoropirimidina por 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.50 (d, J = 2.7 Hz, 6H).

Intermedio 70: Ácido 6-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-nicotínico.



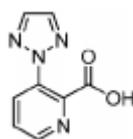
Ácido 6-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-nicotínico. A un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía ácido 2-cloro-6-metilnicotínico (3 g, 17.4 milimoles), yoduro de cobre (0.16 gramos, 0.5 mol%), y carbonato de cesio (11.4 gramos, 35 mmol) se le agregó una mezcla de dioxano (20 ml) y H₂O (0.1 ml, 5.25 milimoles). Luego se agregó triazol (2.03 ml, 35 mmol) y finalmente ligándose de (R,R)-(-)-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (0.56 mililitros, 3.5 milimoles). El líquido espeso amarillo grumoso resultante fue agitado hasta que se dispersó uniformemente. Cuando se calentó a 100 °C la mezcla de la reacción cambió de un espeso amarillo a un verde claro. Mientras progresó el calentamiento, el líquido espeso se volvió menos grueso y fue agitado más fácilmente. El líquido espeso verde claro fue agitado durante 4 horas a 100 grados centígrados y se dejó para agitarse a la temperatura del cuarto durante la noche. En este punto, la mezcla de la reacción parecía de un líquido espeso azul cobalto que fue diluido entonces con 20 ml de éter y 20 ml de H₂O. La solución resultante fue agitada completamente y transferida a un embudo separador, y entonces el RBF fue enjuagado subsiguientemente con 20 ml de éter y H₂O cada uno. La capa acuosa fue separada de la capa orgánica y acidificada a un pH 1 con 6 ml de HCl conc. La capa que ahora era acuosa de un color café/verde lima fue extraída 2 veces con EtOAc. Las capas orgánicas de color amarillo brillante fueron combinadas y secadas con Na₂SO₄ y entonces conc. en un polvo amarillo bajo presión reducida. Al polvo amarillo se le agregó EtOAc para formar un líquido espeso amarillo. Los sólidos fueron filtrados, sacados y lavados con EtOAc para generar a un polvo amarillo muy claro, que después de efectuarse un ¹H NMR se detectó que era el intermedio 71 (25% de producción). El filtrado fue conc. a un sólido amarillo y purificado (FCC, 0-5% de MeOH en DCM con un 0.5% de AcOH) para generar al producto del título con un 20% de producción. MS (ESI): masa calculada para C₉H₈N₄O₂, 204.18; m/z encontrada 205.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.21 - 8.18 (m, 1 H), 7.98 (s, 2H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 2.64 (s, 3H).

Intermedio 71: Ácido 6-metil-2-[1,2,3]triazol-1-il-nicotínico.



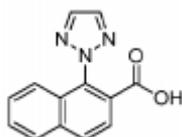
El compuesto del título fue aislado en forma de un subproducto a partir del procedimiento utilizado para preparar al intermedio 70 con un 25% de producción. MS (ESI): masa calculada para $C_9H_8N_4O_2$, 204.18; m/z encontrada 205.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.48 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 8.25 (dd, $J = 7.9, 3.8$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 2.64 (s, 3H).

Intermedio 72: Ácido 3-[1,2,3]triazol-2-il-piridina-2-carboxílico.



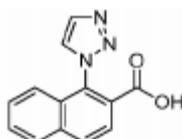
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 70 sustituyendo al ácido 3-bromo-2-piridina-carboxílico por el ácido 2-cloro-6-metilnicotínico. MS (ESI): masa calculada para $C_8H_6N_4O_2$, 190.10; m/z encontrada 191.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.77 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H), 8.26 (dt, $J = 6.5, 3.3$ Hz, 1 H), 7.88 (s, 2H), 7.65 (dd, $J = 8.2, 4.7$ Hz, 1 H).

Intermedio 73: Ácido 1-[1,2,3]triazol-2-il-naftaleno-2-carboxílico.



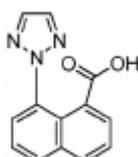
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 70 sustituyendo al ácido 1-bromo-2-naftóico por el ácido 2-cloro-6-metilnicotínico. El compuesto del título fue obtenido (484 mg, 50%). MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_9N_3O_2$, 239.23; m/z encontrada 240.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 8.09 - 8.03 (m, 4H), 7.70 - 7.66 (m, 1 H), 7.58 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.2$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H).

Intermedios 74: Ácido 1-[1,2,3]triazol-1-il-naftaleno-2-carboxílico.



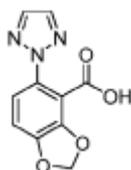
El compuesto del título fue aislado como un subproducto a partir de la preparación del intermedio 73 (25% de producción). MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_9N_3O_2$, 239.23; m/z encontrada 240.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.33 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H), 8.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 8.14 - 8.07 (m, 2H), 8.01 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H), 7.71 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.60 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H).

Intermedio 75: ácido 8-[1,2,3]triazol-2-il-naftaleno-1-carboxílico.



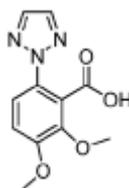
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 70 sustituyendo al ácido 8-bromo-2-naftóico por el ácido 2-cloro-6-metilnicotínico. El ácido 8-[1,2,3]triazol-2-il-naftaleno-1-carboxílico deseado fue obtenido (474 mg, 16%). MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_9N_3O_2$, 239.20; m/z encontrada 240.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.13 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.95 - 7.91 (m, 3H), 7.82 (dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1 H), 7.70 (dd, $J = 9.8, 5.8$ Hz, 1 H), 7.64-7.59 (m, 1 H).

Intermedio 76: Ácido 5-[1,2,3]triazol-2-il-benzo[1,3]dioxol-4-carboxílico.



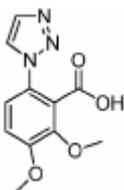
El compuesto de título fue preparado en una forma análoga al intermedio 70 sustituyendo al ácido 5-bromobenzo[1,3]dioxol-4-carboxílico por el ácido 2-cloro-6-metil nicotínico. MS (ESI): masa calculada para $C_{10}H_7N_3O_4$, 233.18; m/z encontrada 234.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.85 (s, 2H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.16 (s, 2H).

Intermedio 77: ácido 2,3-dimetoxi-6-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico.



A un matraz de microondas de 20 ml que contenía ácido 2-bromo-4,5-dimetoxibenzoico (3 g, 11.5 milimoles), yoduro de cobre (0.04 gramos, 0.5 mol%), carbonato de cesio (7.5 gramos, 23 mmol), triazol (1.33 mililitros, 23 mmol) y finalmente ligándos de (R,R)-(-)-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (0.36 mililitros, 2.3 milimoles) se agregó DMF (12 ml). El líquido espeso amarillo grumoso resultante fue agitado hasta que se dispersó uniformemente y luego se calentó a 120 °C durante 10-20 minutos utilizando un microondas. En este punto la mezcla de la reacción parecía un líquido espeso azul que fue diluido entonces con 20 ml de éter y 20 ml de H_2O . La solución resultante fue agitada completamente y transferida a un embudo de separación y luego el RBF fue enjuagado subsiguientemente con 20 ml de éter y de H_2O cada uno. La capa acuosa fue separada de la capa orgánica y acidificada a un pH 1 con 6 ml de HCl conc. La capa acuosa que ahora era café/verde lima fue extraída 2 veces con EtOAc. Las capas orgánicas amarillito brillante fueron combinadas y secadas con Na_2SO_4 y entonces conc. en un polvo amarillo bajo presión reducida que fue purificado mediante FCC (0-5% de MeOH en DCM con 0.5% de AcOH) para generar al ácido 2,3-dimetoxi-6-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico (60%) y al ácido 2,3-dimetoxi-6-[1,2,3]triazol-1-ilbenzoico (20%). Información para el ácido 2,3-dimetoxi-6-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico, MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{11}N_3O_4$, 249.23; m/z encontrada 250.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.87 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).

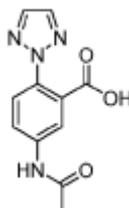
Intermedio 78: Ácido 2,3-dimetoxi-6-[1,2,3]triazol-1-il-benzoico



El compuesto del título fue aislado a partir del procedimiento utilizado para preparar al intermedio 77 con un 20% de producción. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{11}N_3O_4$, 249.23; m/z encontrada 250.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.17 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H), 7.82 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).

Intermedio 79: Ácido 5-acetilamino-2-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico.

5



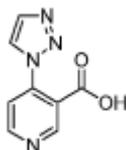
10

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 70 sustituyendo al ácido 5-acetamido-2-bromobenzoico por el ácido 2-bromo-4,5-dimethoxybenzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{10}N_4O_3$, 246.22; m/z encontrada 247.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.09 (t, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.92 - 7.86 (m, 3H), 7.66 (dd, $J = 8.7, 3.3$ Hz, 1 H), 2.17 (dd, $J = 2.5, 1.3$ Hz, 3H).

15

Intermedio 80: Ácido 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotínico

20



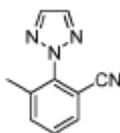
25

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 70 sustituyendo al ácido 4-cloro nicotínico por el ácido 2-cloro-6-metil nicotínico. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{10}N_4O_3$, 246.22; m/z encontrada 247.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.09 (t, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.92 - 7.86 (m, 3H), 7.66 (dd, $J = 8.7, 3.3$ Hz, 1 H), 2.17 (dd, $J = 2.5, 1.3$ Hz, 3H).

30

Intermedio 81: 3-Metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo.

35



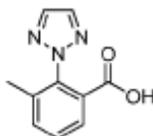
40

A una mezcla de 2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (4.0 g, 29.6 mmol) y 2H-1,2,3-triazol (2.04 g, 29.6 mmol) en DMF (80 ml) se agregó carbonato de potasio (8.26 gramos, 59.2 milimoles). La mezcla resultante fue calentada a 120 °C durante 2 horas. La mezcla fue enfriada, diluida con agua y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas fueron combinadas, secada sobre Na_2SO_4 , filtradas y concentradas. El residuo fue purificado por medio de FCC (SiO_2 , acetato etílico/hexanos, gradiente 0-50%) para generar al compuesto del título (1.5 gramos, 26%) MS (ESI) masa calculada para $C_{10}H_8N_4$, 184.2; m/z encontrada, 185.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.95 (s, 2H), 7.66 (d, $J = 7.7, 0.7$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J = 7.8, 0.6$ Hz, 1 H), 7.50 (dd, $J = 9.8, 5.7$ Hz, 1 H), 2.20 (s, 3H)..

45

Intermedio 82: Ácido 3-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico.

50



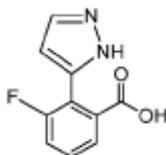
55

A una solución de 3-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo (1.4 g, 7.82 mmol) en MeOH (15 mL) se la agregó 4N de una solución acuosa de NaOH (10 mL). La mezcla resultante fue calentada a 90 °C. Después de 15 horas, la mezcla de la reacción fue enfriada a la temperatura ambiente y luego diluida con agua (50 ml). La capa acuosa fue acidificada a un pH 2 y extraída 3 veces con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas fueron combinadas, secada sobre Na_2SO_4 , filtradas y concentradas. El residuo fue purificado por FCC (SiO_2 , gradiente de DCM a un 10% de MeOH/1 %HOAc/DCM) para generar al compuesto del título (1.3 g, 78%). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.90 (d, $J = 7.7, 0.7$ Hz, 1 H), 7.83 (s, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 1 H), 7.49 (dd, $J = 9.7, 5.8$ Hz, 1 H), 2.10 (s, 3H).

60

65

Intermedio 83: Ácido 3-fluoro-2-(1H-pirazol-5-il)benzoico.



Método A:

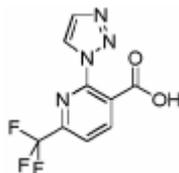
Paso A: 2-bromo-3-fluorobenzonitrilo (1.0 gramos, 5.0 milimoles) y el ácido (1H-pirazol-5-il)borónico (647 mg, 4.6 milimoles) fueron combinados y disueltos en DME desgasificado (15 ml) y tratados entonces con NaHCO_3 (1260 mg, 8.4 mmol) en agua y la reacción fue purgada con N_2 burbujeante durante 5 minutos. La reacción fue tratada con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (288 mg, 0.2 mmol) y luego purgada con burbujeo durante 5 minutos en un matraz sellado y luego calentado al reflujo durante 2 horas. La reacción fue enfriada entonces a 23 °C, filtrada, y los sólidos fueron enjuagados con EtOAc y las capas fueron separadas. Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas y concentradas bajo presión reducida. Una cromatografía (0-30% de acetato etílico/hexanos) generó al 3-fluoro-2-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (178 mg, 19%).

Paso B: Al 3-fluoro-2-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo en MeOH (3 mL) se agregaron 2M de NaOH acuoso (1 ml). La reacción fue calentada hasta hacer reflujos durante 15 horas, luego enfriada a la temperatura del cuarto, acidificada con 1 N de HCl acuoso a un pH = 1 y extraída con EtOAc para generar (210 mg, 99%) del ácido 3-fluoro-2-(1H-pirazol-5-il)benzoico el cual fue utilizado crudo.

Método B:

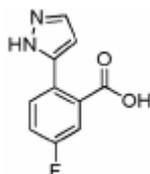
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 51, sustituyendo al 2-yodo-3-fluorobenzoato de metilo por 2-bromo-5-fluorobenzoato de metilo en el paso A. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_2$, 206.05; m/z encontrada 207.0 $[\text{M}+1]^+$.

Intermedio 84: Ácido 2-(1 H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(trifluorometil)nicotínico.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 13, sustituyendo al ácido 2-cloro-6-(trifluorometil)nicotínico por el ácido 5-fluoro-2-yodo-benzoico en el paso A, y sustituyendo al 1,4-dioxano por MeOH como solvente, con 0.3 eq de agua como un aditivo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.64 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H).

Intermedio 85: Ácido 5-fluoro-2-(1H-pirazol-5-il)benzoico.



Paso A: Se combinó a metil-2-fluoro-bromobenzoato (1.0 gram, 4.2 mmol) con el ácido (1 H-pirazol-5-il)borónico (485 mg, 4.6 mmol) y se disolvieron en DME desgasificado (15 ml) y luego se trataron con NaHCO_3 (706 mg, 8.4 mmol) en agua y la reacción fue purgada con N_2 burbujeante durante 5 minutos. La reacción fue tratada con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (243 mg (0.2 mmol) y luego purgada con burbujeo durante 5 minutos en un matraz sellado y luego calentada a reflujo durante 2 horas. La mezcla de la reacción fue enfriada a 23 °C, filtrada, y el sólido fue enjuagado con EtOAc y las capas fueron separadas. Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas y concentradas. Una

cromatografía (acetato etílico/hexanos-0-30%) generó al 5-fluoro-2-(1H-pirazol-5-il)benzoato de metilo (415 mg, 44%).

5 Paso B: Una solución de 5-fluoro-2-(1H-pirazol-5-il)benzoato de metilo (415 mg, 1.9 milimoles) en EtOH (10 mL) fue tratada con 4.0 eq de LiOH y agitada y monitoreada durante 2 horas hasta que la reacción estuvo completa. La reacción fue transformada a un pH = 5, y entonces la solución fue concentrada bajo presión reducida, tiempo durante el cual se formó un ppt. Las reacciones fueron concentradas entonces a un volumen mínimo y enfriadas en hielo, luego filtradas y lavadas con agua helada para generar al ácido 5-fluoro-2-(1H-pirazol-5-il)benzoico (172 mg, 44% de producción). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13.03 (s, 1 H), 7.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J* = 8.3, 5.6 Hz, 1 H), 7.37 (td, *J* = 8.6, 2.9 Hz, 2H), 6.44 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H).

Intermedio 86: Ácido 3-metil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico.



20 El compuesto de título fue preparado en una forma análoga al intermedio 82, sustituyendo al 3-metil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo por 3-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.17 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.63 - 7.56 (m, 1 H), 2.06 (s, 3H).

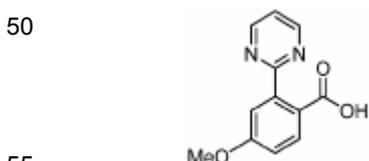
25 Intermedio 87: Ácido 4-fluoro-2-(pirimidina-2-il)benzoico.



35 Paso A: Se disolvió 2-yodo-4-fluorobenzonitrilo (2.54 g, 10.3 mmol) y pirimidina de 2-tributilestano (3.69 g, 10.0 mmol) en dometoxietano (18 mL) y tratados con paladio de tetraquitrifenilfosfina (0) (578 mg, 0.5 mmol) y yoduro (I) de cobre (95 mg, 0.5 milimoles). La reacción fue calentada entonces a 160 °C durante 90 minutos en el microondas. La reacción fue enfriada, y concentrada bajo presión reducida. Una cromatografía (20-100% de EA en hexanos) generó al producto deseado. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.93 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.14 (dd, *J* = 9.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.86 (dd, *J* = 8.6, 5.3 Hz, 1 H), 7.36 (t, *J* = 4.9 Hz, 1 H), 7.32 - 7.23 (m, 1 H).

40 Paso : Se hidrolizó al 4-fluoro-2-(pirimidina-2-il)benzonitrilo (85 mg, 0.4 mmol) al ácido en agua (1 ml) mediante la adición de 18 M de H₂SO₄ (1 mL). La reacción fue calentada a 100 °C durante 10 minutos, luego fue enfriada a 23 °C, y extraída con EtOAc (3 x 5 mL). Los elementos orgánicos combinados fueron secados (Na₂SO₄) y concentrados bajo presión reducida. Este material fue utilizado crudo en reacciones subsiguientes.

45 Intermedio 88: Ácido 4-metoxi-2-(pirimidina-2-il)benzoico.

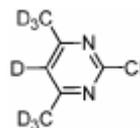


55 Paso A: 4-metoxi-2-(pirimidina-2-il)benzonitrilo fue preparado de una forma análoga al intermedio 87. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.93 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.14 (dd, *J* = 9.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.86 (dd, *J* = 8.6, 5.3 Hz, 1 H), 7.36 (t, *J* = 4.9 Hz, 1 H), 7.32 - 7.23 (m, 1 H).

60 Paso B: 4-metoxi-2-(pirimidina-2-il)benzonitrilo (85 mg, 0.4 mmol) fue disuelto en MeOH (20 mL) y fue tratado con 2M de NaOH acuoso (15 ml). La reacción fue calentada hasta hacer reflujo durante la noche, la reacción fue enfriada a la temperatura del cuarto y filtrada para remover a los sólidos y fue lavada con MeOH frío. La filtración fue concentrada a un volumen mínimo y entonces acidificada a un pH = 3 con 6 N de HCl acuoso y enfriada a 0 °C

luego filtrada y lavada con agua fría. Este material fue utilizado crudo en reacciones subsiguientes.

Intermedio 89: 2-cloro-4,4,4,5,6,6,6-septadeuteriopirimidina.

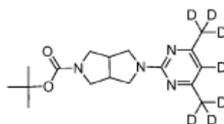


Paso A: 1,1,1,3,3,3,5,5-octadeuteriopentano-2,4-diona. A una solución de acetilacetona (10 ml, 95.1 mmol) en D₂O (90 mL) se agregaron K₂CO₃ (1.0 g, 7.29 mmol). La mezcla fue calentada a 120 °C durante la noche. La capa acuosa fue extraída con DCM y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradaa al vacío a un líquido naranja (Frediani et. al., Catalysis (Catalísis) Comm. 2, 2001, 125).

Paso B: 2-deuteriohidroxi-4,4,4,5,6,6,6-septadeuterioprimidina. A una solución de 1,1,1,3,3,3,5,5-octadeuteriopentano-2,4-diona (el producto del paso A) (1.60 g, 14.82 mmol) en EtOD (7 mL) se agregó urea-d₄ (0.95 g, 14.82 mmol) seguido por un 35% masa de DCl en D₂O (2 mL, 23.71 mmol). La mezcla fue calentada a 90 °C durante 36 horas, enfriada la temperatura del cuarto y luego enfriada en un baño de hielo antes de su filtración y de lavar al sólido blanco con EtOD frío para generar al producto deseado en forma de sal de DCL (1.53 gramos, 61%).

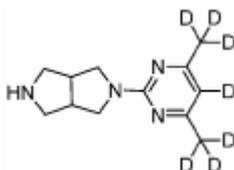
Paso C: 2-cloro-4,4,4,5,6,6,6-septadeuterioprimidina. A 2-deuteriohidroxi-4,4,4,5,6,6,6-septadeuterioprimidina (producto del paso B) (1.53 g, 9.04 mmol) se agregó POCl₃ (7.9 mL, 9.04 mmol) y la mezcla fue calentada hasta hacer reflujo durante 16 horas. A la mezcla se le permitió enfriarse la temperatura del cuarto y luego se agregó a hielo en forma de gotas. La mezcla acuosa fue neutralizada a un pH 6 en un baño de hielo con 5 N de NaOH. La capa acuosa fue extraída con DCM y las capas orgánicas combinadas fueron secada sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas al vacío para generar al producto deseado en forma de un sólido amarillo (1.3 g, 96%). (ESI): masa calculada para C₆D₇ClN₂, 149.07; m/z encontrada, 150.1.

Intermedio 90: 5-{4,6-bis[(²H₃)metil](²H)pirimidina-2-il}hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo.



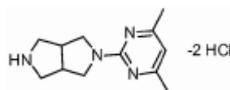
Una mezcla del intermedio 15 (294 mg, 1.38 mmol), del intermedio 89 (207 mg, 1.38 mmol) y DIPEA (0.48 mililitros, 2.77 mmol) en ACN (3.5 mililitros) fue calentada en el microondas a 150 °C durante 2 horas. La mezcla fue concentrada al vacío. La mezcla cruda fue purificada mediante FCC (Hex a un 50% de EtOAc/Hex) para generar al compuesto (344 mg, 76%). MS (ESI): masa calculada para C₁₇H₁₉D₇N₄O₂, 325.25; m/z encontrada 326.2 [M+1]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 3.86 - 3.76 (m, 2H), 3.67 - 3.50 (m, 4H), 3.37 - 3.24 (m, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

Intermedio 91: 5-{4,6-bis[(²H₃)metil](²H)pirimidina-2-il}hexahidropirrol[3,4-c]pirrol.



El intermedio 90 (325 mg, 1 mmol), DCM (5 mL) y TFA (1 mL) fueron agitadas a la temperatura del cuarto durante 2 horas. La mezcla fue concentrada al vacío y fue utilizada en ese estado. MS (ESI): masa calculada para C₁₂H₁₁D₇N₄, 225.25; m/z encontrado 225.2 [M+1]⁺.

Intermedio 92: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol, sal de bis-HCl.

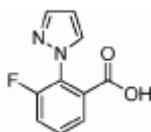


5

Un reactor EasyMax de 150 ml fue encajado con un agitador mecánico, con un condensador de reflujo y una sonda de temperatura y se agregó pirimidina de 2-cloro-4,6-dimetilo (7.10 gramos, 49.8 milimoles), carbonato de potasio (9.77 gramos, 70.7 milimoles), N-boc-3,7diazabicyclo[3.3.0]octano (10.03 g, 47.3 mmol) y 2-propanol (54.2 g). La reacción fue mezclada a 20 °C durante 5 minutos y entonces la temperatura fue elevada a 80 °C durante 30 minutos. La reacción fue agitada entonces a 80 °C durante 8 horas, enfriada a 20 °C durante 30 minutos y se le permitió reposar durante la noche. A la mezcla resultante se le agregó tolueno (15.8 gramos) y la mezcla fue agitada a 30 °C durante 30 minutos antes de remover a todas las sales por medio de filtración de succión. El reactor y la torta de la filtración fueron lavados entonces con tolueno (20.2 gramos) y las filtraciones resultantes (aproximadamente 115 ml) fueron agregadas a un reactor EasyMax de 150 ml mantenido a una temperatura de 20 °C. 5-6 N de HCl en 2-propanolol (25.90 gramos) fueron agregados entonces en forma de gotas durante un periodo de 30 minutos. La mezcla fue calentada entonces a 60 °C durante 20 minutos y agitada durante 4 horas. Después de aproximadamente 1.5 horas empezó la cristalización del producto y la suspensión amarillesca fue enfriada entonces a 0-5 °C y fue agitada entonces durante 1.5 horas. El producto fue aislado entonces por medio de filtración de succión y lavado con 2-propanolol (25.0 gramo) en 2 porciones. La torta del producto húmedo resultante fue secada al vacío a 50 °C durante la noche y entonces a 70 °C durante 4 horas para obtener al compuesto del título (11.52 gramos, 77%) en forma de un sólido cristalino blanquecino. La pureza fue evaluada mediante HPLC (99.5 por ciento, 99.7 por ciento, y 99.5 por ciento área (a 254, 235 y 280nm respectivamente). El contenido de HCl se determinó que fue un 25.26 por ciento.

25

Intermedio 93: Ácido 3-fluoro-2-(1H-pirazol-1-il)benzoico.



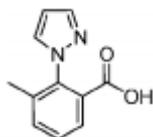
30

Ácido 3-Fluoro-2-(1H-pirazol-1-il)benzoico. A una mezcla de ácido 3-fluoro-2-yodobenzoico (1.4 gramos, 5.26 milimoles), 1 H-pirazol (0.72 g, 10.5 mmol), *trans*-N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (0.17 mL, 1.05 mmol), CuI (50.1 mg, 0.26 mmol), dioxano (50 mL) y agua (0.028 mL) se agregó Cs₂CO₃ (3.43 g, 10.5 mmol). La mezcla de la reacción fue calentada a 100 °C durante una hora. La mezcla de la reacción fue enfriada a la temperatura ambiente y entonces diluida con agua. La fase acuosa fue acidificada a un pH 2 y extraída 3 veces con EtOAc (30 mL). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas. Una purificación (FCC), (DCM a un 10% de MeOH/1%HOAc/DCM) generó al compuesto del título en forma de un aceite incoloro (790 mg, 72%) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.85 - 7.73 (m, 1 H), 7.54 - 7.44 (m, 1 H), 7.44 - 7.34 (m, 1 H), 6.55 (s, 1 H).

40

Intermedio 94: Ácido 3-Metil-2-(1H-pirazol-1-il)benzoico

45



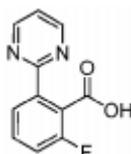
50

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 93 sustituyendo al ácido 3-metil-2-yodobenzoico por el ácido 3-fluoro-2-yodobenzoico. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.79 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 2.07 (s, 3H).

55

Intermedio 95: Ácido 2-fluoro-6-(pirimidina-2-il)benzoico.

60



65

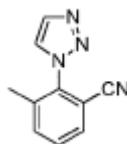
Paso A: Éster de metilo del ácido 2-fluoro-6-yodo-benzoico. A un matraz de fondo redondo de 20 ml se agregó el ácido 2-fluoro-6-yodo-benzoico (7.5 gramos, 28.2 milimoles), LiOH·H₂O (1.42 g, 33.8 mmol), y THF (100 mL). La mezcla resultante fue calentada a 50 °C y agitada durante 2 horas. Se agregó entonces sulfato de dimetilo (4.03 mililitros, 32.3 milimoles) y la mezcla fue calentada a 65 °C. Después de 2 horas, la mezcla fue enfriada a la temperatura del cuarto y se agregó NH₄Cl(aq) (50 mL, 13 por ciento masa de la solución). Las 2 capas resultantes fueron mezcladas completamente y luego separadas. La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada, y concentrada bajo presión reducida hasta obtener un aceite café claro (7.79 gramos, 99% de producción). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.68 - 7.60 (m, 1 H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 3.98 (s, 3H).

Paso B: Éster de metilo del ácido 2-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-benzoico. A un matraz de fondo redondo de 500 ml se agregó éster de metilo del ácido 2-fluoro-6-yodo-benzoico (7.29, 26.0 milimoles) y THF anhídrido (150 ml). La mezcla fue enfriada a 0 °C y se agregó *i*-PrMgCl (13.7 mL, 2 M en THF, 27.3 mmol) en forma de gotas. Después de 10 minutos, se agregó isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (5.58 mL, 27.3 mmol). A la mezcla se le permitió calentarse a la temperatura del cuarto, y después de 30 minutos se agregó NH₄Cl(aq) (150 mL, 13% masa de la solución). Las capas fueron mezcladas y luego separadas, y la fase acuosa fue extraída con 100 ml de MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas a una masa final de 6.07 g (90% masa, 75% de producción). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 1 H), 3.92 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

Paso C: Éster de metilo del ácido 2-fluoro-6-pirimidina-2-il-benzoico. A un matraz de fondo redondo de 250 ml bajo nitrógeno se agregó éster de metilo del ácido 2-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-benzoico (5.46 gramos, 19.5 milimoles) en 2-metil-THF (50 ml), 2-cloro pirimidina (: 68 g, 23.4 milimoles), y carbonato de sodio (6.2 gramos, 58.5 milimoles) en agua (17 ml). Se agregó entonces un aducto de PdCl₂(dppf)-dcm (CAS#72287-26-4) (1.27 g, 1.56 mmol) y la mezcla de la reacción fue calentada a 74 °C y agitada durante 2.5 horas. Después de enfriarse, la mezcla fue diluida con MTBE (50 mL) y agua (80 ml). Las capas fueron mezcladas completamente y separadas. La capa acuosa fue extraída con MTBE adicional (100 ml). Los elementos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio, filtrados, concentrados y entonces purificados por medio de cromatografía de destellos (0-25% de EA/hexanos) para suministrar al compuesto del título (1.72 gramos, 72% masa, 30% de producción). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.79 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.51 (td, *J* = 8.1, 5.6 Hz, 1 H), 7.28-7.20 (m, 2H), 3.92 (s, 3H).

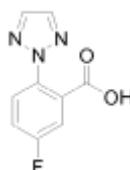
Paso D: Ácido 2-fluoro-6-pirimidina-2-il-benzoico. A una solución de éster de metilo del ácido 2-fluoro-6-pirimidina-2-il-benzoico (1.36 g, 5.85 milimoles) en 2-metil-THF (20 ml) se agregó hidróxido de sodio (2 M en agua, 9.3 mililitros, 18.6 milimoles). La mezcla fue calentada a 72 °C y agitada durante 9 horas. Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue acidificada a un pH 2 mediante una adición por gotas de un 50% de HCl(aq) (3.1 mL). Los sólidos resultantes fueron agitados durante una hora, filtrados, lavados con agua, MTBE, y heptanos, y luego secados para suministrar al producto deseado en forma de un sólido blanco (1.12 g, 88% de producción). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.83 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.03 (dd, *J* = 7.9, 0.8 Hz, 1 H), 7.59 (td, *J* = 8.1, 5.6 Hz, 1 H), 7.40 (t, *J* = 4.9 Hz, 1 H), 7.34 (ddd, *J* = 9.4, 8.4, 1.0 Hz, 1 H).

Intermedio 96: 3-metil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo.



El compuesto del título fue un subproducto de la síntesis del intermedio 81 (3.1 g, 56%). MS (ESI) masa calculada para C₁₀H₈N₄, 184.2; *m/z* encontrada, 185.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.87 (d, *J* = 1.1 Hz, 1 H), 7.71 - 7.67 (m, 1 H), 7.67 - 7.62 (m, 1 H), 7.56 (dd, *J* = 9.7, 5.8 Hz, 1 H), 2.17 (s, 3H).

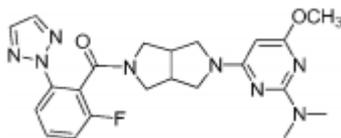
Intermedio 97: Ácido 5-fluoro-2-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico.



Ácido 5-fluoro-2-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico. Una solución del ácido 5-fluoro-2-yodo-benzoico (3.86 gramos, 14.65 milimoles), 2H-[1,2,3]triazol (2.5 g, 36.2 mmol), Cs₂CO₃ (8.62 g, 24.5 mmol), *trans*-N,N'-dimetil-ciclohexano-

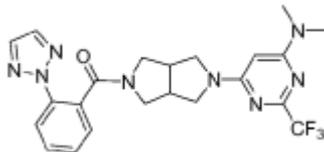
1,2-diamina (0.4 mL), CuI (244 mg) y DMF (13 mL) fue agregada a un matraz listo para microondas y calentada a 100 °C durante 10 minutos. La mezcla fue enfriada, diluida con agua, y extraída con EtOAc. La capa acuosa fue acidificada y extraída con EtOAc. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y concentrada. El residuo fue purificado mediante FCC (SiO₂, gradiente de DCM a un 10% de MeOH/1% de HOAc/DCM) generando al producto en forma de un polvo blanco, (2.14 gramos, 71%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.91 (s, 2H), 7.76 (dd, *J* = 8.9, 4.8 Hz, 1 H), 7.59 (dd, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1 H), 7.49 - 7.42 (m, 1 H).

Ejemplo 1: 4-[5-[[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-6-metoxi-N,N-dimetilpirimidina-2-amina.



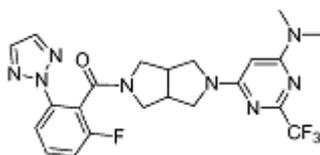
Una mezcla de [4-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-6-metoxi-pirimidina-2-il]-dimetil-amina (60.0 mg, 0.23 mmol), ácido 2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico (52.0 mg, 0.25 mmol), HATU (130.0 mg, 0.34 mmol) y DIPEA (0.12 mL, 0.68 mmol) fue agitada en DMF (4.0 mL) a la temperatura del cuarto durante 30 minutos. La mezcla de la reacción fue diluida con acetato etílico (60.0 mililitros) y lavada con agua (2 X 100 ml). La fase orgánica fue secada (Na₂SO₄), filtrada y concentrada hasta secarse para generar al compuesto crudo del título (354.0 miligramos, 343%). El producto crudo fue purificado utilizando un HPLC Agilent (sistema básico) para generar al compuesto crudo del título (84.0 miligramos, 81.5 por ciento). MS (ESI) masa calculada para C₂₂H₂₅FN₈O₂, 452.49; *m/z* encontrada 453.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7.88-7.79 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 6.7, 1 H), 7.54-7.41 (m, 1 H), 7.19-7.08 (m, 1 H), 5.02-4.92 (m, 1 H), 3.96-3.86 (m, 1 H), 3.87-3.83 (m, 3H), 3.81-3.50 (m, 5H), 3.43-3.19 (m, 2H), 3.15-3.09 (m, 6H), 3.09-2.91 (m, 2H).

Ejemplo 2: N,N-dimetil-6-[5-[[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-2-(trifluorometil)pirimidina-4-amina.



Una mezcla de [6-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-2-trifluorometil-pirimidina-4-il]-dimetil-amina (50 mg, 0.17 mmol), ácido 2-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico (34.5 mg, 0.18 mmol), HATU (94.6 mg, 0.25 mmol) y DIPEA (0.09 mL, 0.50 mmol) en DMF (4.0 mL) fue agitada la temperatura del cuarto durante 30 minutos. La mezcla de la reacción fue diluida con acetato etílico (60.0 mililitros) y lavada con agua (2 X 100 ml). La fase orgánica fue secada (Na₂SO₄), filtrada y concentrada hasta secarse. El producto crudo fue purificado utilizando a HPLC de Agilent (sistema básico) para generar al compuesto puro (34.0 miligramos, 43.4 por ciento). MS (ESI) masa calculada para C₂₂H₂₃F₃N₈O, 472.47; *m/z* encontrada 473.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7.98 (d, *J* = 8.1, 1 H), 7.70-7.69 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 1 H), 7.45-7.37 (m, 2H), 5.20-5.10 (m, 1 H), 3.90-3.66 (m, 4H), 3.60-3.28 (m, 4H), 3.08 (s, 6H), 3.02-2.89 (m, 2H).

Ejemplo 3: 6-[5-[[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-N,N-dimetil-2-(trifluorometil)pirimidina-4-amina.

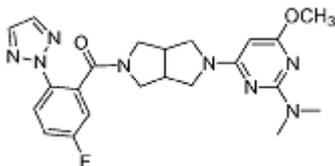


Una mezcla de [6-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-2-trifluorometil-pirimidina-4-il]-dimetil-amina (50 mg, 0.17 mmol), ácido 2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico (37.8 mg, 0.18 mmol), HATU (94.6 mg, 0.25 mmol) y DIPEA (0.09 mL, 0.50 mmol) en DMF (4.0 mL) fue agitada a la temperatura del cuarto durante 30 minutos. La mezcla de la reacción fue diluida con acetato etílico (60.0 mililitros) y lavada con agua (2 x 100 ml). La fase orgánica fue secada (Na₂SO₄), filtrada y concentrada hasta secarse. El producto crudo fue purificado utilizando a HPLC de Agilent (sistema básico) para generar al compuesto puro del título (19.0 miligramos, 23.4 por ciento). MS (ESI) masa calculada para C₂₂H₂₂F₄N₈O, 490.46; *m/z* encontrada [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7.89-7.79 (m, 2H), 7.74 (s, 1 H),

7.55-7.37 (m, 1 H), 7.21-7.05 (m, 1 H), 5.25-5.09 (m, 1 H), 4.25-3.51 (m, 6H), 3.50-2.95 (m, 10H).

Ejemplo 4: 4-[5-[[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-6-metoxi-N,N-dimetilpirimidina-2-amina.

5



10

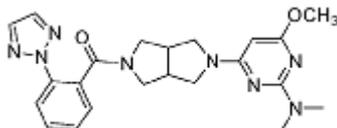
Una mezcla de [4-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-6-metoxi-pyrimidina-2-il]-dimetil-amina (60.0 mg, 0.23 mmol), ácido 5-fluoro-2-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico (52.0 mg, 0.25 mmol), HATU (130.0 mg, 0.34 mmol) y DIPEA (0.12 mL, 0.68 mmol) fue agitada en DMF (4.0 mililitros) a la temperatura del cuarto durante 30 minutos. La mezcla de la reacción fue diluida con acetato etílico (60.0 mililitros) y lavada con agua (2 X 100 ml). La fase orgánica fue secada (Na_2SO_4), filtrada y concentrada hasta secarse. El producto crudo fue purificado utilizando a HPLC de Agilent (sistema básico) para generar al compuesto puro del título (160.0 miligramos, 54%). MS (ESI) masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_8\text{O}_2$, 452.49; m/z encontrado 453.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3): 7.95 (dd, $J = 9.0, 4.8, 1 \text{ H}$), 7.73 (s, 2H), 7.25-7.17 (m, 1 H), 7.16-7.10 (m, 1 H), 5.00-4.90 (m, 1 H), 3.92-3.78 (m, 4H), 3.76-3.25 (m, 6H), 3.18-3.07 (m, 6H), 3.05-2.86 (m, 3H).

15

20

Ejemplo 5: 4-metoxi-N,N-dimetil-6-[5-[[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-2-amina.

25



30

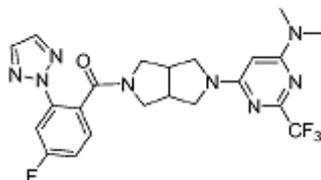
Una mezcla de [4-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-6-metoxi-pirimidina-2-il]-dimetil-amina (60.0 mg, 0.23 mmol), ácido 2-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico (47.4 mg, 0.25 mmol), HATU (130.0 mg, 0.34 mmol) y DIPEA (0.12 mL, 0.68 mmol) se agitó en DMF (4.0 mililitros) a la temperatura del cuarto durante 30 minutos. La mezcla de la reacción fue diluida con acetato etílico (60.0 mililitros) y lavada con agua (2X 100 ml). La fase orgánica fue secada (Na_2SO_4), filtrada y concentrada hasta secarse. El producto crudo fue purificado utilizando a HPLC de Agilent (sistema básico) para generar al compuesto puro del título (47.0 miligramos, 47.5 por ciento). MS (ESI) masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_2$, 434.5; m/z encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3): 7.98 (d, $J = 8.1, 1 \text{ H}$), 7.73 (s, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.55-7.47 (m, 1 H), 7.45-7.37 (m, 2H), 5.00-4.90 (m, 1 H), 3.91-3.80 (m, 5H), 3.70 (dd, $J = 12.5, 3.9, 2\text{H}$), 3.60-3.29 (m, 4H), 3.19-3.04 (m, 8H).

35

40

Ejemplo 6: 6-[5-[[4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-N,N-dimetil-2-(trifluorometil)pirimidina-4-amina.

45



50

Una mezcla de [6-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-2-trifluorometil-pirimidina-4-il]-dimetil-amina (50 mg, 0.17 mmol), ácido 4-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico (37.8 mg, 0.18 mmol), HATU (94.6 mg, 0.25 mmol) y DIPEA (0.09 mL, 0.50 mmol) en DMF (4.0 mL) fue agitada a la temperatura del cuarto durante 30 minutos. La mezcla de la reacción fue diluida con acetato etílico (60.0 mililitros) y lavada con agua (2X 100 ml). La fase orgánica fue secada (Na_2SO_4), filtrada y concentrada hasta secarse. El producto crudo fue purificado utilizando a HPLC de Agilent (sistema básico) para generar al compuesto puro del título (42.0 miligramos, 51.6 por ciento). MS (ESI) masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_8\text{O}$, 490.46; m/z encontrada $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3): 7.90-7.65 (m, 3H), 7.57-7.35 (m, 1 H), 7.18-7.02 (m, 1 H), 5.23-5.05 (m, 1 H), 4.02-3.20 (m, 7H), 3.16-2.84 (m, 9H).

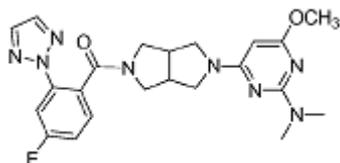
55

60

Ejemplo 7: 4-[5-[[4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-6-metoxi-N,N-dimetilpirimidina-2-amina.

65

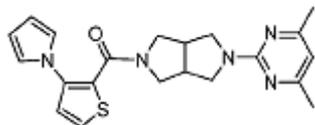
5



10 Una mezcla de [4-(hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-6-metoxi-pirimidina-2-il]-dimetil-amina (60.0 mg, 0.23 mmol), ácido 4-fluoro-2-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico (52.0 mg, 0.25 mmol), HATU (130.0 mg, 0.34 mmol) y DIPEA (0.12 mL, 0.68 mmol) fue agitada en DMF (4.0 mililitros) a la temperatura del cuarto durante 30 minutos. La mezcla de la reacción fue diluida con acetato etílico (60.0 mililitros) y lavada con agua (2X 100 ml). La fase orgánica fue secada (Na₂SO₄), filtrada y concentrada hasta secarse. El producto crudo fue purificado utilizando a HPLC de Agilent (sistema básico) para generar al compuesto puro del título (52.0 miligramos, 50.5 por ciento) MS (ESI) masa calculada para C₂₂H₂₅FN₈O₂, 452.49; m/z encontrada [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7.83-7.66 (m, 3H), 7.42-7.36 (m, 1 H), 7.16-7.08 (m, 1 H), 5.00-4.89 (m, 1 H), 3.90-3.78 (m, 4H), 3.77-3.19 (m, 6H), 3.17-2.82 (m, 9H).

20 Ejemplo 8: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[3-(1H-pirrol-1-il)tiofeno-2-il]carbonil]octahidro-pirrolo[3,4-c]prrol.

20

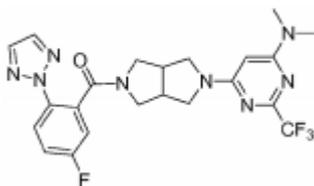


25

30 Una mezcla de 2-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-octahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol (60.0 mg, 0.28 mmol), ácido 3-pirrol-1-il-tiofeno-2-carboxílico (58.4 mg, 0.30 mmol), HATU (156.8 mg, 0.41 mmol) y DIPEA (106.6 mg, 0.83 mmol) se agitó en DMF (5.0 mililitros) a la temperatura del cuarto durante 30 minutos. La mezcla de la reacción fue diluida con acetato etílico (60.0 mililitros) y lavada con agua (2X 100 ml). La fase orgánica fue secada (Na₂SO₄), filtrada y concentrada hasta secarse. El producto crudo fue purificado utilizando a HPLC de Agilent (sistema básico) para generar al compuesto puro del título (79.0 miligramos, 73%). MS (ESI) masa calculada para C₂₁H₂₃N₅OS, 393.51; m/z encontrada [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7.42-7.39 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 1 H), 6.85 (t, J = 2.1, 2H), 6.29 (s, 1 H), 6.14 (t, J = 2.1, 2H), 3.88-3.73 (m, 2H), 3.66-3.52 (m, 2H), 3.50-3.41 (m, 1 H), 3.32-3.20 (m, 1H), 3.00-2.86 (m, 2H), 2.80-2.66 (m, 1 H), 2.60-2.47 (m, 1 H), 2.34-2.25 (m, 6H).

35 Ejemplo 9: 6-[5-[[5-Fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-N,N-dimetil-2-(trifluorometil)pirimidina-4-amina.

40



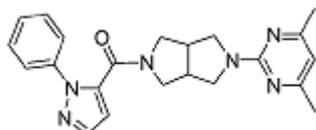
45

50 Una mezcla de [6-(hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-2-trifluorometil-pirimidina-4-il]-dimetil-amina (50 mg, 0.17 mmol), ácido 5-fluoro-2-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico (37.8 mg, 0.18 mmol), HATU (94.6 mg, 0.25 mmol) y DIPEA (0.09 mL, 0.50 mmol) en DMF (4.0 mL) se agitó a la temperatura del cuarto durante 30 minutos. La mezcla de la reacción fue diluida con acetato etílico (60.0 mililitros) y lavada con agua (2X 100 ml). La fase orgánica fue secada (Na₂SO₄), filtrada y concentrada hasta secarse. El producto crudo fue purificado utilizando HPLC Agilent (sistema básico) para generar al compuesto puro del título (42.0 miligramos, 51.6 por ciento). MS (ESI) masa calculada para C₂₂H₂₂F₄N₈O, 490.46; m/z encontrada [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7.96 (dd, J = 9.0, 4.8, 1 H), 7.80-7.66 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 1 H), 7.16-7.10 (m, 1 H), 5.22-5.11 (m, 1 H), 3.90-3.30 (m, 8H), 3.13-3.06 (m, 7H), 3.00 (s, 6H).

55

Ejemplo 10: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[(1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbonil]octahidropirrolo[3,4-c]pirrol.

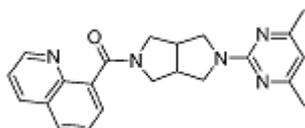
60



65

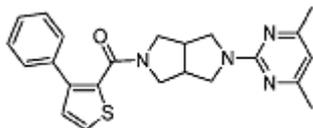
Una mezcla de 2-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol (60.0 mg, 0.28 mmol), ácido 2-fenil-2H-pirazol-3-carboxílico (56.9 mg, 0.30 mmol), HATU (156.8 mg, 0.41 mmol) y DIPEA (106.6 mg, 0.83 mmol) fue agitada en DMF (5.0 mililitros) a la temperatura del cuarto durante 30 minutos. La mezcla de la reacción fue diluida con acetato etílico (60.0 mililitros) y lavada con agua (2X 100 ml). La fase orgánica fue secada (Na_2SO_4), filtrada y concentrada hasta secarse. El producto crudo fue purificado utilizando a HPLC de Agilent (sistema básico) para generar al compuesto puro del título (79.0 miligramos, 74%). MS (ESI) masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$, 388.47; m/z encontrada 389.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3): 7.67 (d, $J = 1.7$, 1 H), 7.50 (d, $J = 7.4$, 2H), 7.37 (t, $J = 7.8$, 2H), 7.29-7.23 (m, 1 H), 6.56 (d, $J = 1.7$, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 3.86-3.71 (m, 2H), 3.70-3.51 (m, 2H), 3.43-3.22 (m, 3H), 3.05-2.77 (m, 3H), 2.29 (s, 6H).

Ejemplo 11: 8-[[5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]carbonil]-quinolina.



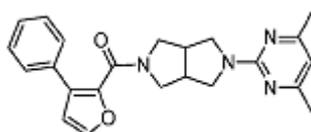
Una mezcla de 2-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol (60.0 mg, 0.28 mmol), ácido quinolina-8-carboxílico (52.4 mg, 0.30 mmol), HATU (156.8 mg, 0.41 mmol) y DIPEA (106.6 mg, 0.83 mmol) fue agitada en DMF (5.0 mililitros) a la temperatura del cuarto durante 30 minutos. La mezcla de la reacción fue diluida con acetato etílico (60.0 mililitros) y lavada con agua (2X 100 ml). La fase orgánica fue secada (Na_2SO_4), filtrada y concentrada hasta secarse. El producto crudo fue purificado utilizando a HPLC de Agilent (sistema básico) para generar al compuesto puro del título (68.0 miligramos, 66.2 por ciento). MS (ESI) masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$, 373.46; m/z encontrada 374.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3): 8.95 (s, 1 H), 8.16 (d, $J = 7.9$, 1 H), 7.89-7.79 (m, 1 H), 7.69 (d, $J = 6.8$, 1 H), 7.61-7.49 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.26 (d, $J = 19.1$, 1 H), 4.29-4.03 (m, 1 H), 3.96-3.59 (m, 4H), 3.65-3.29 (m, 2H), 3.21-2.84 (m, 3H), 2.37-2.18 (m, 6H).

Ejemplo 12: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[(3-feniltiofen-2-il)carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



Una mezcla de 2-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol (60.0 mg, 0.28 mmol), ácido 3-feniltiofen-2-carboxílico (61.8 mg, 0.30 mmol), HATU (156.8 mg, 0.41 mmol) y DIPEA (107.0 mg, 0.83 mmol) fue agitada en DMF (5.0 mililitros) a la temperatura del cuarto durante 30 minutos. La mezcla de la reacción fue diluida con acetato etílico (60.0 mililitros) y lavada con agua (2X 100 ml). La fase orgánica fue secada (Na_2SO_4), filtrada y concentrada hasta secarse. El producto crudo fue purificado utilizando a HPLC de Agilent (sistema básico) para generar al compuesto puro del título (30.0 miligramos, 27.0 por ciento). MS (ESI) masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS}$, 404.54; m/z encontrada 405.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3): 7.45-7.41 (m, 2H), 7.39-(d, $J = 5.1$, 1 H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 1 H), 7.13 (d, $J = 5.0$, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 3.88-3.66 (m, 2H), 3.61-3.49 (m, 2H), 3.30 (dd, $J = 11.5$, 5.1, 1H), 3.19-3.04 (m, 2H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.75-2.61 (m, 2H), 2.37-2.22 (m, 6H).

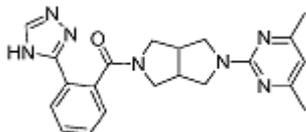
Ejemplo 13: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[(3-fenilfurano-2-il)carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



Una mezcla de 2-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol (60.0 mg, 0.28 mmol), ácido 3-fenilfurano-2-carboxílico (61.8 mg, 0.30 mmol), HATU (156.8 mg, 0.41 mmol) y DIPEA (107.0 mg, 0.83 mmol) fue

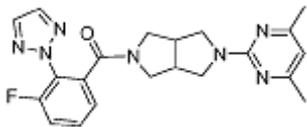
agitada en DMF (5.0 mililitros) a la temperatura del cuarto durante 30 minutos. La mezcla de la reacción fue diluida con acetato etílico (60.0 mililitros) y lavada con agua (2X 100 ml). La fase orgánica fue secada (Na_2SO_4), filtrada y concentrada hasta secarse. El producto crudo fue purificado utilizando a HPLC de Dionex para generar al compuesto puro del título (30.0 miligramos, 28.0 por ciento) MS (ESI) masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$, 388.47; m/z encontrada 389.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ^1H NMR (CDCl_3): 7.56-7.50 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 1.8$, 1 H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1 H), 6.61 (d, $J = 1.8$, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 3H), 3.51 (dd, $J = 11.6$, 5.0 1 H), 3.42 (dd, $J = 11.6$, 4.1, 1 H), 3.33 (dd, $J = 11.6$, 5.4, 1 H), 3.02-2.81 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 6H).

Ejemplo 14: Octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol de 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil]carbonilo}.



Una mezcla de 2-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol (60.0 mg, 0.28 mmol), ácido 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoico (57.2 mg, 0.30 mmol), HATU (156.8 mg, 0.41 mmol) y DIPEA (107.0 mg, 0.83 mmol) fue agitada en DMF (5.0 mililitros) a la temperatura del cuarto durante 30 minutos. La mezcla de la reacción fue diluida con acetato etílico (60.0 mililitros) y lavada con agua (2X 100 ml). La fase orgánica fue secada (Na_2SO_4), filtrada y concentrada hasta secarse. El producto crudo fue purificado utilizando a HPLC de Agilent (sistema básico) para generar al compuesto puro del título (60.0 miligramos, 56%). MS (ESI) masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}$, 389.46; m/z encontrada 390.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3): 8.12 (d, $J = 7.5$, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.53-7.39 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 3.95-3.77 (m, 2H), 3.76-3.55 (m, 3H), 3.48-3.33 (m, 2H), 3.19-3.03 (m, 1 H), 3.02-2.95 (m, 1 H), 2.91-2.82 (m, 1 H), 2.36-2.19 (m, 6H).

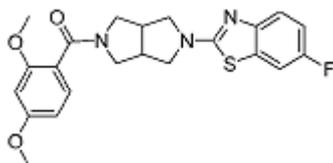
Ejemplo 15: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonilo]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



Una mezcla de 2-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol (437.3 mg, 2.0 mmol), ácido 3-fluoro-2-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico (415 mg, 2.0 mmol), HATU (1.14 g, 3.0 mmol) y DIPEA (777 mg, 6.0 mmol) se agitó en DMF (20 ml) a la temperatura del cuarto durante 30 minutos. La mezcla de la reacción fue diluida con acetato etílico (250 ml) y lavada con agua (2X 500 ml). La fase orgánica fue secada (Na_2SO_4), filtrada y concentrada hasta secarse. El producto crudo fue purificado utilizando a HPLC de Agilent (sistema básico) para generar al compuesto puro del título (45 58.0 miligramos, 56%). MS (ESI) masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}$, 407.45; m/z encontrada 408.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3): 7.79 (s, 2H), 7.52-7.45 (m, 1 H), 7.36-7.28 (m, 1 H), 7.25-7.22 (m, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 3.82 (dd, $J = 11.6$, 7.5, 1 H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.58-3.41 (m, 4H), 3.13 (dd, $J = 10.9$, 5.2, 1 H), 3.02-2.87 (m, 2H), 2.36-2.24 (m, 6H).

Los ejemplos 16-106, 108-214 fueron preparados en una forma análoga al ejemplo 15.

Ejemplo 16: 2-{5-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]}hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il}-6-fluoro-1,3-benzotiazol.

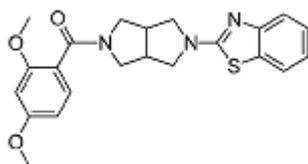


El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando al intermedio 38 y a 2-cloro-6-fluoro-benzotiazol. MS (ESI) masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$, 427.5; m/z encontrada, 428.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 17: 2-{5-[(2,4-Dimetoxifenil)carbonil]}hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il}-1,3-benzotiazol.

65

5

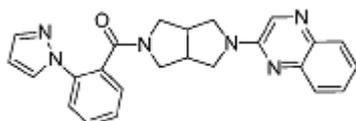


El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 38 y a 2-cloro-benzotiazol. MS (ESI) masa calculada para $C_{22}H_{23}N_3O_3S$, 409.51; m/z encontrada, 410.2 $[M+H]^+$.

10

Ejemplo 18: 2-[5-[[2-(1H-pirazol-1-il)fenil]carbonil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]quinoxalina.

15

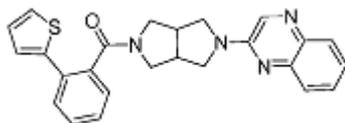


20

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 35 y al ácido 2-pirazol-1-il-benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{22}N_6O$, 410.48; m/z encontrada, 411.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 19: 2-[5-[[2-(2-tiofen-2-ilfenil)carbonil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]quinoxalina.

25



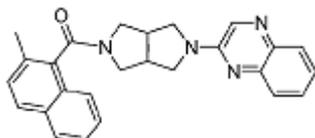
30

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 35 y al ácido 2-tiofen-2-il-benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{22}N_4OS$, 426.54; m/z encontrada, 427.2 $[M+H]^+$.

35

Ejemplo 20: 2-[5-[[2-(2-metilnaftaleno-1-il)carbonil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]quinoxalina.

40

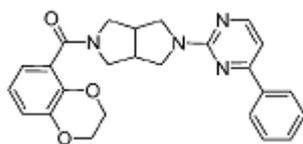


45

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 35 y al ácido 2-metilnaftaleno-1-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{22}N_4OS$, 426.54; m/z encontrada, 427.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 21: 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-5-ilcarbonil)-5-(4-fenilpirimidina-2-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol.

50

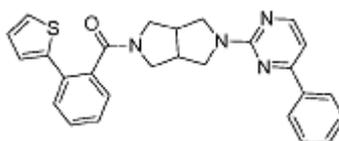


55

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 26 y al ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-5-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{24}N_4O_3$, 428.50; m/z encontrada, 429.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 22: 2-(4-fenilpirimidina-2-il)-5-[[2-(2-tiofeno-2-ilfenil)carbonil]octahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol.

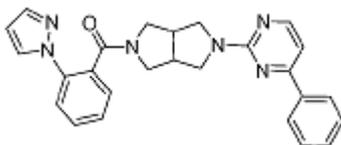
60



65

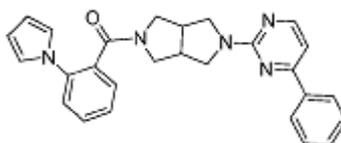
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 26 y al ácido 2-tiofen-2-il-benzoico MS (ESI) masa calculada para $C_{27}H_{24}N_4OS$, 452.58; m/z encontrada, 453.2 $[M+H]^+$.

5 Ejemplo 23: 2-(4-fenilpirimidina-2-il)-5-[[2-(1H-pirazol-1-il)fenil]carbonil]octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.



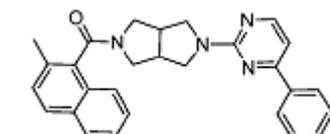
15 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 26 y al ácido 2-pirazol-1-il-benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{26}H_{24}N_6$, 436.52; m/z encontrada, 437.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 24: 2-(4-fenilpirimidina-2-il)-5-[[2-(1H-pirrol-1-il)fenil]carbonil]octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.



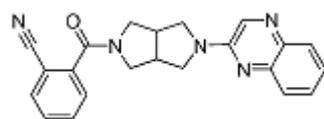
25 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 26 y al ácido 2-pirrol-1-il-benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{27}H_{25}N_5O$, 435.53; m/z encontrada, 436.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 25: 2-[(2-metilnaftaleno-1-il)carbonil]-5-(4-fenilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



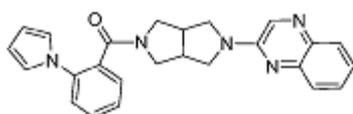
35 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 26 y al ácido 2-metilnaftaleno-1-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{28}H_{26}N_4O$, 434.51; m/z encontrada, 435.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 26: 2-(5-quinoxalina-2-il-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-benzonitrilo.



45 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 35 y al ácido 2-cianobenzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}N_5O$, 369.43; m/z encontrada 370.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 27: 2-[5-[[2-(1H-pirrol-1-il)fenil]carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]quinoxalina.

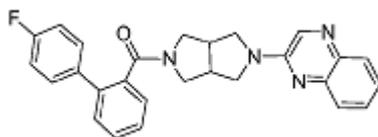


55 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 35 y al ácido 2-pirrol-1-il-benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{23}N_5O$, 409.49; m/z encontrada, 410.2 $[M+H]^+$.

60

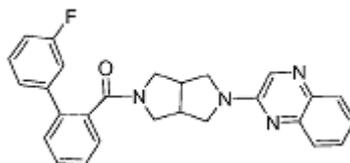
65

Ejemplo 28: 2-{5-[(4'-fluorobifenil-2-il)carbonil]}hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il}quinoxalina.



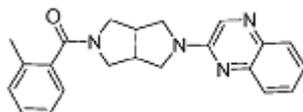
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 35 y al ácido 4'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{27}H_{23}FN_4O$, 438.51; m/z encontrada, 439.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 29: 2-{5-[(3'-fluorobifenil-2-il)carbonil]}hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1 H)-il}quinoxalina.



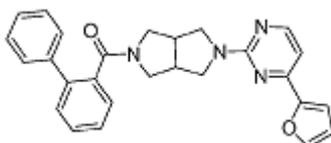
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 35 y al ácido 3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{27}H_{23}FN_4O$, 438.51; m/z encontrada, 439.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 30: 2-{5-[(2-metilfenil)carbonil]}hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1 H)-il}quinoxalina.



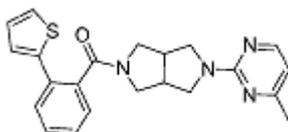
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 35 y al ácido 2-metilo benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{22}H_{22}N_4O$, 358.45; m/z encontrada, 359.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 31: 2-(bifenil-2-ilcarbonil)-5-(4-furano-2-ilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



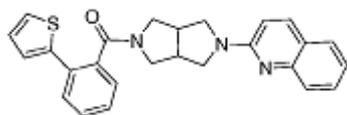
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 17 y ya 2-cloro-4-furano-2-il-pirimidina. MS (ESI) masa calculada para $C_{27}H_{24}N_4O_2$, 436.52; m/z encontrada, 437.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 32: 2-(4-metilpirimidina-2-il)-5-[(2-tiofeno-2-ilfenil)carbonil]octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 37 y a 2-cloro-4-metil-pirimidina. MS (ESI) masa calculada para $C_{22}H_{22}N_4OS$, 390.51; m/z encontrada, 391.2 $[M+H]^+$.

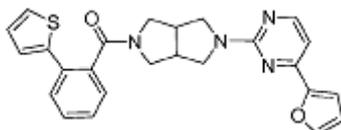
Ejemplo 33: 2-{5-[(2-tiofeno-2-ilfenil)carbonil]}hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il}quinolina.



5

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 37 y a 2-cloro-quinolina. MS (ESI) masa calculada para $C_{26}H_{23}N_3OS$, 425.56; m/z encontrada, 426.2 $[M+H]^+$.

10 Ejemplo 34: 2-(4-furano-2-ilpirimidina-2-il)-5-[(2-tiofeno-2-ilfenil)carbonil]octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.

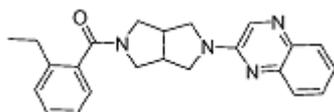


15

20 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 37 y a 2-cloro-4-furano-2-il-pirimidina. MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{22}N_4O_2S$, 442.50; m/z encontrada, 443.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 35: 2-{5-[(2-etilfenil)carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il}quinoxalina.

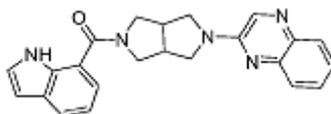
25



30 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 35 y al ácido 2-etilo benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{24}N_4O$, 372.46; m/z encontrada, 373.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36: 2-[5-(1H-indol-7-ilcarbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]quinoxalina.

35

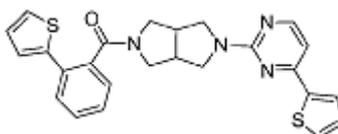


40

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 35 y al ácido 1H-indol-7-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{21}N_5O$, 383.45; m/z encontrada, 384.2 $[M+H]^+$.

45 Ejemplo 37: 2-[(2-tiofeno-2-ilfenil)carbonil]-5-(4-tiofen-2-ilpirimidina-2-il)octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.

45

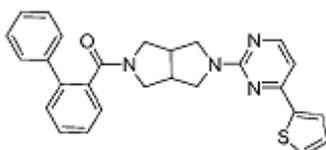


50

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 37 y a 2-cloro-4-tiofen-2-il-pirimidina. MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{22}N_4OS_2$, 458.60; m/z encontrada, 459.1 $[M+H]^+$.

55 Ejemplo 38: 2-(bifenil-2-ilcarbonil)-5-(4-tiofen-2-ilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

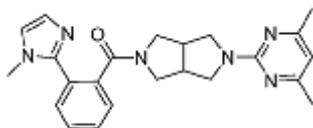
60



65 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 17 y a 2-cloro-4-tiofen-2-il-pirimidina. MS (ESI) masa calculada para $C_{27}H_{24}N_4OS$, 452.57; m/z encontrada, 453.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 39: [5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-metanona.

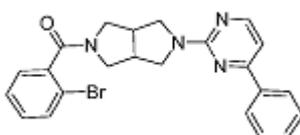
5



10 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 23 y el ácido 2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{26}N_6O$, 402.50; m/z encontrada, 403.2 $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 40: 2-[(2-bromofenil)carbonil]-5-(4-fenilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

15



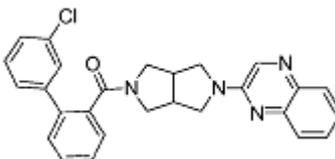
20

25 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 26 y al ácido 2-bromobenzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{21}BrN_4O$, 449.34; m/z encontrada, 449.1, 451.1 $[M+H]^+$.

25

Ejemplo 41: 2-[5-[(3'-clorobifenil-2-il)carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]quinoxalina.

30

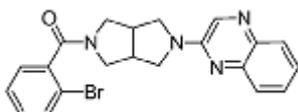


35

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 35 y al ácido 3'-clorobifenil-2-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{27}H_{23}ClN_4O$, 454.95; m/z encontrada, 455.1 $[M+H]^+$.

40 Ejemplo 42: 2-[5-[(2-bromofenil)carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1 H)-il]quinoxalina.

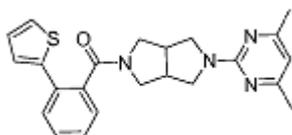
45



50 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 35 y al ácido 2-bromo benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{21}H_{19}BrN_4O$, 423.31; m/z encontrada, 423.0, 425.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 43: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[(2-tiofeno-2-ilfenil)carbonil]octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.

55



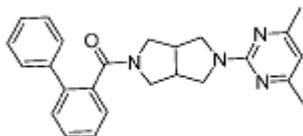
60

El compuesto del título fue preparado una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 37 y a 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina. MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{24}N_4OS$, 404.53; m/z encontrada, 405.1 $[M+H]^+$.

65

Ejemplo 44: 2-(bifenil-2-ilcarbonil)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

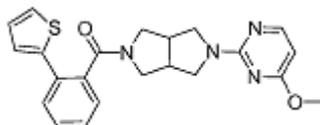
5



10 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 17 y a 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina. MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{26}N_4O$, 398.5; m/z encontrada, 399.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 45: 2-(4-metoxipirimidina-2-il)-5-[(2-tiofeno-2-ilfenil)carbonil]octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.

15

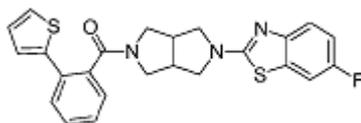


20

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 37 y a 2-cloro-4-metoxi-pirimidina. MS (ESI) masa calculada para $C_{22}H_{22}N_4O_2S$, 406.50; m/z encontrada, 407.0 $[M+H]^+$.

25 Ejemplo 46: 6-fluoro-2-[(2-tiofeno-2-ilfenil)carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-1,3-benzotiazol.

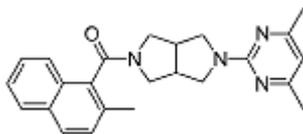
30



35 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 37 y a 2-cloro-6-fluoro-benzotiazol. MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{20}FN_3OS_2$, 449.57; m/z encontrada, 450.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 47: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[(2-metilnaftaleno-1-il)carbonil]octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.

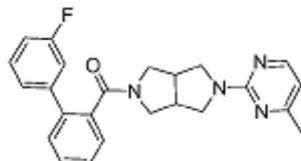
40



45 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al ácido 2-metil-naftaleno-1-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{26}N_4O$, 386.5; m/z encontrada, 387.3 $[M+H]^+$.

50 Ejemplo 48: 2-[(3'-fluorobifenil-2-il)carbonil]-5-(4-metilpirimidina-2-il)octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.

55

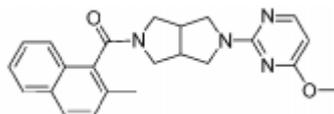


60 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 27 y al ácido 3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{23}FN_4O$, 402.46; m/z encontrada, 403.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 49: 2-(4-metoxipirimidina-2-il)-5-[(2-metilnaftaleno-1-il)carbonil]octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.

65

5

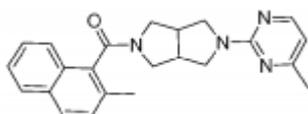


10

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 32 y al ácido 2-metil-naftaleno-uno-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{24}N_4O_2$, 388.46; m/z encontrada, 389.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 50: 2-[(2-metilnaftaleno-1-il)carbonil]-5-(4-metilpirimidina-2-il)octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.

15

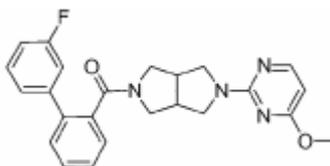


20

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al ácido 2-metil-naftaleno-uno-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{24}N_4O$, 372.46; m/z encontrada, 373.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 51: 2-[(3'-fluorobifenil-2-il)carbonil]-5-(4-metoxipirimidina-2-il)octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.

25



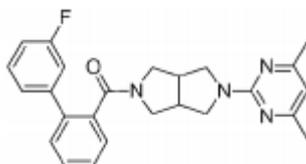
30

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 32 y al ácido 3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{23}FN_4O_2$, 418.46; m/z encontrada, 419.1 $[M+H]^+$.

35

Ejemplo 52: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[(3'-fluorobifenil-2-il)carbonil]octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.

40



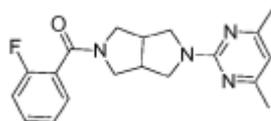
45

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al ácido 3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{25}FN_4O$, 416.49; m/z encontrada, 417.1 $[M+H]^+$.

50

Ejemplo 53: [5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(2-fluoro-fenil)-metanona.

55



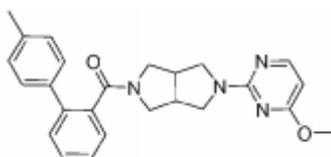
60

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al ácido 2-fluorobenzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{19}H_{21}FN_4O$, 340.4; m/z encontrada, 341.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 54: 2-(4-metoxipirimidina-2-il)-5-[(4'-metilbifenil-2-il)carbonil]octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.

65

5



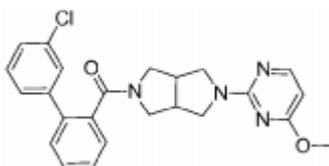
10

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 32 y al ácido 4'-metilbifenil-2-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{26}N_4O_2$, 414.50; m/z encontrada, 415.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.06 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 7.54 - 7.34 (m, 6H), 7.17 (s, 2H), 6.01 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 3.90 (s, 3H), 3.82-3.66 (m, 2H), 3.65-3.35 (m, 2H), 3.25-2.55 (m, 6H), 2.33 (s, 3H).

15

Ejemplo 55: 2-[(3'-clorobifenil-2-il)carbonil]-5-(4-metoxipirimidina-2-il)octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.

20



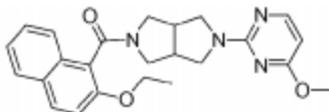
25

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 32 y al ácido 3'-clorobifenil-2-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{23}ClN_4O_2$, 434.92; m/z encontrada, 435.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.06 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 7.55 - 7.33 (m, 6H), 7.32 - 7.14 (m, 2H), 6.03 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 3.92 (s, 3H), 3.81 - 3.64 (m, 2H), 3.61-3.45 (m, 2H), 3.14 (br s, 3H), 2.91-2.55 (m, 3H).

30

Ejemplo 56: 2-[(2-etoxinaftaleno-1-il)carbonil]-5-(4-metoxipirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

35



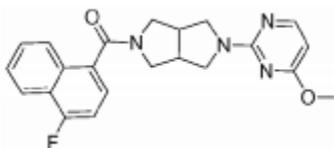
40

El compuesto del título fue preparado de acuerdo al procedimiento utilizado para el ejemplo 15 utilizando el intermedio 32 y al ácido 2-etoxi-naftaleno-1-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{26}N_4O_3$, 418.49; m/z encontrada, 419.3 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): rotámetros observados, 8.07 (t, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 7.89 - 7.76 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.6H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.4H), 7.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 0.6H), 7.46 - 7.32 (m, 1.5H), 7.31 - 7.22 (m, 1 H), 6.05-6.00 (m, 1 H), 4.32 - 3.81 (m, 7.7H), 3.80-3.52 (m, 3.0H), 3.43 - 3.31 (m, 1 H), 3.27 (dd, $J = 11.1, 5.9$ Hz, 0.6H), 3.19-3.07 (m, 1 H), 3.05-2.92 (m, 1.5H), 1.46 (t, $J = 7.0$ Hz, 1.3H), 1.36 (t, $J = 6.9$ Hz, 1.8H).

45

Ejemplo 57: 2-[(4-fluoronaftaleno-1-il)carbonil]-5-(4-metoxipirimidina-2-il)octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.

50



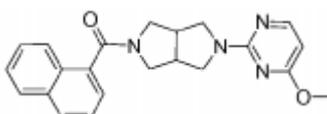
55

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 32 y al ácido 4-fluoronaftaleno-1-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{22}H_{21}FN_4O_2$, 392.43; m/z encontrada, 393.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.22 - 8.13 (m, 1 H), 8.08 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.66 - 7.53 (m, 2H), 7.43 (dd, $J = 7.8, 5.3$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J = 10.1, 7.9$ Hz, 1 H), 6.04 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 4.11 (dd, $J = 12.8, 7.8$ Hz, 1 H), 4.00 - 3.80 (m, 5H), 3.80-3.63 (m, 2H), 3.57-3.39 (m, 2H), 3.22 - 3.08 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 1 H).

60

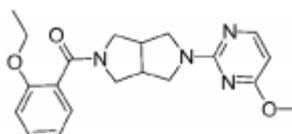
Ejemplo 58: 2-(4-metoxipirimidina-2-il)-5-(naftaleno-1-ilcarbonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

65



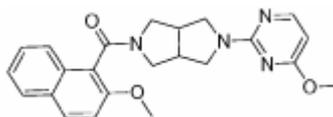
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 32 y al ácido naftaleno-1-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{22}H_{22}N_4O_2$, 374.44; m/z encontrada, 375.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.08 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 7.95 - 7.81 (m, 3H), 7.59-7.46 (m, 4H), 6.04 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 4.13 (dd, $J = 12.8$, 7.9 Hz, 1 H), 4.00 - 3.80 (m, 5H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.55-3.40 (m, 2H), 3.22 - 3.09 (m, 2H), 3.05-2.91 (m, 1 H).

Ejemplo 59: 2-[(2-etoxifenil)carbonil]-5-(4-metoxipirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



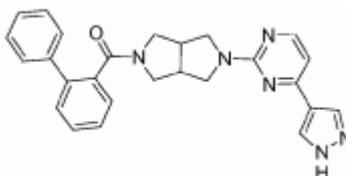
El compuesto del título fue preparado de acuerdo al procedimiento utilizado en el ejemplo 15 utilizando a 2-(4-metoxipirimidina-2-il)-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol y al ácido 2-etoxibenzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{20}H_{24}N_4O_3$, 368.44; m/z encontrada, 369.3 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.07 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 6.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.02 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 4.07 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.01 - 3.85 (m, 5H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.65 (m, 3H), 3.34-3.22 (m, 1 H), 3.16 - 2.92 (m, 2H), 1.35 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

Ejemplo 60: 2-[(2-metoxinaftaleno-1-il)carbonil]-5-(4-metoxipirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



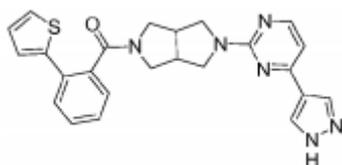
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 32 y al ácido 2-metoxi-naftaleno-1-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{24}N_4O_3$, 404.46; m/z encontrada, 405.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (rotámeros observados) 8.12 - 8.00 (m, 1 H), 7.88 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 7.80 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.6H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.4H), 7.49 (t, $J = 7.6$ Hz, 0.6H), 7.45 - 7.23 (m, 3.4H), 6.06 - 5.97 (m, 1 H), 4.16-4.02 (m, 1 H), 3.99-3.79 (m, 7H), 3.80-3.62 (m, 2H), 3.61 - 3.47 (m, 1 H), 3.41 - 3.28 (m, 1 H), 3.25 - 3.06 (m, 2H), 2.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H).

Ejemplo 61: 2-(bifenil-2-ilcarbonil)-5-[4-(1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-il]octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.



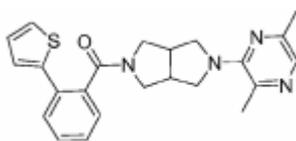
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 17 y a 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)-pirimidina. MS (ESI) masa calculada para $C_{26}H_{24}N_6O$, 436.57; m/z encontrada, 437.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 62: 2-[4-(1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-il]-5-[(2-tiofeno-2-ilfenil)carbonil]octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 37 y a 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)-pirimidina. MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{22}N_6OS$, 442.54; m/z encontrada, 443.1 $[M+H]^+$.

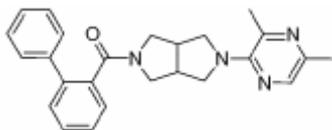
Ejemplo 63: 2-(3,6-dimetilpirazina-2-il)-5-[(2-tiofeno-2-ilfenil)carbonil]octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.



5

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 37 y a 3-cloro-2,5-dimetil-pirazina. MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{24}N_4OS$, 404.54; m/z encontrada, 405.2 $[M+H]^+$.

10 Ejemplo 64: 2-(bifenil-2-ilcarbonil)-5-(3,5-dimetilpirazina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

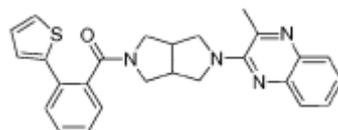


15

20 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 17 y 2-cloro-3,5-dimetil-pirazina. MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{26}N_4O$, 398.50; m/z encontrada, 399.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 65: 2-metil-3-{5-[(2-tiofeno-2-ilfenil)carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il}quinoxalina.

25



30

35 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 37 y 2-cloro-3-metil-quinoxalina. MS (ESI) masa calculada para $C_{26}H_{24}N_4OS$, 440.56; m/z encontrada, 441.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$):

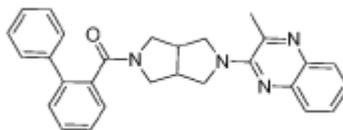
rotámetros observados 7.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.25 (m, 4H), 7.20

7.14 (m, 2H), 6.93 (br s, 1 H), 3.86 - 3.74 (m, 2H), 3.70-3.60 (br m, 1.3H), 3.58 - 3.40 (br m, 1.6H), 3.26 - 3.10 (m, 1.7H),

40 2.95-2.82 (br m, 1.7H), 2.76 (br m, 1.5H), 2.62 (s, 3H).

Ejemplo 66: 2-[5-(bifenil-2-ilcarbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-3-metilquinoxalina.

45



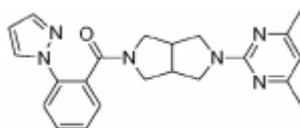
50

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 17 y a 2-cloro-3-metil-quinoxalina. MS (ESI) masa calculada para $C_{28}H_{26}N_4O$, 434.53; m/z encontrada, 435.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.85-7.72 (m, 1 H), 7.65 (br s, 1 H), 7.53 - 7.30 (m, 9H), 7.21 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 3.80-3.54 (br m, 3.5H), 3.44 - 3.28 (br m, 1.5H), 3.15-2.90 amplio (m, 2.5H), 2.85-2.70 (br m, 1.5H), 2.65-2.50(m, 4H).

55

Ejemplo 67: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[2-(1H-pirazol-1-il)fenil]carbonil]octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.

60

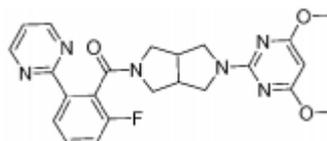


65 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 23 y al

ES 2 735 411 T3

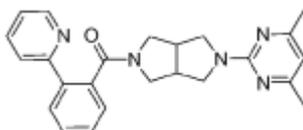
ácido 2-pirazol-1-il-benzoico. MS (ESI masa calculada para $C_{24}H_{24}N_6O$, 388.47; m/z encontrada, 389.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): rotámetros observados, 7.73 (amplio d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.52 (amplio d, $J = 7.9$ Hz, 1.6H), 7.48 - 7.39 (m, 1.3H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 6.31 (br s, 1 H), 6.22 (s, 1 H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 3.46 (dd, $J = 12.7, 4.4$ Hz, 1.4H), 3.38 (amplio s, 7H), 3.27 (dd, $J = 11.7, 4.2$ Hz, 1.3H), 3.10 (br s, 1 H), 2.90-2.65 (m, 3.3H), 2.23 (s, 6H).

Ejemplo 68: 2-(4,6-dimetoxipirimidina-2-il)-5-[(2-fluoro-6-pirimidina-2-ilfenil)carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol



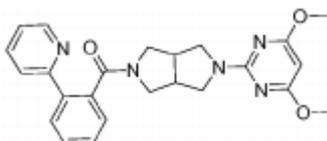
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 14 y al intermedio 39. MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{23}FN_6O_3$, 450.47; m/z encontrada, 451.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): rotámetros observados, 8.75-8.65 (m, 2H), 8.12-8.01 (m, 1 H), 7.45-7.38(m, 1 H), 7.20-7.12 (m, 1 H), 7.05 (t, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 3.96 - 3.41 (m, 12.4H), 3.32-2.27 (m, 0.7H), 3.22-3.15 (m, 0.5H), 3.06 - 2.86 (m, 2.4H).

Ejemplo 69: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[(2-piridina-2-ilfenil)carbonil]octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.



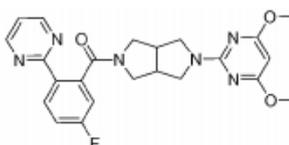
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al ácido 2-piridina-2-il-benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{25}N_5O$, 399.49; m/z encontrada, 400.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 70: 2-(4,6-dimetoxipirimidina-2-il)-5-[(2-piridina-2-ilfenil)carbonil]octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.



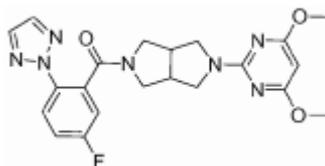
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 39 y al ácido 2-piridina-2-il-benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{25}N_5O_3$, 431.49; m/z encontrada, 432.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.49 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 7.69 - 7.49 (m, 3H), 7.48 - 7.29 (m, 3H), 7.15-7.04 (m, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 3.92 (m, 2H), 3.61 (m, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.35-3.15 (m, 3H), 2.98 - 2.65 (m, 3H).

Ejemplo 71: 2-(4,6-dimetoxipirimidina-2-il)-5-[(5-fluoro-2-pirimidina-2-ilfenil)carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol



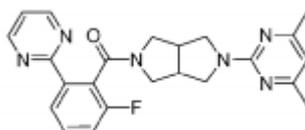
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 39 y al intermedio 13. MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{23}FN_6O_3$, 450.18; m/z encontrada, 451.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.68 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.25 (dd, $J = 8.7, 5.5$ Hz, 1 H), 7.28-7.15 (m, 2H), 7.12 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1 H), 5.31 (s, 1 H), 3.84 (m, 7H), 3.63 - 3.33 (m, 5H), 3.13 - 2.86 (m, 4H).

Ejemplo 72: 2-(4,6-dimetoxipirimidina-2-il)-5-[[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



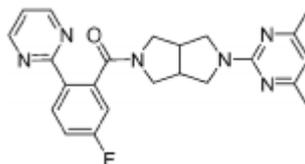
5
10 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 39 y al intermedio 1. MS (ESI) masa calculada para $C_{22}H_{22}FN_7O_3$, 439.18; m/z encontrada, 440.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.89 (dd, $J = 8.9, 4.7$ Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.25 - 7.01 (m, 2H), 5.32 (s, 1 H), 3.77 (m, 8H), 3.67 - 3.54 (m, 2H), 3.52 - 3.26 (m, 3H), 3.01 - 2.78 (m, 3H).

15 Ejemplo 73: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[(2-fluoro-6-pirimidina-2-ilfenil)carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



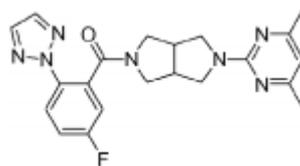
20
25 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al intermedio 14. MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{23}FN_6O$, 418.47; m/z encontrada, 419.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.75-8.65 (m, 2H), 8.10-7.96 (m, 1.2H), 7.40 (dd, $J = 13.8, 8.0$ Hz, 1.2H), 7.24 - 7.08 (m, 2.7H), 7.08-7.00 (m, 0.8H), 6.22 (s, 1 H), 4.00 - 3.39 (m, 7H), 3.34 - 3.14 (m, 1 H), 3.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.23 (s, 6H).

30 Ejemplo 74: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[(5-fluoro-2-pirimidina-2-ilfenil)carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



35
40 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al intermedio 13. MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{23}FN_6O$, 418.47; m/z encontrada, 419.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.81 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.36 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 1 H), 7.44 - 7.14 (m, 3H), 6.44 (s, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 3.98 - 3.75 (m, 2H), 3.76 (m, 5H), 3.24 - 2.97 (m, 3H), 2.32 (s, 6H).

45 Ejemplo 75: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

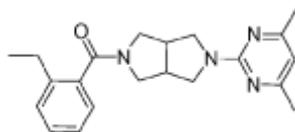


50
55 El compuesto de título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al intermedio 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407.45, m/z encontrada 408.2 $[M+1]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.97 - 7.92 (m, 1 H), 7.73 (s, 2H), 7.23 - 7.06 (m, 2H), 6.30 (s, 1 H), 3.90 - 3.80 (m, Hz, 2H), 3.72 - 3.55 (m, 5.9 Hz, 4H), 3.53 (m, Hz, 1 H), 3.39 (br s, 1 H), 3.08 - 2.87 (m, 4H), 2.30 (s, 6H).

60 Ejemplo 76: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[(2-etilfenil)carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

65

5

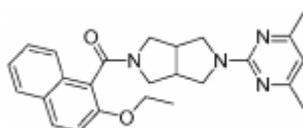


10 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al ácido 2-etilbenzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{21}H_{26}N_4O$, 350.47; m/z encontrada, 351.3 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.34 (m, 4H), 6.30 (s, 1 H), 3.93 (m, 2H), 3.77 (dd, $J = 11.6, 7.3$ Hz, 1 H), 3.64 (m, 2H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 3.16 - 3.02 (m, 2H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

15

Ejemplo 77: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[(2-etoxinaftaleno-1-il)carbonil]octahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol.

20

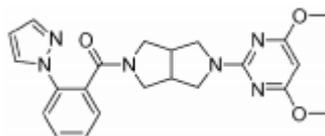


25 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al ácido 2-etoxi-naftaleno-1-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{28}N_4O_2$, 416.53; m/z encontrada, 417.2 $[M+H]^+$.

30

Ejemplo 78: 2-(4,6-dimetoxipirimidina-2-il)-5-[[2-(1 H-pirazol-1-il)fenil]carbonil]octahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol.

35



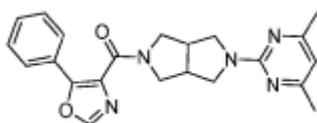
40

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 29 y al ácido 2-pirazol-1-il-benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{22}H_{24}N_6O_3$, 420.46; m/z encontrada, 421.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.59 - 7.29 (m, 5H), 6.31 (br s, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 3.90 - 3.64 (m, 7.8H), 3.61 - 3.41 (m, 2.2H), 3.40-3.05 (m, 3H), 2.95-2.65 (m, 3H).

45

Ejemplo 79: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[(5-fenil-1,3-oxazol-4-il)carbonil]octahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol.

50

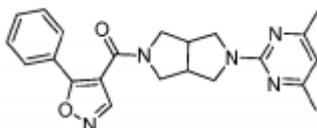


50 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al ácido 5-fenil-oxazol-4-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{22}H_{23}N_5O_2$, 389.46; m/z encontrada, 390.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.91 (m, 2H), 7.86 (s, 1 H), 7.46 - 7.33 (m, 3H), 6.28 (s, 1 H), 4.03 - 3.83 (m, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.64 - 3.47 (m, 3H), 3.08 - 2.98 (m, 2H), 2.29 (m, 6H).

55

Ejemplo 80: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[(5-fenilisoxazol-4-il)carbonil]octahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol.

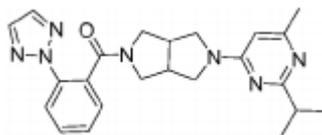
60



65 El compuesto de título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al ácido 5-fenilisoxazol-4-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{22}H_{23}N_5O_2$, 389.46; m/z encontrada, 390.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.37 (s, 1 H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 3H), 6.30 (s, 1 H), 4.00 - 3.80 (m, 2H),

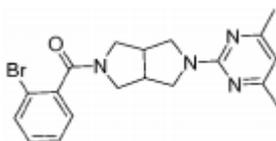
3.73 (m, 2H), 3.36 (dd, $J = 11.7, 4.5$ Hz, 1 H), 3.16 - 2.85 (m, 3H), 2.37 - 2.22 (s, 6H), 3.59-3.42 (m, 2H).

Ejemplo 81: [5-(2-isopropil-6-metil-pirimidina-4-il)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-(2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona.



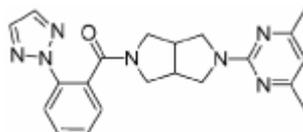
El compuesto de título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 20 y a 4-cloro-2-isopropil-6-metil-pirimidina. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}N_7O$, 417.51, m/z encontrada 418.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.73 (s, 2H), 7.59 - 7.38 (m, 3H), 5.92 (s, 1 H), 3.97 - 2.85 (m, 10H), 2.35 (s, 3H), 1.33 - 1.21 (m, 6H).

Ejemplo 82: 2-[(2-bromofenil)carbonil]-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol.



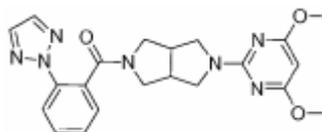
El compuesto de título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al ácido 2-bromobenzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{19}H_{21}BrN_4O$, 401.31; m/z encontrada, 401.1, 403.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 83: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrolo[3,4-c]pirrol



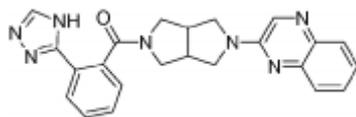
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al intermedio 2. MS (ESI) masa calculada para $C_{21}H_{23}N_7O$, 389.46; m/z encontrada, 374.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.74 (br s, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 1 H), 7.42 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 6.29 (s, 1 H), 3.93 - 3.81 (m, 2H), 3.64 (m, 3H), 3.48 (dd, $J = 11.6, 4.2$ Hz, 1 H), 3.36 (br s, 1 H), 3.08 - 2.86 (m, 3H), 2.30 (s, 6H).

Ejemplo 84: 2-(4,6-dimetoxipirimidina-2-il)-5-[[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrolo[3,4-c]pirrol



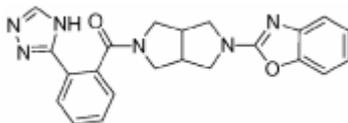
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 20 y a 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina. MS (ESI) masa calculada para $C_{21}H_{23}N_7O_3$, 421.46; m/z encontrada, 422.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.05 - 7.95 (m, 2H), 7.75 (br s, 1 H), 7.57 - 7.48 (m, 1 H), 7.46-7.41 (m, 2H), 5.39 (s, 1 H), 3.93 - 3.79 (m, 5H), 3.76 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.56 (dd, $J = 11.8, 5.4$ Hz, 1 H), 3.49 - 3.33 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.89 (s, 3H).

Ejemplo 85: 2-[5-[[2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]carbonil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]quinoxalina.



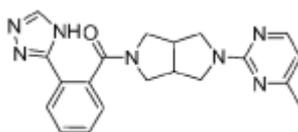
5 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 35 y al ácido 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{21}N_7O$, 411.47; m/z encontrada, 412.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 8.28 (s, 1 H), 8.11 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.01 (br s, 1 H), 7.89 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1 H), 7.59 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 3.89-4.00 (m, 2H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.71-3.64 (m, 1 H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.20-2.98 (m, 3H).

15 Ejemplo 86: 2-[5-[[2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-1,3-benzoxazol.



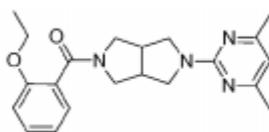
20 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 28 y al ácido 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{22}H_{20}N_6O_2$, 400.43; m/z encontrada, 401.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 8.15-8.02 (m 2H), 7.56 - 7.40 (m, 2H), 7.347-7.30(m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1 H), 7.17 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1 H), 7.05 - 6.98 (m, 1 H), 3.98 - 3.42 (m, 7H), 3.26 - 2.93 (m, 3H).

25 Ejemplo 87: 2-(4-metilpirimidina-2-il)-5-[[2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]carbonil]octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.



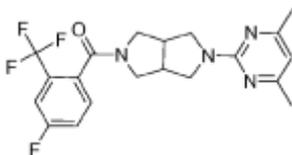
30 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 27 y al ácido 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{20}H_{21}N_7O$, 375.55; m/z encontrada, 376.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 8.18 - 8.04 (m, 3H), 7.55-7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1 H), 6.39 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 3.96 - 3.79 (m, 2H), 3.77 - 3.63 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 1 H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 1 H), 3.05-2.98 (m, 1 H), 2.95-2.90 (m, 1 H), 2.33 (s, 3H).

40 Ejemplo 88: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[2-(etoxifenil)carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



45 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al ácido 2-etoxibenzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{21}H_{26}N_4O_2$, 366.46; m/z encontrada, 367.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7.21 (m, 2H), 7.03 - 6.91 (m, 1 H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.26 (d, J = 20.0 Hz, 1 H), 4.04 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.76 (dd, J = 11.5, 7.3 Hz, 1 H), 3.69-3.59 (m, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 1 H), 3.12 - 2.89 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

55 Ejemplo 89: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol



60 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al

65

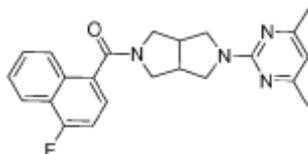
ES 2 735 411 T3

ácido 2-trifluorometil-4-fluorobenzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{20}H_{20}F_4N_4O$, 408.4; m/z encontrada, 409.2 [M+H]⁺.
¹H NMR (CDCl₃): 7.46 - 7.27 (m, 3H), 6.37 - 6.25 (m, 1 H), 4.01-3.87 (m, 2H), 3.82-3.76 (m 1 H), 3.67-3.57 (m, 2H), 3.53 - 3.38

5 (m, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 2H), 3.04-2.96 m, 1H), 2.31 (s 6H).

Ejemplo 90: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[(4-fluoronaftaleno-1-il)carbonil]octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.

10



15

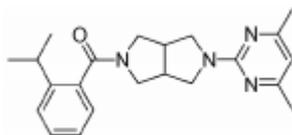
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al ácido 4-fluoronaftaleno-1-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{23}FN_4O$, 390.45; m/z encontrada, 391.2 [M+H]⁺.
¹H NMR (CDCl₃): 8.16-8.10(m 1 H), 7.92 - 7.82 (m, 1 H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.403-7.36(m, 1H), 7.14 (dd, J = 10.2, 7.8 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 1 H), 3.84 - 3.63 (m, 3H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 1 H), 2.30 (s, 6H).

20

25

Ejemplo 91: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[2-(1-metiletil)fenil]carbonil]octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.

30



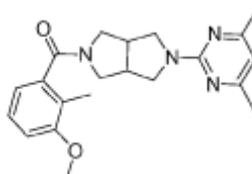
35

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al ácido 2-isopropil-benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{22}H_{28}N_4O$, 364.48; m/z encontrada, 365.3 [M+H]⁺.
¹H NMR (CDCl₃): 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.23 - 7.10 (m, 2H), 6.30 (s, 1 H), 4.00-3.86 (m, 2H), 3.79-3.73 (m, 1 H), 3.71-3.58 (m, 2H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.19 - 2.89 (m, 4H), 2.30 (s, 6H), 1.29 - 1.17 (m, 6H).

40

Ejemplo 92: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[(3-metoxi-2-metilfenil)carbonil]octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol.

45



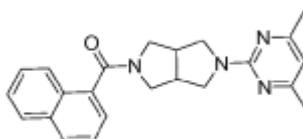
50

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 23 y al ácido 3-metoxi-2-metil-benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{21}H_{26}N_4O_2$, 366.47; m/z encontrada, 367.2 [M+H]⁺.
¹H NMR (CDCl₃): 7.19 (dd, J = 14.3, 6.5 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J = 14.3, 7.8 Hz, 2H), 6.30 (s, 1 H), 4.01 - 3.85 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (dd, J = 11.6, 7.3 Hz, 1 H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 3.15 - 3.00 (m, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 1 H), 2.30 (s, 6H), 2.14 (s, 3H).

55

Ejemplo 93: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-(naftaleno-1-ilcarbonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

60

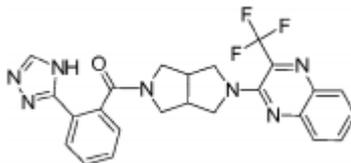


65

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 23 y al ácido naftaleno-1-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{24}N_4O$, 372.46; m/z encontrada, 373.2 [M+H]⁺.
¹H NMR (CDCl₃):

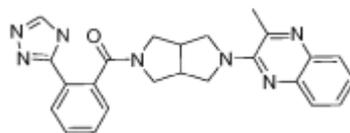
7.91 - 7.79 (m, 3H), 7.54 - 7.40 (m, 4H), 6.30 (s, 1 H), 4.11 (dd, $J = 12.8, 7.9$ Hz, 1 H), 3.92 (dd, $J = 11.6, 7.6$ Hz, 1 H), 3.80 (dd, $J = 12.8, 4.9$ Hz, 1 H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 3.49 - 3.36 (m, 2H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 1 H), 2.31 (s, 6H).

5 Ejemplo 94: 2-[5-[[2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]carbonil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-3-(trifluorometil)quinoxalina.



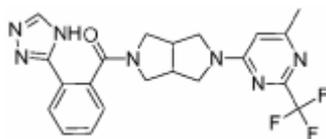
10
15
[
] El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 30 y al ácido 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{20}F_4N_7O$, 479.47; m/z encontrada, 480.2 $[M+H]^+$.
20 1H NMR ($CDCl_3$): 8.12 - 7.93 (m, 3H), 7.77 (dd, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1 H), 7.69 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 1 H), 7.52 - 7.41 (m, 3H), 7.38-7.34 (m, 1 H), 4.01 - 3.79 (m, 3H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 3.49 (dd, $J = 23.0, 15.0$ Hz, 2H), 3.16 - 2.88 (m, 3H).

Ejemplo 95: 2-metil-3-[5-[[2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]carbonil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1 H)-il]quinoxalina.



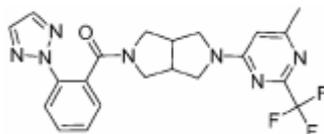
25
30 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 29 y al ácido 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{23}N_7O$, 425.49; m/z encontrada, 426.3 $[M+H]^+$.
35 1H NMR ($CDCl_3$): 8.13 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.83 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1 H), 7.72 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1 H), 7.59 - 7.35 (m, 5H), 4.00 - 3.65 (m, 5H), 3.47 (s, 2H), 3.22 - 2.89 (m, 3H), 2.70 (s, 3H).

Ejemplo 96: 2-[6-metil-2-(trifluorometil)pirimidina-4-il]-5-[[2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]carbonil]octahidropirrolo[3,4-c]pirrol.



40
45 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 31 y al ácido 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{21}H_{20}F_3N_7O$, 443.43; m/z encontrada, 444.2 $[M+H]^+$.
50 1H NMR ($CDCl_3$): 8.11 - 7.99 (m,2H), 7.55 - 7.42 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 1 H), 6.17 (br s, 1 H), 3.92-3.39 (m, 7H), 3.15-2.90 (m 3H), 2.42 (s, 3H).

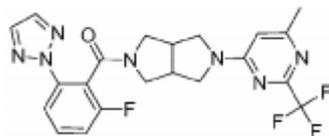
Ejemplo 97: 2-[6-metil-2-(trifluorometil)pirimidina-4-il]-5-[[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrolo[3,4-c]pirrol.



55
60 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 31 y al intermedio 2. MS (ESI) masa calculada para $C_{21}H_{20}F_3N_7O$, 443.43; m/z encontrada, 444.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.74 (s, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 1 H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 6.22 (br s, 1 H), 4.05 - 3.33 (m, 7H),
65

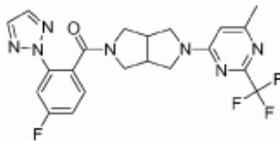
3.24 - 2.91 (m, 3H), 2.45 (s, 3H).

Ejemplo 98: 2-[[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-5-[6-metil-2-(trifluorometil)pirimidina-4-il]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



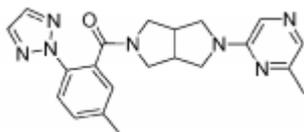
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 31 y al intermedio 12. MS (ESI) masa calculada para $C_{21}H_{19}F_4N_7O$, 461.42; m/z encontrada, 462.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.91 - 7.78 (m, 2H), 7.72 (s, 1 H), 7.54 - 7.43 (m, 1 H), 7.20 - 7.10 (m, 1 H), 6.30-6.20 (br m, 1H), 4.07 - 3.52 (m, 6H), 3.42 - 3.02 (m, 4H), 2.47 (d, $J = 19.9$ Hz, 3H).

Ejemplo 99: 2-[[4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-5-[6-metil-2-(trifluorometil)pirimidina-4-il]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



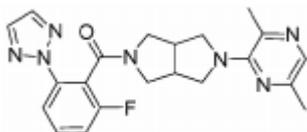
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 31 y al intermedio 4. MS (ESI) masa calculada para $C_{21}H_{19}F_4N_7O$, 461.42; m/z encontrada, 462.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.76 (br s, 3H), 7.47 - 7.36 (m, 1 H), 7.19 - 7.09 (m, 1 H), 6.22 (br s, 1H), 4.05 - 3.32 (m, 7H), 2.98 (dd, $J = 40.7, 34.8$ Hz, 3H), 2.44 (s, 3H).

Ejemplo 100: 2-(6-metilpirazina-2-il)-5-[[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol



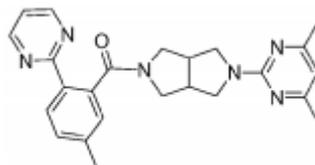
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 8 y a 2-cloro-6-metil-pirazina. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}N_7O$, 389.46; m/z encontrada 390.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.87 - 7.81 (m, 1 H), 7.75 - 7.53 (m, 4H), 7.35 - 7.29 (m, 1 H), 7.24 - 7.18 (m, 1 H), 3.94 - 3.83 (m, 1 H), 3.80 - 3.66 (m, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 1 H), 3.50 - 3.30 (m, 3H), 3.12 - 2.90 (m, 3H), 2.41 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).

Ejemplo 101: 2-(3,6-dimetilpirazina-2-il)-5-[[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol



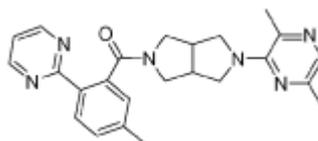
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 34 y al intermedio 12. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407.45; m/z encontrada 408.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 1 H), 7.20 - 7.12 (m, 1 H), 3.97 - 3.90 (m, 1 H), 3.86 - 3.40 (m, 6H), 3.32 - 3.22 (m, 1 H), 3.13 - 2.91 (m, 2H), 2.55 - 2.49 (m, 3H), 2.39 - 2.33 (m, 3H).

Ejemplo 102: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[(5-metil-2-pirimidina-2-ilfenil)carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol



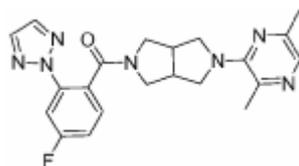
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al ácido 5-metil-2-pirimidina-2-il-benzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{26}N_6O$, 414.51; m/z encontrada 415.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.74 (d, *J* = 4.9, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.1, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1 H), 7.17 - 7.15 (m, 1 H), 7.10 - 7.03 (m, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 3.95 - 3.79 (m, 2H), 3.76 - 3.61 (m, 3H), 3.59 - 3.40 (m, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 1 H), 3.09 - 2.87 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.30 (s, 6H).

Ejemplo 103: 2-(3,6-dimetilpirazina-2-il)-5-[(5-metil-2-pirimidina-2-ilfenil)carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol



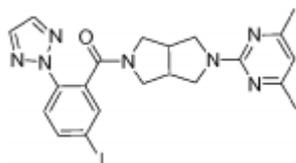
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 34 y al ácido 5-metil-2-pirimidina-2-il-benzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{26}N_6O$, 414.51; m/z encontrada 415.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.77 (d, *J* = 4.9, 2H), 8.22 (d, *J* = 8.1, 1H), 7.73 (s, 1 H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1 H), 7.11 (t, *J* = 4.8, 1 H), 3.96 - 3.89 (m, 1 H), 3.86 - 3.79 (m, 1 H), 3.74 - 3.61 (m, 2H), 3.57 - 3.51 (m, 1 H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 3.18 - 3.12 (m, 1 H), 3.08 - 2.98 (m, 1 H), 2.96 - 2.86 (m, 1 H), 2.50 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

Ejemplo 104: 2-(3,6-dimetilpirazina-2-il)-5-[[4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 34 y al intermedio 4. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407.45; m/z encontrada 408.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.83 - 7.72 (m, 4H), 7.42 (dd, *J* = 8.5, 5.8, 1H), 7.14 (ddd, *J* = 8.5, 7.8, 2.5, 1 H), 3.94 - 3.86 (m, 1 H), 3.82 - 3.74 (m, 1 H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 3.56 - 3.47 (m, 1 H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 3.10 - 2.82 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

Ejemplo 105: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[5-yodo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

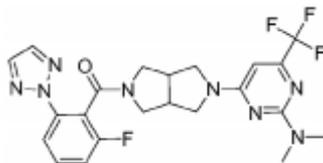


El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al intermedio 12. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}IN_7O$, 515.36; m/z encontrada 516.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.87 - 7.80 (m, 1 H), 7.79 - 7.67 (m, 4H), 6.30 (s, 1 H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 3.74 - 3.56 (m, 3H), 3.53 - 3.30 (m, 2H), 3.13 - 2.85 (m, 3H), 2.29 (s, 6H).

Ejemplo 106: 4-[5-[[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-N,N-dimetil-6-(trifluorometil)pirimidina-2-amina.

5

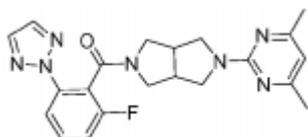
10



15

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 36 y al intermedio 12. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{22}F_4N_8O$, 490.47; m/z encontrada 491.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.89 - 7.64 (m, 3H), 7.56 - 7.44 (m, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 6.01 - 5.74 (m, 1 H), 4.10 - 2.86 (m, 16H).
Ejemplo 107: [5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-(2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona.

20



25

Método A:

[5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-(2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona.

30

A un matraz de fondo redondo de 3 l de 3 cuellos con una línea de nitrógeno, una sonda de temperatura, una manta de calefacción, un condensador de reflujo, y un agitador mecánico, y un depurador de 1 N de NaOH acuoso se le agregó ácido 2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-ilbenzoico (intermedio 12, 120.98 gramos, 75% masa, 90.74 gramos reales, 438 mmol) en tolueno (1 l). La mezcla fue calentada a 50 °C durante una hora agitándose. La mezcla fue enfriada entonces a 25 °C y se agregó cloruro de tionilo (47.9 mililitros, 657 mmol). La mezcla fue calentada nuevamente a 50 °C y se mantuvo a esa temperatura durante una hora. Durante este tiempo, en un reactor recubierto separado de 5 l equipado con un agitador mecánico y una sonda de temperatura, se agregó tolueno (600 ml), carbonato de sodio acuoso (185.7 gramos, 1.75 milimoles en 1.6 l de agua), y 2-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-octahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-HOAc (intermedio 23, 122 g, 438 mmol). Esta mezcla bifásica fue enfriada a 0 °C. Después de enfriarse a 0 °C, el líquido espeso original fue vertido a través de un filtro y agitando sobre la mezcla bifásica de aminas y de carbonato de sodio acuoso. A la mezcla se le permitió calentarse a la temperatura del cuarto. Después de 2 horas, se agregó 2-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-octahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-HOAc (4 g, 14 mmol) adicional y la mezcla fue agitada durante 30 minutos adicionales. Al final de este periodo, las capas fueron separadas y se agregaron 100 ml de metanol a la capa orgánica. La capa orgánica fue secada sobre $MgSO_4$, filtrada, y concentrada a un sólido blanco. Este sólido fue absorbido en etanol (1.4 l) y calentado a 77 °C. La mezcla fue enfriada entonces a 55 °C y sembrada con un material previamente cristalizado. (Nota: Las semillas fueron generadas a partir de la mezcla del producto inicial en 2-propano a a la temperatura del cuarto [100 mg/mililitros]). La mezcla fue enfriada a la temperatura del cuarto a una tasa de 5 °C por hora. Después de agitarse a la temperatura del cuarto durante 14 horas, la mezcla fue filtrada y secada para suministrar a producto final en forma de un sólido cristalino blanco (136.84 gramos, 74%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.88 - 7.78 (m, 1.78H), 7.75 - 7.69 (s, 1.22H), 7.51 - 7.43 (m, 1 H), 7.17 - 7.11 (m, 1 H), 6.30 - 6.28 (m, 1 H), 4.03 - 3.48 (m, 7H), 3.29 - 3.21 (m, 1 H), 3.15 - 2.92 (m, 2H), 2.30 (s, 6H). MS (ESI) masa calculada para $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407.19; m/z encontrada, 408 $[M+H]^+$. Anal. calcd. Para $C_{21}H_{22}FN_7O$, 61.90, H, 5.44, N, 24.06; encontrada C, 61.83, H, 5.42, N, 24.08.

50

Método B:

55

Paso A: Un reactor de una sola pieza EasyMax fue equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura, un condensador de reflujo y un depurador de NaOH. Al reactor se le agregó ácido benzoico de 2-fluoro-6-triazol-2-ilo (15.01 gramos, 72.5 milimoles) y tolueno (150.0 gramos), y entonces se agregó N, N dimetilformamida (0.06 g, 0.26 mmol). La reacción fue mantenida a 20 °C antes de la adición de cloruro de tionilo (11.31 gramos, 94.1 mmol) a través de una bomba de infusión. La mezcla de la reacción fue calentada entonces a 50 °C durante 15 minutos y entonces fue agitada a aquella temperatura durante 1.5 horas. La mezcla fue calentada entonces a 55 °C y 20.4 gramos de solvente fueron destilados al vacío para generar a 139.4 gramos de la solución de cloruro ácido la cual fue utilizada en el paso C más adelante.

60

65

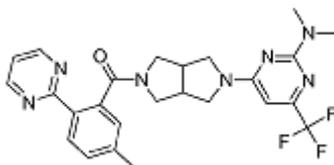
Paso B. En un reactor cubierto de 500 ml equipado con un agitador mecánico, con un termómetro y con un condensador de reflujo fue cargado con 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol, una sal de bis-HCl (21.01 g, 72.1 mmol) y tolueno (60.1 g) y la mezcla espesa fue agitada 0 °C. Entonces se disolvió por separado a

carbonato de sodio (30.6 gramos, 288.7 milimoles) en agua (151.5 gramos) y luego se agregó al líquido espeso durante 15 minutos para generar a la solución cruda de aminas que es utilizada directamente en el paso C.

5 Paso C. A la solución cruda de aminas del paso B en un reactor de 500 ml mantenido a 0 °C se agregó a la solución cruda de cloruro ácido del paso 1 y la reacción fue mantenida a 0 °C durante otros 15 minutos, y luego se calentó a 30 °C durante 30 minutos. Durante este tiempo el producto empezó a precipitarse y la capa acuosa formó a un líquido espeso. La reacción fue enfriada entonces a 20 °C durante 30 minutos y agitada a esta temperatura durante la noche. La mezcla fue calentada entonces a 75 °C durante 40 minutos y agitada durante 35 minutos. La agitación paró entonces y después de 30 minutos la capa acuosa fue removida. A la capa orgánica se agregó agua entonces (90.0 gramo) y la mezcla fue agitada durante 20 minutos a 75 °C, cuando el agitador fue detenido nuevamente. Después de 10 minutos, la capa acuosa fue removida. A lo que quedó de la capa orgánica se agregó agua (90.0 gramo) y la mezcla fue agitada nuevamente a 75 °C durante 15 minutos, antes de que el agitador sea detenido nuevamente, y después de 10 minutos, la capa acuosa fue removida nuevamente. La destilación de la solución de tolueno remanente fue realizada entonces (a 75 °C, 350 mbar) para remover a 70 ml del solvente. La solución remanente fue enfriada entonces a 50 °C, y agitada durante 20 minutos antes de la adición del ejemplo 107 (0.04 gramos, de cristales de siembra para iniciar la cristalización). La reacción fue agitada entonces a 50 °C durante 1.5 horas, y entonces la suspensión delgada fue enfriada a 30 °C durante una hora y luego enfriada a 0 °C durante una hora. Después de 90 minutos, el producto fue aislado mediante una filtración de succión, la torta del filtrado fue lavada con ciclohexano (75 g), luego lavada con agua (85.0 gramo) y la torta del producto húmedo fue secada al vacío a 55 °C durante la noche para generar al compuesto del título (25.21 g, 83%). La pureza fue evaluada mediante HPLC (99.3 por ciento, 99.6 por ciento, y 99.3 por ciento área (a 254, 235, y 280 nm, respectivamente).

25 Paso D: el producto del paso C (20.0 gramos, 48.9 milimoles) fue agregado a un reactor de una sola pieza EasyMax y este fue activado. En ese momento se agregó carbón (Norit CN1, 2.00 g), etanol (120.0 g) y 2-propanol (20.0 g). La mezcla fue calentada a 85 °C durante 30 minutos, luego agitada durante 45 minutos, entonces enfriada a 75 °C durante 15 minutos. La mezcla fue filtrada entonces por medio de un filtro de fibra de vidrio, el filtro fue lavado con 2-propanol (20.0 gramos) que fue calentado previamente a 70 °C. Las filtraciones fueron colocadas entonces en un reactor recubierto de 500 ml equipado con un agitador mecánico, con un condensador de reflujo y con un termómetro y se calentó a 85 °C, se agitó durante 5 minutos, se enfrió a 55 °C durante 20 minutos y después de 10 minutos a 55 °C una suspensión del ejemplo 107 (0.02 gramos) fue agregada en 2-propanol (0.20 gramos). La suspensión delgada resultante fue agitada a 55 °C durante una hora, luego fue enfriada a 45 °C durante una hora y agitada durante 30 minutos antes de que se enfríe a 0 °C durante 3 horas y fue agitada a aquella temperatura durante la noche. Después de 13 horas, el producto fue aislado mediante filtración de succión, la torta de la filtración fue lavada por medio del reactor con 2-propanol (40.0 gramos, a 10 °C), para suministrar a la torta del producto húmedo que fue secada al vacío a 60 °C durante la noche para generar al compuesto del título (18.18 gramos, 91.3%) en forma de un sólido cristalino entre blanco y blanquecino. La pureza fue evaluada mediante HPLC (99.7 por ciento, 99.8 por ciento y 99.6 por ciento área (a 254, 235, y 280 nm, respectivamente). Ensayos para detectar solventes residuales mostraron lo siguiente: etanol 1089 ppm, 2-propanol 348 ppm, tolueno 202 ppm, ciclohexano menor a 20 ppm.

40 Ejemplo 108: [3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-6-(trifluorometil)pirimidina-2-amina de N,N-dimetil-4-{5-[(5-metil-2-pirimidina-2-ilfenil)carbonil]}hexahidropirrol.

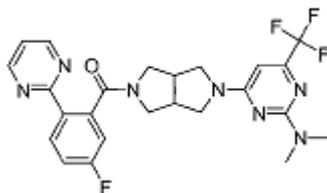


50 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 36 y al ácido 5-metil-2-pirimidina-2-il-benzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{26}F_3N_7O$, 497.53; m/z encontrada 498.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.67 (dd, $J = 20.0, 4.9$, 2H), 8.20 (d, $J = 10.1$, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1 H), 7.19 - 7.15 (m, 1 H), 7.13 - 7.03 (m, 1 H), 5.85 (br s, 1 H), 3.98 - 2.83 (m, 16H), 2.42 (s, 3H).

60 Ejemplo 109: 4-{5-[(5-fluoro-2-pirimidina-2-ilfenil)carbonil]}hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-N,N-dimetil-6-(trifluorometil)pirimidina-2-amina.

65

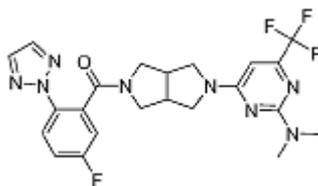
5



10 El título del compuesto fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 36 y al intermedio 13. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{23}F_4N_7O$, 501.49; m/z encontrada 502.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.70 (d, $J = 4.9$, 2H), 8.38 - 8.31 (m, 1 H), 7.24 - 7.17 (m, 1 H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 5.86 (br s, 1 H), 4.06 - 2.78 (m, 16H).

15 Ejemplo 110: 4-[5-[[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-N,N-dimetil-6-(trifluorometil)pirimidina-2-amina.

20

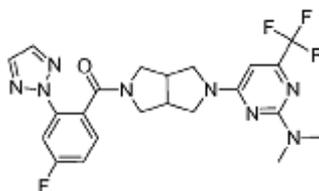


25

30 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 36 y al intermedio 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{22}F_4N_8O$, 490.46; m/z encontrada 490.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.00 - 7.92 (m, 1 H), 7.78 - 7.64 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1 H), 7.17 - 7.11 (m, 1 H), 5.87 (br s, 1 H), 3.96 - 2.87 (m, 16H).

35 Ejemplo 111: [5-(2-dimetilamino-6-trifluorometil-pirimidina-4-il)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-(4-fluoro-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona.

40

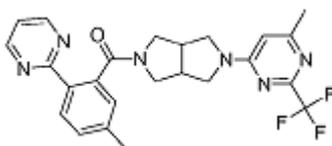


45

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 36 y al intermedio 4. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{22}F_4N_8O$, 490.46; m/z encontrada 490.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.84 - 7.64 (m, 3H), 7.45 - 7.36 (m, 1 H), 7.20 - 7.07 (m, 1 H), 5.87 (br s, 1 H), 4.04 - 2.79 (m, 16H).

50 Ejemplo 112: pirimidina-4-il]octahidropirrolo[3,4-c]pirrol de 2-[[5-metil-2-pirimidina-2-ilfenil]carbonil]-5-[6-metil-2-(trifluorometilo).

55



60

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 31 y al ácido 5-metil-2-pirimidina-2-il-benzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{23}F_3N_6O$, 468.48; m/z encontrada 469.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.80 - 8.68 (m, 2H), 8.27 - 8.13 (m, 1 H), 7.35 - 7.29 (m, 1 H), 7.20 - 7.03 (m, 2H), 6.31 - 6.04 (m, 1

65

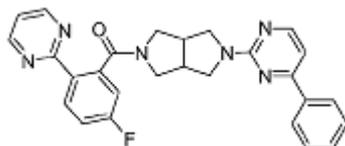
1

H), 4.15 - 2.80 (m, 10H), 2.56 - 2.30 (m, 6H).

Ejemplo 113: 2-[(5-fluoro-2-pirimidina-2-ilfenil)carbonil]-5-(4-fenilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

5

10

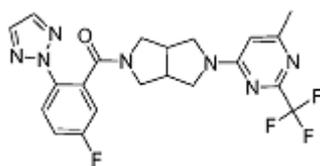


El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 26 y al intermedio 13. MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{23}FN_6O$, 466.52; m/z encontrada 467.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.72 - 8.66 (m, 2H), 8.44 - 8.29 (m, 2H), 8.16 - 8.02 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 7.21 - 7.14 (m, 1 H), 7.10 - 7.06 (m, 1 H), 7.01 - 6.98 (m, 1 H), 6.87 (br s, 1 H), 4.05 - 3.50 (m, 7H), 3.31 - 2.98 (m, 3H).

Ejemplo 114: 2-[[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-5-[6-metil-2-(trifluorometil)pirimidina-4-il]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

25

30



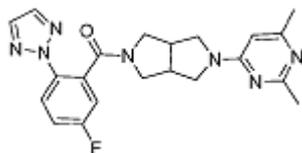
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 21 y a 4-cloro-6-metil-2-trifluorometil-pirimidina. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{19}F_4N_7O$, 461.42; m/z encontrada 462.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.04 - 7.87 (m, 1 H), 7.81 - 7.63 (m, 1 H), 7.29 - 7.18 (m, 1 H), 7.17 - 7.08 (m, 1 H), 6.31 - 6.03 (m, 1 H), 4.13 - 2.84 (m, 10H), 2.44 (s, 3H).

35

Ejemplo 115: [5-(2,6-dimetil-pirimidina-4-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(5-fluoro-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona.

40

45

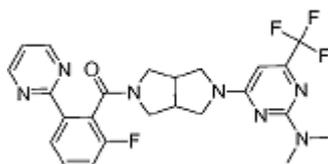


El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 21 y a 4-cloro-2,6-dimetil-pirimidina. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407.45, m/z encontrada 408.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$) 7.97 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1 H), 7.73 (s, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1 H), 7.16 - 7.10 (m, 1 H), 5.94 (s, 1 H), 3.95 - 2.88 (m, 10H), 2.50 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

50

Ejemplo 116: 4-{5-[(2-fluoro-6-pirimidina-2-ilfenil)carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il}-N,N-dimetil-6-(trifluorometil)pirimidina-2-amina.

60

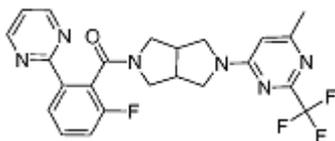


El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 36 y al intermedio 14. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{23}F_4N_7O$, 501.49; m/z encontrada 502.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400

65

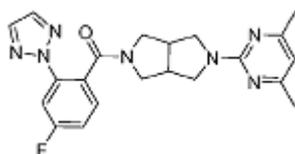
MHz, CDCl₃): 8.86 - 8.63 (m, 2H), 8.22 - 8.05 (m, 1 H), 7.56 - 7.40 (m, 1 H), 7.29 - 7.18 (m, 1 H), 7.12 (br s, 1 H), 6.03 - 4.19 - 2.90 (m, 16H).

5 Ejemplo 117: pirimidina-4-il]octahidropirrol[3,4-c]pirrol de 2-[(2-fluoro-6-pirimidina-2-ilfenil)carbonil]-5-[6-metil-2-(trifluorometilo).



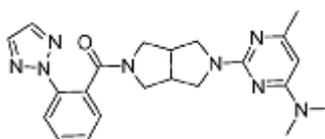
15 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 31 y al intermedio 14. MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₀F₄N₆O, 472.45; m/z encontrada 473.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.81 - 8.72 (m, 2H), 8.21 - 8.01 (m, 1 H), 7.54 - 7.42 (m, 1 H), 7.27 - 7.20 (m, 1 H), 7.18 - 7.10 (m, 1 H), 6.36 - 4.19 - 2.93 (m, 10H), 2.60 - 2.29 (m, 3H).

20 Ejemplo 118: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



30 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al intermedio 1. MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₂N₇O, 408.45; m/z encontrada 408.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.81 - 7.69 (m, 3H), 7.43 - 7.36 (m, 1 H), 7.16 - 7.08 (m, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 3.93 - 3.81 (m, 2H), 3.75 - 3.56 (m, 3H), 3.52 - 3.30 (m, 2H), 3.10 - 2.87 (m, 3H), 2.30 (s, 6H).

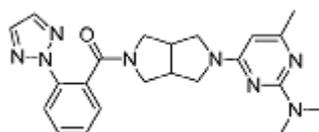
35 Ejemplo 119: N,N,6-trimetil-2-[5-[[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-4-amina.



45 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 20 y a (2-cloro-6-metil-pirimidina-4-il)-dimetil-amina. MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₆N₈O, 418.50; m/z encontrada 419.2 [M+H]⁺.

50 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.02 - 7.94 (m, 1 H), 7.75 (s, 2H), 7.56 - 7.46 (m, 1 H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 5.69 (s, 1 H), 3.92 - 3.81 (m, 2H), 3.76 - 3.62 (m, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 1 H), 3.50 - 3.42 (m, 1 H), 3.40 - 3.29 (m, 1 H), 3.04 (s, 6H), 3.01 - 2.80 (m, 3H), 2.24 (s, 3H).

55 Ejemplo 120: N,N,4-trimetil-6-[5-[[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-2-amina.

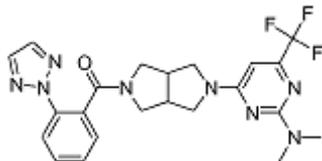


60 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 20 y a (4-cloro-6-metil-pirimidina-2-il)-dimetil-amina. MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₆N₈O, 418.50; m/z encontrada 419.2 [M+H]⁺.

65 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.01 - 7.95 (m, 1 H), 7.80 - 7.65 (m, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 1 H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 5.51 -

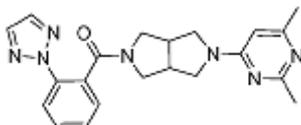
5.39 (m, 1 H), 3.91 - 2.85 (m, 19H).

Ejemplo 121: [3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-6-(trifluorometil)pirimidina-2-amina de N,N-dimetil-4-[5-{{2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil}carbonil}hexahidropirrolo



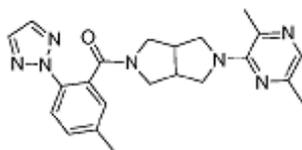
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 20 y a (4-cloro-6-trifluorometil-pirimidina-2-il)-dimetil-amina. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}F_3N_8O$, 472.47; m/z encontrada 473.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.02 - 7.95 (m, 1 H), 7.73 (s, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 1 H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 5.97 - 5.75 (m, 1 H), 3.99 - 2.80 (m, 16H).

Ejemplo 122: 2-(2,6-dimetilpirimidina-4-il)-5-{{2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil}carbonil}octahidropirrolo[3,4-c]pirrol.



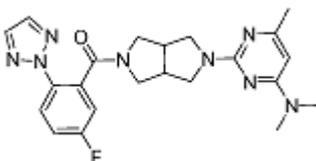
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 20 y a 4-cloro-2,6-dimetil-pirimidina. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}N_7O$, 408.45; m/z encontrada 389.46 $[M+H]^+$; m/z encontrada 390.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.01 - 7.95 (m, 1 H), 7.74 (s, 2H), 7.56 - 7.37 (m, 3H), 6.01 - 5.85 (m, 1 H), 3.99 (s, 3H), 2.86 (m, 10H), 2.50 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

Ejemplo 123: [5-(3,6-dimetil-pirazina-2-il)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-(5-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 19 y a 3-cloro-2,5-dimetil-pirazina. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}N_7O$ 413.49, m/z encontrada 404.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$) 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.78-7.70 (m, 3H), 7.35 - 7.29 (m, 1 H), 7.25 - 7.21 (m, 1 H), 3.92 - 3.85 (m, 1 H), 3.80 - 3.72 (m, 1 H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 3.53 - 3.47 (m, 1 H), 3.45 - 3.23 (m, 1 H), 3.04 - 2.78 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

Ejemplo 124: 2-[5-{{5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil}carbonil}hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-N,N,6-trimetilpirimidina-4-amina.

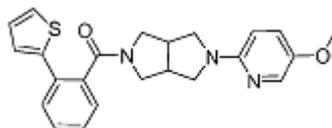


El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 21 y a (2-

cloro-6-metil-pirimidina-4-il)-dimetil-amina. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}FN_8O$, 435.49; m/z encontrada 437.3

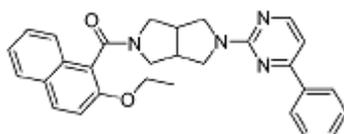
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.99 - 7.93 (m, 1 H), 7.73 (s, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 1 H), 7.15 - 7.12 (m, 1 H), 5.69 (s, 1 H), 3.88 - 3.80 (m, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 2H), 3.59 - 3.52 (m, 1 H), 3.49 - 3.32 (m, 2H), 3.15 - 2.83 (m, 9H), 2.24 (s, 3H).

Ejemplo 125: [3,4-c]pirrol de 2-(5-metoxipiridina-2-il)-5-[(2-tiofen-2-ilfenil)carbonil]octahidropirrol.



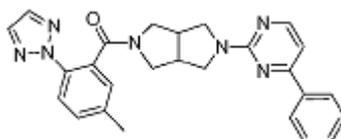
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 37 y a 2-cloro-5-metoxi-piridina. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{23}N_3O_2S$, 405.52; m/z encontrada 406.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.88 (d, $J = 2.7$, 1 H), 7.54 - 7.47 (m, 1 H), 7.45 - 7.31 (m, 4H), 7.25 - 7.19 (m, 1 H), 7.18 - 7.12 (m, 1 H), 6.30 - 6.13 (m, 1 H), 3.94 - 2.47 (m, 13H), 7.06 (m, 1 H).

Ejemplo 126: 2-[(2-etoxinaftaleno-1-il)carbonil]-5-(4-fenilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



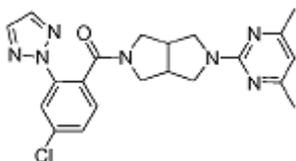
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 26 y al ácido 2-etoxinaftaleno-1-carboxílico. MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{28}N_4O_2$, 464.57; m/z encontrada 465.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.42 - 8.33 (m, 1 H), 8.14 - 7.98 (m, 2H), 7.89 - 7.61 (m, 3H), 7.53 - 7.43 (m, 3H), 7.41 - 7.18 (m, 3H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 4.31 - 2.91 (m, 12H), 1.49 - 1.23 (m, 3H).

Ejemplo 127: 2-[[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-5-(4-fenilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 19 y a 2-cloro-4-fenil-pirimidina. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{25}N_7O$ 451.53; m/z encontrada 452.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.43 - 8.32 (m, 1 H), 8.15 - 7.99 (m, 2H), 7.88 - 7.80 (m, 1 H), 7.78 - 7.57 (m, 2H), 7.55 - 7.39 (m, 3H), 7.34 - 7.28 (m, 1 H), 7.25 - 7.21 (m, 1 H), 7.01 - 6.96 (m, 1 H), 4.09 - 2.87 (m, 10H), 2.41 (s, 3H).

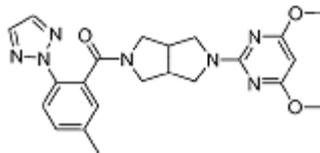
Ejemplo 128: (4-cloro-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-metanona.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 6 y a 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClN_7O$, 423.91; m/z encontrada 424.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.03 (t, $J = 10.1$ Hz, 1 H), 7.76 (s, 2H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 6.30 (s, 1 H), 3.92 - 3.79 (m, 2H), 3.74-3.58

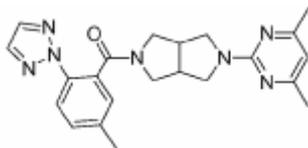
(m, 3H), 3.53 - 3.29 (m, 2H), 3.10 - 2.86 (m, 3H), 2.30 (s, 6H).

Ejemplo 129: 2-(4,6-dimetoxipirimidina-2-il)-5-[[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



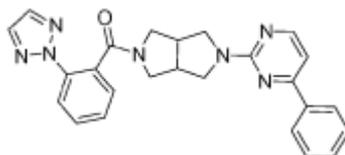
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 19 y a 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}N_7O_3$, 435.49; m/z encontrada 436.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.85 (d, $J = 8.3$, 1 H), 7.72 (s, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 1 H), 7.24 - 7.21 (m, 1 H), 5.39 (s, 1 H), 3.99 - 3.60 (m, 10H), 3.57 - 3.27 (m, 3H), 3.08 - 2.82 (m, 3H), 2.41 (s, 3H).

Ejemplo 130: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



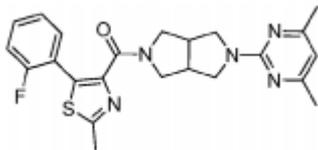
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 19 y a 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}N_7O$, 403.49; m/z encontrada 404.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.84 (d, $J = 8.3$, 1 H), 7.72 (br s, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 1 H), 7.23 - 7.20 (m, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 3.91 - 3.80 (m, 2H), 3.73 - 3.54 (m, 3H), 3.50 - 3.24 (m, 2H), 3.07 - 2.81 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 6H).

Ejemplo 131: 2-(4-fenilpirimidina-2-il)-5-[[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



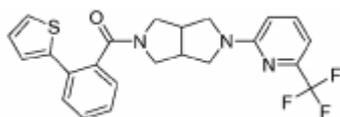
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 26 y al intermedio 2. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{23}N_7O$, 437.50; m/z encontrada 438.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.46 - 8.31 (m, 1 H), 8.21 - 7.91 (m, 3H), 7.82 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.39 (m, 6H), 7.01 - 6.97 (m, 1 H), 4.04 - 3.31 (m, 7H), 3.17 - 2.86 (m, 3H).

Ejemplo 132: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



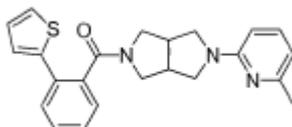
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando al intermedio 18 y a 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{24}FN_5OS$, 437.54; m/z encontrada 438.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.50 - 7.44 (m, 1 H), 7.32 - 7.23 (m, 1 H), 7.16 - 7.04 (m, 2H), 6.29 (s, 1 H), 3.93 - 3.80 (m, 2H), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 1 H), 3.51 - 3.37 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 1 H), 3.03 - 2.87 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.30 (s, 6H).

Ejemplo 133: 2-[(2-tiofeno-2-ilfenil)carbonil]-5-[6-(trifluorometil)piridina-2-il]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



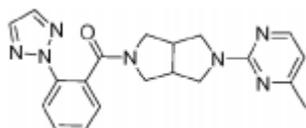
5
 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando al intermedio 37 y a 2-cloro-6-trifluorometil-piridina. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{20}F_3N_3OS$, 443.49; m/z encontrada 444.1 $[M+H]^+$.
 10 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.62 - 7.33 (m, 5H), 7.29 - 7.05 (m, 2H), 7.04 - 6.80 (m, 2H), 6.37 (s, 1 H), 4.01 - 2.47 (m, 10H).

Ejemplo 134: 2-(6-metilpiridina-2-il)-5-[(2-tiofen-2-ilfenil)carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



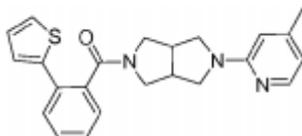
15
 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando al intermedio 37 y a 2-cloro-6-metil-piridina. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{23}N_3OS$, 389.52; m/z encontrada 390.2 $[M+H]^+$. 1H NMR
 20 (400 MHz, $CDCl_3$): 7.56 - 7.47 (m, 1 H), 7.45 - 7.10 (m, 6H), 7.07 - 6.91 (m, 1 H), 6.43 (d, $J = 7.2$, 1 H), 6.04 (s, 1 H), 3.96 - 2.57 (m, 10H), 2.38 (s, 3H).

Ejemplo 135: de 2-(4-metilpirimidina-2-il)-5-[[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



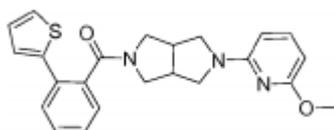
30
 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando al intermedio 20 y a 2-cloro-4-metil-pirimidina. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}N_7O$, 375.43; m/z encontrada 376.2 $[M+H]^+$. 1H NMR
 35 (400 MHz, $CDCl_3$): 8.17 (d, $J = 5.0$, 1 H), 7.98 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 1 H), 7.44 - 7.40 (m, 2H), 6.40 (d, $J = 5.0$, 1 H), 3.94 - 3.81 (m, 2H), 3.75 - 3.54 (m, 3H), 3.52 - 3.31 (m, 2H), 3.10 - 2.88 (m, 3H), 2.35 (s, 3H).

Ejemplo 136: 2-(4-metilpiridina-2-il)-5-[(2-tiofeno-2-ilfenil)carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



45
 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando al intermedio 37 y 2-cloro-4-metil-piridina. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{23}N_3OS$, 389.52; m/z encontrada 390.2 $[M+H]^+$. 1H NMR
 50 (400 MHz, $CDCl_3$): 8.00 (d, $J = 5.2$, 1 H), 7.56 - 7.47 (m, 1 H), 7.45 - 7.31 (m, 3H), 7.25 - 7.11 (m, 2H), 7.09 - 6.90 (m, 1 H), 6.42 (d, $J = 5.2$, 1 H), 6.06 (br s, 1 H), 3.98 - 2.59 (m, 10H), 2.27 (s, 3H).

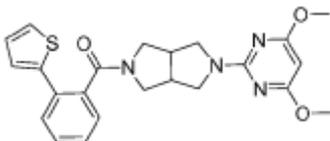
Ejemplo 137: 2-(6-metoxipiridina-2-il)-5-[(2-tiofeno-2-ilfenil)carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



60
 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando al intermedio 37 y a 2-cloro-6-metil-piridina. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{23}N_3OS$, 389.52; m/z encontrada 390.2 $[M+H]^+$. 1H NMR
 65 (400 MHz, $CDCl_3$): 8.00 (d, $J = 5.2$, 1 H), 7.56 - 7.47 (m, 1 H), 7.45 - 7.31 (m, 3H), 7.25 - 7.11 (m, 2H), 7.09 - 6.90 (m, 1 H), 6.42 (d, $J = 5.2$, 1 H), 6.06 (br s, 1 H), 3.98 - 2.59 (m, 10H), 2.27 (s, 3H).

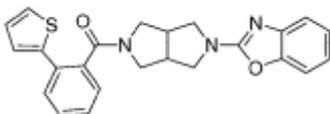
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando el intermedio 37 y a 2-cloro-6-metoxi-piridina. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{23}N_3O_2S$, 405.52; m/z encontrada 406.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.56 - 7.47 (m, 1 H), 7.46 - 7.30 (m, 4H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 7.09 - 6.90 (m, 1 H), 6.01 (d, $J = 7.6$, 1 H), 5.77 (br s, 1 H), 3.85 (s, 3H), 3.71 - 2.59 (m, 10H).

Ejemplo 138: 2-(4,6-dimetoxipirimidina-2-il)-5-[(2-tiofen-2-ilfenil)carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



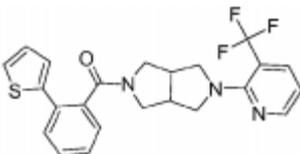
El compuesto de título fue preparado una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 37 y a 2-cloro-4,6-dimetoxi-piridina. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{24}N_4O_3S$, 436.54; m/z encontrada 437.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.52 (d, $J = 7.5$, 1 H), 7.45 - 7.33 (m, 3H), 7.30 - 7.15 (m, 2H), 7.00 (br s, 1 H), 5.38 (s, 1 H), 3.97 - 2.60 (m, 16H).

Ejemplo 139: 2-{5-[(2-tiofeno-2-ilfenil)carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il}-1,3-benzoxazol.



El compuesto de título fue preparado una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 37 y a 2-clorobenzoxazol. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{21}N_3O_2S$, 415.52; m/z encontrada 416.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.83 - 6.68 (m, 11 H), 4.20 - 2.47 (m, 10H).

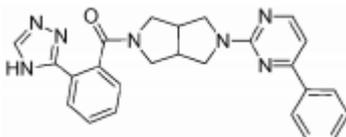
Ejemplo 140: 2-[(2-tiofeno-2-ilfenil)carbonil]-5-[3-(trifluorometil)piridina-2-il]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 37 y a 2-cloro-3-trifluorometil-piridina. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{20}F_3N_3OS$, 443.49; m/z encontrada 444.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.28 (dd, $J = 4.7$, 1.4, 1 H), 7.79 (dd, $J = 7.8$, 1.8, 1 H), 7.55 - 7.49 (m, 1 H), 7.46 - 7.33 (m, 3H), 7.30

- 7.19 (m, 2H), 7.01 (br s, 1 H), 6.71 (dd, $J = 7.7$, 4.7, 1 H), 3.98 - 2.54 (m, 10H).

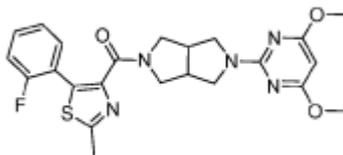
Ejemplo 141: [5-(4-fenil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-[2-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-metanona.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 26 y al ácido 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{23}N_7O$, 437.50; m/z encontrada 438.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12.43 (br s, 1 H), 8.36 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 8.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 8.08-7.91 (m, 3H), 7.60 - 7.42 (m, 5H), 7.39 - 7.31 (m, 1 H), 6.98 (t, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 4.01-3.87 (m, 2H), 3.85 - 3.65 (m, 3H), 3.61-3.40 (m, 2H), 3.28 - 2.89 (m, 3H).

Ejemplo 142: 2-(4,6-dimetoxipirimidina-2-il)-5-[[5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

5

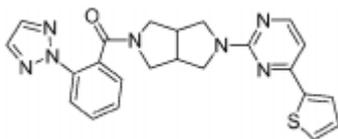


10 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 18 y a 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{24}FN_5O_3S$, 469.54; m/z encontrada 470.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.47 (td, $J = 7.6, 1.7, 1$ H), 7.32 - 7.24 (m, 1 H), 7.17 - 7.11 (m, 1 H), 7.10 - 7.03 (m, 1 H), 5.39 (s, 1 H), 3.94 - 3.78 (m, 8H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.61 (dd, $J = 12.8, 4.3, 1$ H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 3.24 (dd, $J = 11.4, 5.4, 1$ H), 3.02 - 2.85 (m, 2H), 2.72 (s, 3H).

15

Ejemplo 143: Octahidropirrol[3,4-c]pirrol de 2-(4-tiofeno-2-ilpirimidina-2-il)-5-[[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonilo].

20



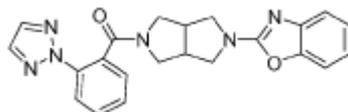
25

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 20 y a 2-cloro-4-tiofen-2-il-pirimidina. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}N_7OS$, 443.53; m/z encontrada 444.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.35 - 8.25 (m, 1 H), 7.98 (d, $J = 8.1, 1$ H), 7.80 - 7.63 (m, 3H), 7.56 - 7.38 (m, 4H), 7.18 - 7.09 (m, 1 H), 6.85 (d, $J = 5.2, 1$ H), 4.00 - 3.35 (m, 7H), 3.13 - 2.89 (m, 3H).

30

Ejemplo 144: 2-[5-[[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-1,3-benzoxazol.

35



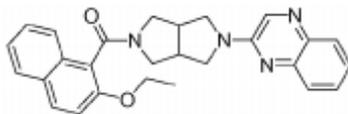
40

45 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 20 y a 2-clorobenzooxazol. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{20}N_6O_2$, 400.44; m/z encontrada 401.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.99 (d, $J = 8.1, 1$ H), 7.74 (s, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 1 H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 1 H), 7.30 - 7.25 (m, 1 H), 7.21 - 7.15 (m, 1 H), 7.06 - 7.01 (m, 1 H), 4.00 - 3.85 (m, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 1 H), 3.59 - 3.41 (m, 2H), 3.19 - 2.97 (m, 3H).

50

Ejemplo 145: 2-[5-[(2-etoxinaftaleno-1-il)carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]quinoxalina.

55



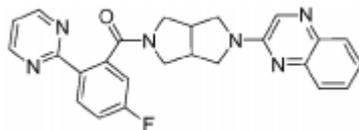
60 El compuesto de título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando a 2-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-quinoxalina (intermedio 35) y al ácido 2-etox-naftaleno-1-carboxílico. MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{26}N_4O_2$, 438.53; m/z encontrada 439.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.32 (d, $J = 16.4, 1$ H), 7.95 - 7.55 (m, 6H), 7.52 - 7.17 (m, 4H), 4.34 - 2.94 (m, 12H), 1.49 - 1.19 (m, 3H).

60

65 Ejemplo 146: 2-[5-[(5-fluoro-2-pirimidina-2-ilfenil)carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]quinoxalina.

65

5

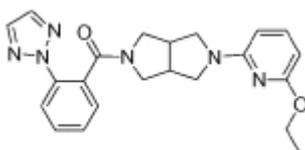


10 El compuesto de título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 35 y al intermedio 13. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{21}FN_6O$, 440.48; m/z encontrada 441.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.71 (d, $J = 4.9$, 2H), 8.37 - 8.30 (m, 2H), 7.92 - 7.88 (m, 1 H), 7.72 - 7.69 (m, 1 H), 7.63 - 7.57 (m, 1 H), 7.43 - 7.37 (m, 1 H), 7.23 - 7.17 (m, 1 H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 4.03 - 3.93 (m, 2H), 3.87 - 3.70 (m, 3H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.26 - 3.03 (m, 3H).

15

Ejemplo 147: 2-(6-etoxipiridina-2-il)-5-[[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]purrol.

20



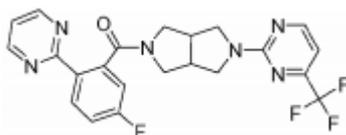
25 El compuesto del título fue preparado una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 20 y a 2-cloro-6-etoxipiridina. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_6O_2$ 404.47; m/z encontrada 405.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.98 (d, $J = 8.1$, 1 H), 7.72 (s, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 1 H), 7.46 - 7.33 (m, 3H), 6.00 (d, $J = 7.7$, 1 H), 5.83 (d, $J = 7.9$, 1 H), 4.33 - 4.23 (m, 2H), 3.93 - 3.82 (m, 1 H), 3.79 - 3.67 (m, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 1 H), 3.47 - 3.33 (m, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 3.11 - 2.86 (m, 3H), 1.38 (t, $J = 7.1$, 3H).

30

35

Ejemplo 148: 2-[(5-fluoro-2-pirimidina-2-il)fenil]carbonil]-5-[4-(trifluorometil)pirimidina-2-il]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

40

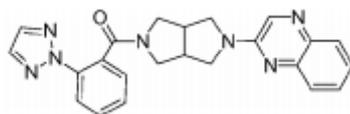


45 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 33 y al intermedio 13. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 459.42; m/z encontrada 459.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.74 (d, $J = 4.9$, 2H), 8.60 - 8.28 (m, 2H), 7.23 - 7.04 (m, 3H), 6.84 - 6.75 (m, 1 H), 4.03 - 2.97 (m, 10H).

50

Ejemplo 149: 2-[5-[[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]quinoxalina.

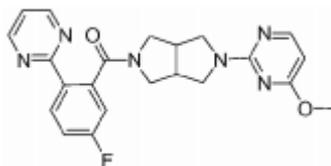
55



60 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 20 y a 2-cloroquinoxalina. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}N_7O$, 411.47; m/z encontrada 412.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.31 (s, 1 H), 8.01 - 7.95 (m, 1 H), 7.92 - 7.88 (m, 1 H), 7.79 - 7.65 (m, 3H), 7.62 - 7.32 (m, 5H), 4.01 - 3.35 (m, 7H), 3.22 - 2.98 (m, 3H).

65 Ejemplo 150: 2-[(5-fluoro-2-pirimidina-2-il)fenil]carbonil]-5-(4-metoxipirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

5

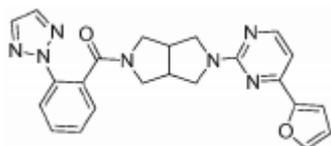


10 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 32 y al intermedio 13. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{21}N_6O_2$, 420.45; m/z encontrada 421.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.73 (d, $J = 4.9$, 2H), 8.35 (dd, $J = 8.8, 5.6$, 1 H), 8.06 (d, $J = 5.7$, 1 H), 7.23 - 7.02 (m, 3H), 6.01 (d, $J = 5.7$, 1 H), 4.01 - 3.43 (m, 10H), 3.23 - 2.90 (m, 3H).

15

Ejemplo 151: 2-(4-furano-2-ilpirimidina-2-il)-5-[[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrolo[3,4-c]pirrol.

20



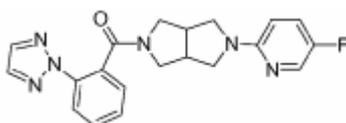
25

30 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 20 y a 2-cloro-4-furano-2-il-pirimidina. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}N_7OS$, 427.47; m/z encontrada 428.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.37 - 8.30 (m, 1 H), 7.98 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.80 - 7.37 (m, 6H), 7.20 - 7.11 (m, 1 H), 6.89 (d, $J = 5.1$, 1 H), 6.59 - 6.50 (m, 1 H), 3.99 - 3.30 (m, 7H), 3.12 - 2.91 (m, 3H).

35

Ejemplo 152: 2-(5-fluoropiridina-2-il)-5-[[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrolo[3,4-c]pirrol.

40

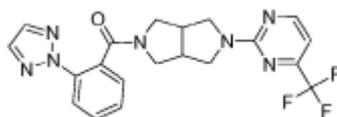


45 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 20 y a 2,5-difluoropiridina. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{19}FN_6O$, 378.41; m/z encontrada 379.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.03 (d, $J = 3.0$, 1 H), 7.99 (d, $J = 8.1$, 1 H), 7.73 (br s, 2H), 7.58 - 7.37 (m, 3H), 7.30 - 7.18 (m, 1 H), 6.26 (dd, $J = 9.1, 3.3$, 1 H), 3.95 - 3.84 (m, 1 H), 3.77 - 3.24 (m, 6H), 3.13 - 2.89 (m, 3H).

50

Ejemplo 153: 2-[[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-5-[4-(trifluorometil)pirimidina-2-il]octahidropirrolo[3,4-c]pirrol.

55

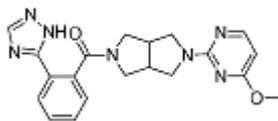


60 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando el intermedio 20 y a 2-cloro-4-trifluorometil-pirimidina. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{18}F_3N_7O$, 429.40; m/z encontrada 430.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.58 - 8.40 (m, 1 H), 7.99 (d, $J = 8.1$, 1 H), 7.75 (br s, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 1 H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 4.9$, 1 H), 3.99 - 3.29 (m, 7H), 3.19 - 2.91 (m, 3H).

65

Ejemplo 154: 2-(4-Metoxipirimidina-2-il)-5-[[2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

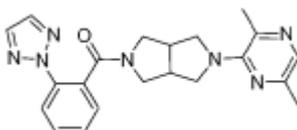
5



10 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 32 y al ácido 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}N_7O$, 391.44; m/z encontrada 392.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.16 - 7.92 (m, 3H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 1 H), 6.00 (d, $J = 5.8$, 1 H), 4.02 - 3.33 (m, 10H), 3.20 - 2.83 (m, 4H).

15 Ejemplo 155: 2-(3,6-dimetilpirazina-2-il)-5-[[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

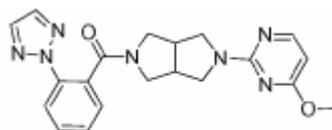
20



25 El compuesto de título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 20 y a 3-cloro-2,5-dimetil-pirazina. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}N_7O_2$, 391.44; m/z encontrada 390.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.00 (d, $J = 8.1$, 1 H), 7.88 - 7.67 (m, 3H), 7.62 - 7.39 (m, 3H), 3.90 (dd, $J = 12.6$, 7.6, 1 H), 3.77 (dd, $J = 10.7$, 7.5, 1 H), 3.72 - 3.60 (m, 2H), 3.52 (dd, $J = 10.8$, 5.1, 1 H), 3.43 - 3.28 (m, 2H), 3.10 - 2.97 (m, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 1 H), 2.51 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

30 Ejemplo 156: 2-(4-metoxipirimidina-2-il)-5-[[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

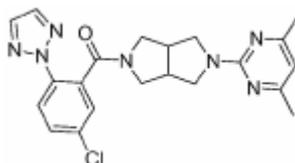
35



40 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 20 y a 2-cloro-4-metoxipirimidina. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}N_7O_2$, 391.43; m/z encontrada 392.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.08 - 8.03 (m, 1 H), 7.99 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 1 H), 7.44 - 7.41 (m, 2H), 6.00 (d, $J = 6.0$, 1 H), 5.7, 1 H), 3.97 - 3.79 (m, 5H), 3.77 - 3.63 (m, 2H), 3.61 - 3.53 (m, 1 H), 3.50 - 3.30 (m, 2H), 3.09 - 2.89, (m, 3H).

Ejemplo 157: 2-[[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

45



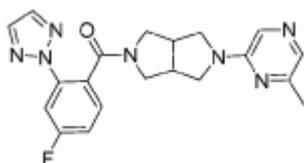
50

55 El compuesto de título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al intermedio 9. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClN_7O$, 423.91; m/z encontrada 424.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.95 (d, $J = 8.7$, 1 H), 7.74 (s, 2H), 7.48 (dd, $J = 8.7$, 2.3, 1 H), 7.40 (d, $J = 2.3$, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 3.94 - 3.81 (m, 2H), 3.75 - 3.57 (m, 3H), 3.55 - 3.29 (m, 2H), 3.11 - 2.78 (m, 3H), 2.30 (s, 6H).

60 Ejemplo 158: 2-[[4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-5-(6-metilpirazina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

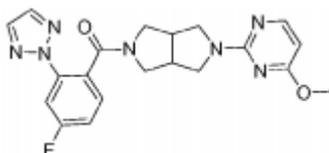
60

65



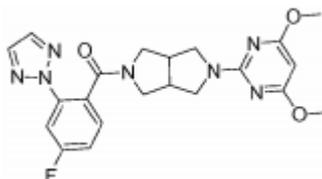
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 22 y a 2-cloro-6-metil-pirazina. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{20}FN_7O$, 393.43; m/z encontrada 394.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.82 - 7.69 (m, 4H), 7.64 (s, 1 H), 7.40 (dd, $J = 8.5, 5.8, 1$ H), 7.17 - 7.10 (m, 1 H), 3.97 - 3.83 (m, 1 H), 3.81 - 3.68 (m, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 1 H), 3.53 - 3.29 (m, 3H), 3.18 - 2.88 (m, 3H), 2.38 (s, 3H).

Ejemplo 159: 2-[[4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-5-(4-metoxipirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



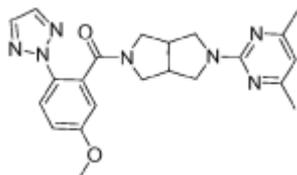
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 22 y a 2-cloro-4-metoxipirimidina. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{20}FN_7O_2$, 409.43; m/z encontrada 388.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.06 (d, $J = 5.7, 1$ H), 7.88 - 7.62 (m, 3H), 7.45 - 7.37 (m, 1 H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 6.01 (d, $J = 5.7, 1$ H), 4.00 - 3.81 (m, 5H), 3.70 (dd, $J = 20.4, 8.4, 2$ H), 3.62 - 3.53 (m, 1 H), 3.51 - 3.28 (m, 2H), 3.13 - 2.84 (m, 3H).

Ejemplo 160: 2-(4,6-dimetoxipirimidina-2-il)-5-[[4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



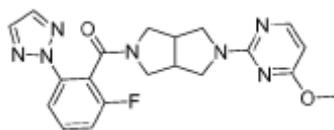
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 22 y a 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}FN_7O_3$, 439.45; m/z encontrada 440.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.86 - 7.66 (m, 3H), 7.47 - 7.34 (m, 1 H), 7.17 - 7.06 (m, 1 H), 5.40 (s, 1 H), 3.98 - 3.77 (m, 8H), 3.76 - 3.61 (m, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 1 H), 3.50 - 3.29 (m, 2H), 3.09 - 2.84 (m, 3H).

Ejemplo 161: [5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(5-metoxi-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 23 y al intermedio 10. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}N_7O_2$ 419.49; m/z encontrada 420.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.85 (d, 1 H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.07 - 6.99 (m, 1 H), 6.94 - 6.88 (m, 1 H), 6.27 (s, $J = 20.0, 1$ H), 3.94 - 3.75 (m, 5H), 3.73 - 3.25 (m, 5H), 3.08 - 2.81 (m, 3H), 2.32 - 2.27 (m, 6H).

Ejemplo 162: (2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-[5-(4-metoxi-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-metanona.



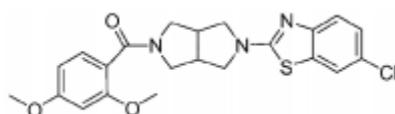
5

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 12 y a 2-cloro-4-metoxipirimidina. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{20}FN_7O_2$, 409.42; m/z encontrada 410.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.10 - 8.01 (m, 1 H), 7.92 - 7.78 (m, 2H), 7.73 (s, 1 H), 7.53 - 7.41 (m, 1 H), 7.19 - 7.06 (m, 1 H), 6.03 - 5.97 (m, 1 H), 4.02 - 3.46 (m, 10H), 3.33 - 3.20 (m, 1 H), 3.16 - 2.88 (m, 2H).

10

15

Ejemplo 163: 6-cloro-2-{5-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]}hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il}-1,3-benzotiazol.



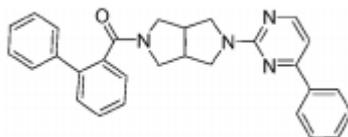
20

El compuesto de título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 40 y al ácido 2,4-dimetoxibenzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{22}ClN_3O_3S$, 443.96; m/z encontrada 444.2 $[M+H]^+$.

25

Ejemplo 164: 2-(bifenil-2-ilcarbonil)-5-(4-fenilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

30



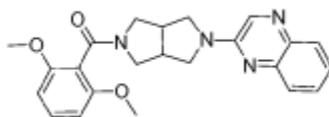
35

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 26 y al ácido bifenil-2-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{29}H_{26}N_4O$, 446.56; m/z encontrada, 447.3 $[M+H]^+$.

40

Ejemplo 165: 2-{5-[(2,6-dimetoxifenil)carbonil]}hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il}quinoxalina.

45

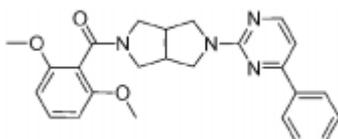


El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 35 y al ácido 2,6-dimetoxibenzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{24}N_4O_3$, 404.47; m/z encontrada, 405.3 $[M+H]^+$.

50

Ejemplo 166: 2-[(2,6-dimetoxifenil)carbonil]-5-(4-fenilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

55



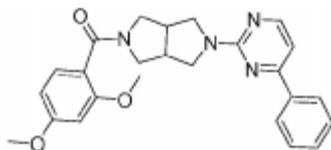
60

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 26 y al ácido dimetoxibenzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{26}N_4O_3$, 430.51; m/z encontrada, 431.2 $[M+H]^+$.

65

Ejemplo 167: 2-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]-5-(4-fenilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

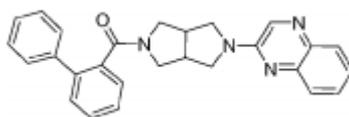
5



10 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 26 y al ácido 2,4-dimetoxibenzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{26}N_4O_3$, 430.51; m/z encontrada, 431.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 168: 2-[5-(bifenil-2-ilcarbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]quinoxalina.

15

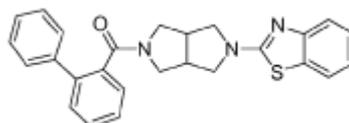


20

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 35 y al ácido bifenil-2-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{27}H_{24}N_4O$, 420.52; m/z encontrada, 421.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 169: 2-[5-(bifenil-2-ilcarbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-1,3-benzotiazol.

25

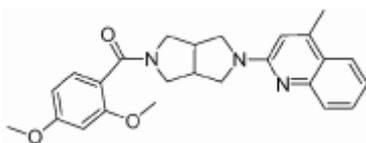


30

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 17 y a 2-clorobenzotiazol. MS (ESI) masa calculada para $C_{26}H_{23}N_3OS$, 425.56; m/z encontrada, 426.2 $[M+H]^+$.

35 Ejemplo 170: 2-[5-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-4-metilquinolina.

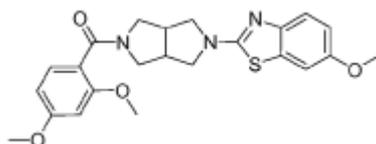
40



45 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 38 y a 2-cloro-4-metil-quinolina. MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{27}N_3O_3$, 417.51; m/z encontrada, 418.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 171: 2-[5-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-6-metoxi-1,3-benzotiazol.

50

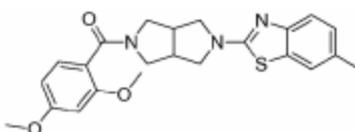


55

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 38 y a 2-cloro-6-metoxi-benzotiazol. MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{25}N_3O_4S$, 439.54; m/z encontrada, 440.2 $[M+H]^+$.

60 Ejemplo 172: 2-[5-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-6-metil-1,3-benzotiazol.

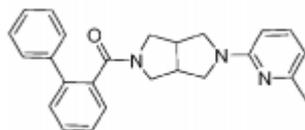
65



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 38 y a 2-cloro-6-metil-benzotiazol. MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{25}N_3O_3S$, 423.54; m/z encontrada, 424.2 $[M+H]^+$.

5 Ejemplo 173: 2-(bifenil-2-ilcarbonil)-5-(6-metilpiridina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

10

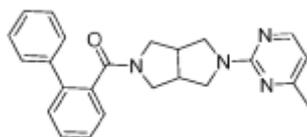


El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 17 y a 2-cloro-6-metil-piridina. MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{25}N_4O$, 383.5; m/z encontrada, 384.3 $[M+H]^+$.

15

Ejemplo 174: 2-(bifenil-2-ilcarbonil)-5-(4-metilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

20

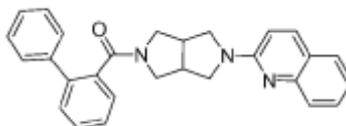


25

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 17 y a 2-cloro-4-metil-pirimidina. MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{24}N_4O$, 384.49; m/z encontrada, 385.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 175: 2-[5-(bifenil-2-ilcarbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]quinolina.

30

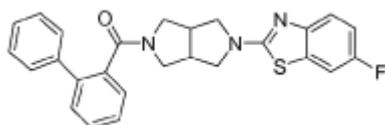


35

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 17 y a 2-choroquinolina. MS (ESI) masa calculada para $C_{28}H_{25}N_3O$, 419.53; m/z encontrada, 420.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 176: 2-[5-(bifenil-2-ilcarbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-6-fluoro-1,3-benzotiazol.

40



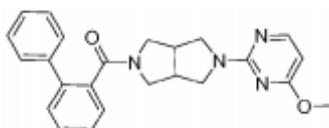
45

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 17 y a 2-cloro-6-fluoro-benzotiazol. MS (ESI) masa calculada para $C_{26}H_{22}FN_3OS$, 443.55; m/z encontrada, 444.2 $[M+H]^+$.

50

Ejemplo 177: 2-(bifenil-2-ilcarbonil)-5-(4-metoxipirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

55

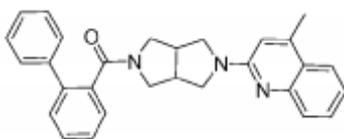


60

el compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 17 y a 2-cloro-4-metoxipirimidina. MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{24}N_4O_2$, 400.48; m/z encontrada, 401.2 $[M+H]^+$.

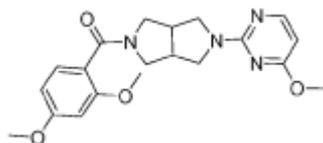
Ejemplo 178: 2-[5-(bifenil-2-ilcarbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-4-metilquinolina.

65



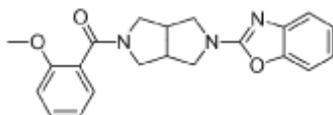
5 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 17 y a 2-cloro-4-metil-quinolina. MS (ESI) masa calculada para $C_{29}H_{27}N_3O$, 433.56; m/z encontrada, 434.3 $[M+H]^+$.

10 Ejemplo 179: (2,4-dimetoxi-fenil)-[5-(4-metoxi-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-metanona.



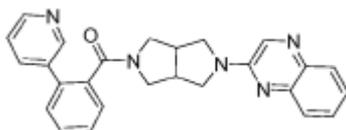
15 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 38 y a 2-cloro-4-metoxipirimidina. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{24}N_4O_4$, 384.43; m/z encontrada 385.2 $[M+H]^+$.

20 Ejemplo 180: (5-benzooxazol-2-il-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-(2-metoxi-fenil)-metanona.



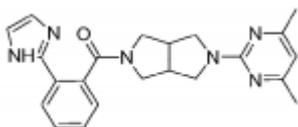
25 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 28 y al ácido metoxibenzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{21}N_3O_3$, 363.42; m/z encontrada 364.2 $[M+H]^+$.

30 Ejemplo 181: (2-piridina-3-il-fenil)-(5-quinoxalina-2-il-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-metanona.



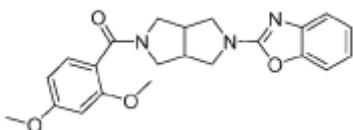
35 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 35 y al ácido 2-piridina-3-il-benzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{23}N_5O$, 421.51; m/z encontrada 422.3 $[M+H]^+$.

40 Ejemplo 182: [5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-[2-(1H-imidazol-2-il)-fenil]-metanona.



45 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 23 y al ácido 2-(1H/imidazol-2-il)-benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{22}H_{24}N_6O$, 388.47; m/z encontrada, 398.2 $[M+H]^+$.

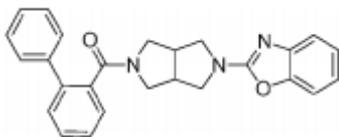
50 Ejemplo 183: (5-benzooxazol-2-il-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-(2,4-dimetoxi-fenil)-metanona.



55 El compuesto de título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 28 y al ácido 2,4-dimetoxibenzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}N_3O_4$, 393.45; m/z encontrada 394.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 184: (5-benzooxazol-2-il-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-bifenil-2-il-metanona.

5

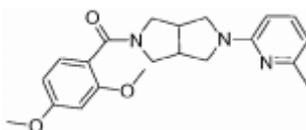


10

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 17 y a 2-clorobenzooxazol. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{23}N_3O_2$, 409.49; m/z encontrada 410.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 185: (2,4-dimetoxi-fenil)-[5-(6-metil-piridina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-metanona.

15

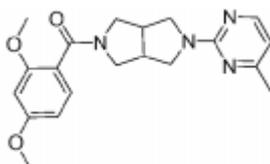


20

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 38 y a 2-cloro-6-metil-piridina. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}N_3O_3$, 367.45; m/z encontrada 368.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 186: (2,4-dimetoxi-fenil)-[5-(4-metil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-metanona.

25



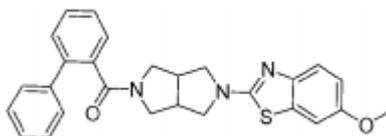
30

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 38 y a 2-cloro-4-metilpirimidina. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{24}FN_4O_3$, 368.43; m/z encontrada 369.3 $[M+H]^+$.

35

Ejemplo 187: Bifenil-2-il-[5-(6-metoxi-benzotiazol-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-metanona.

40

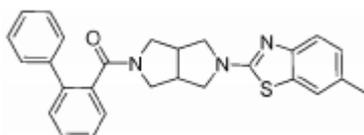


45

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 17 y a 2-cloro-6-metoxi-benzotiazol. MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{25}N_3O_2S$, 455.57; m/z encontrada 456.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 188: Bifenil-2-il-[5-(6-metil-benzotiazol-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-metanona.

50



55

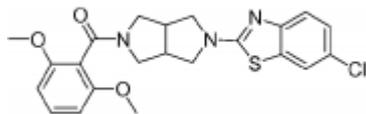
El compuesto de título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 17 y a 2-cloro-6-metil-benzotiazol. MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{25}N_3OS$, 439.57; m/z encontrada 440.2 $[M+H]^+$.

60

Ejemplo 189: [5-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(2,6-dimetoxi-fenil)-metanona.

65

5

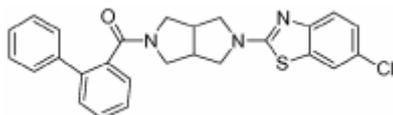


10

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 40 y al ácido 2,6-dimetoxibenzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{22}ClN_3O_3S$, 443.96; m/z encontrada 444.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 190: Bifenil-2-il-[5-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-metanona.

15

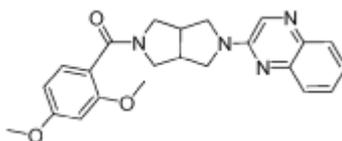


20

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 40 y al ácido bifenil-2-carboxílico. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{22}ClN_3O_3S$, 459.99; m/z encontrada 460.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 191: (2,4-dimetoxi-fenil)-(5-quinoxalina-2-il-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il)-metanona.

25



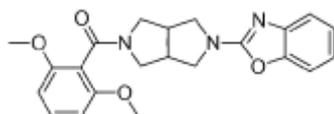
30

El compuesto del título fue preparado una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 35 y al ácido 2,4-dimetoxibenzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{24}N_4O_3$, 404.47; m/z encontrada 405.3 $[M+H]^+$.

35

Ejemplo 192: (5-benzooxazol-2-il-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il)-(2,6-dimetoxi-fenil)-metanona.

40

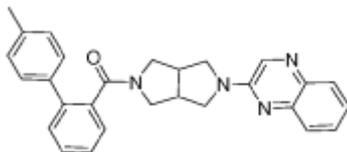


45

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 41 y a 2-clorobenzooxazol. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}N_3O_4$, 393.45; m/z encontrada 394.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 193: (4'-metil-bifenil-2-il)-(5-quinoxalina-2-il-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il)-metanona.

50

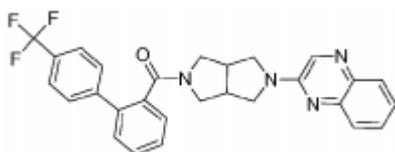


55

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 35 y al ácido 4'-metilbifenil-2-carboxílico. MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{26}N_4O$, 434.55; m/z encontrada 435.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 194: (5-quinoxalina-2-il-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il)-(4'-trifluorometil-bifenil-2-il)-metanona.

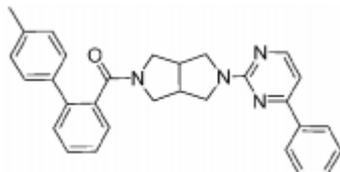
60



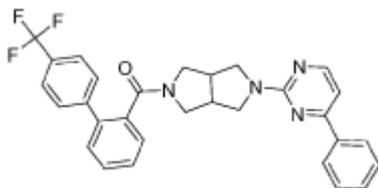
65

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 35 y al ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico. MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{23}F_3N_4O$, 488.50; m/z encontrada 489.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 195: (4'-metil-bifenil-2-il)-[5-(4-fenil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il]-metanona.

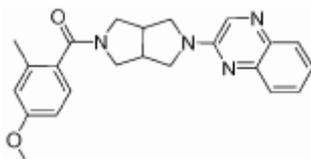


El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 26 y al ácido 4'-metilbifenil-2-carboxílico. MS (ESI): masa calculada para $C_{30}H_{28}N_4O$, 460.58; m/z encontrada 461.3 $[M+H]^+$.
Ejemplo 196: [5-(4-fenil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il]-(4'-trifluorometil-bifenil-2-il)-metanona.



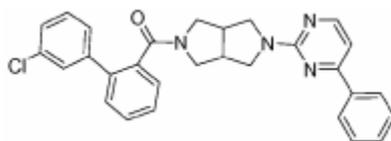
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 26 y al ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico. MS (ESI): masa calculada para $C_{30}H_{53}F_3N_4O$, 514.56; m/z encontrada 515.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 197: (4-metoxi-2-metil-fenil)-(5-quinoxalina-2-il-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il)-metanona.



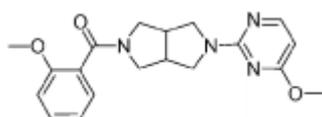
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 35 y al ácido 4-metoxi- 2-metil-benzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{24}N_4O_2$, 388.47; m/z encontrada 389.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 198: (3'-cloro-bifenil-2-il)-[5-(4-fenil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il]-metanona.

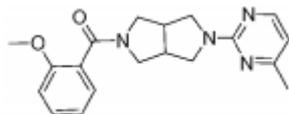


El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 26 y al ácido 3'-clorobifenil-2-carboxílico. MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{25}ClN_4O$, 480.99; m/z encontrada 481.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 199: (2-metoxi-fenil)-[5-(4-metoxi-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il]-metanona.

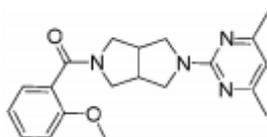


El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 32 y al ácido 2- metoxibenzoico. MS (ESI): masa calculada para C₁₉H₂₂N₄O₃, 354.41; m/z encontrada 355.2 [M+H]⁺.
Ejemplo 200: (2-metoxi-fenil)-[5-(4-metil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-metanona.



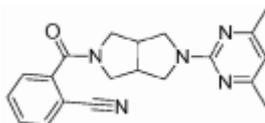
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 27 y al ácido 2-metoxibenzoico. MS (ESI): masa calculada para C₁₉H₂₂N₄O₂, 338.41; m/z encontrada 339.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 201: [5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(2-metoxi-fenil)-metanona.



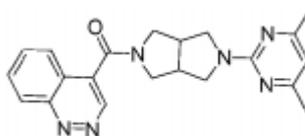
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al ácido 2-metoxibenzoico. MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₂₄N₄O₂, 352.44; m/z encontrada 353.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 202: 2-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil]-benzonitrilo.



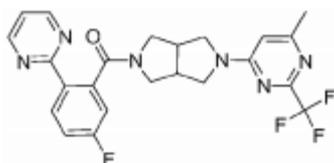
El compuesto de título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 23 y al ácido 2-cianobenzoico. MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₂₁N₅O, 347.42; m/z encontrada 348.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.51 - 8.39 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 1 H), 7.25 - 7.06 (m, 3H), 6.76 (t, J = 13.7 Hz, 1 H), 4.18 - 3.96 (m, 3H), 3.48 - 3.33 (m, 1 H), 3.05 (dd, J = 12.9, 6.4 Hz, 1 H), 2.69 - 2.27 (m, 10H), 1.68 - 1.50 (m, 5H), 1.50 - 1.37 (m, 3H).

Ejemplo 203: Cinolina-4-il-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-metanona.



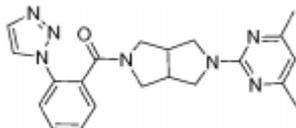
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 23 y al ácido cinolina-4-carboxílico. MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₂N₆O, 374.45; m/z encontrada 375.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.26 (s, 1 H), 8.61 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1 H), 7.96-7.85 (m, 2H), 7.83 - 7.74 (m, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 4.13-4.07 (m, 1 H), 3.92 (dd, J = 11.7, 7.5 Hz, 1 H), 3.84 (dd, J = 13.0, 4.9 Hz, 1 H), 3.78-3.68(m, 2H), 3.54-3.42 (m, 2H), 3.20 - 3.09 (m, 2H), 3.04-2.98(m, 1 H), 2.29 (s, 6H).

Ejemplo 204: (5-fluoro-2-pirimidina-2-il-fenil)-[5-(6-metil-2-trifluorometil-pirimidina-4-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-metanona.



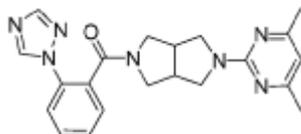
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 13 y el intermedio 31. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{20}F_4N_6O$, 472.45; m/z encontrada 473.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 205: [5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(2-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-metanona.



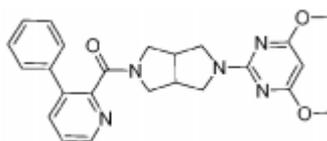
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 3 y al intermedio 15 como materiales de inicio. En este caso, el intermedio C fue acoplado al intermedio 15 primero y entonces el t-butilcarboxilato fue removido antes de la adición de la 2-cloro-4,6-metilpirimidina. (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}N_7O$, 389.46; m/z encontrada 390.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.99 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H), 7.67 - 7.62 (m, 1 H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.49 - 7.45 (m, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 3.87 - 3.65 (m, 3H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 3.38 - 3.25 (m, 2H), 3.04 - 2.78 (m, 3H), 2.29 (s, 6H).

Ejemplo 206: [5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(2-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-metanona.



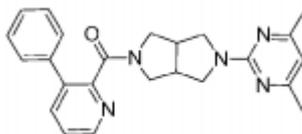
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 23 y al ácido 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{21}H_{23}N_7O$, 389.46; m/z encontrada, 390.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 207: [5-(4,6-dimetoxi-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(3-fenil-piridina-2-il)-metanona.



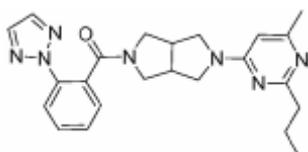
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 39 y al ácido 3-fenilpiridina-2-carboxílico. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{25}N_5O_3$, 431.50; m/z encontrada 432.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 208: [5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(3-fenil-piridina-2-il)-metanona.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 23 y al ácido 3-fenilpiridina-2-carboxílico. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{25}N_5O$, 399.5; m/z encontrada 400.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 209: [5-(6-metil-2-propil-pirimidina-4-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona.

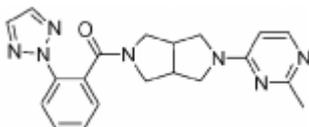


El compuesto de título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 20 y a la

4-cloro-6-metil-2-propil-pirimidina. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}N_7O$, 417.51; m/z encontrada 418.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 210: [5-(2-metil-pirimidina-4-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona.

5

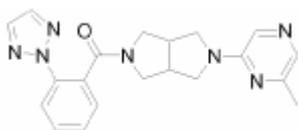


10

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 20 y a 4-cloro-2-metil-pirimidina. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}N_7O$, 375.43; m/z encontrada 376.2 $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 211: [5-(6-metil-pirazina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona.

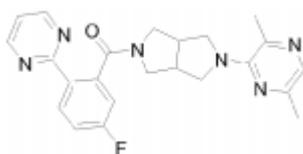
20



25 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 20 y a 2-cloro-6-metil-pirazina. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}N_7O$, 375.43; m/z encontrada 376.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 212: [5-(3,6-dimetil-pirazina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(5-fluoro-2-pirimidina-2-il-fenil)-metanona.

30

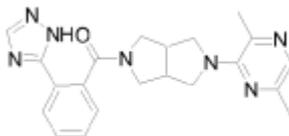


35

40 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 34 y al intermedio 13. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{23}FN_6O$, 418.47; m/z encontrada 419.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 213: [5-(3,6-dimetil-pirazina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(2-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil)-metanona.

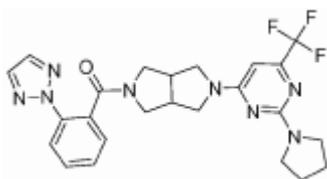
45



50 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 34 y al ácido 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}N_7O$, 389.46; m/z encontrada 390.2 $[M+H]^+$.

55 Ejemplo 214: [5-(2-pirrolidina-1-il-6-trifluorometil-pirimidina-4-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona.

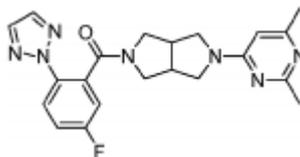
60



65

El compuesto del título fue preparado una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 20 y al ácido 4-cloro-2-pirrolidina-1-il-6-trifluorometil-pirimidina. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{25}F_3N_8O$, 498.51; m/z encontrada 499.2 [M+H]⁺.

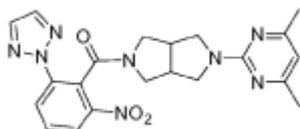
Ejemplo 215: 2-(2,6-dimetilpirimidina-4-il)-5-[[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 23, sustituyendo a la (5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona (intermedio 21) por éster de terc-butilo del ácido hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico y 4-cloro-2,6-dimetilpirimidina por 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina en el paso A. MS (ESI) masa calculada para $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407.19; m/z encontrada, 408.2 [M+H]⁺.

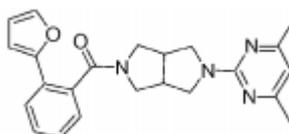
Los ejemplos proféticos 216-218 podrían ser sintetizados utilizando los esquemas generales ya suministrados.

Ejemplo 216: [5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(2-nitro-6-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona.



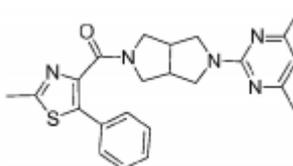
MS (ESI) masa calculada para $C_{21}H_{22}N_8O_3$, 434.45.

Ejemplo 217: [5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(2-furano-2-il-fenil)-metanona.



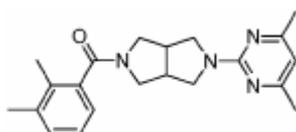
MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{24}N_4O_3$, 388.46.

Ejemplo 218: [5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-il)-metanona.



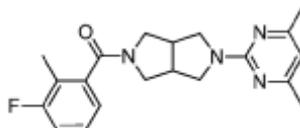
MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{25}N_5OS$, 419.54.

Ejemplo 219: 2-[(2,3-dimetilfenil)carbonil]-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



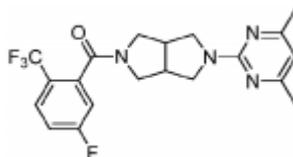
El compuesto de título fue preparado en forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 23 y al ácido 2,3-dimetilbenzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{26}N_4O$, 350.47; m/z encontrada 351.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.16 - 7.05 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 4.00-3.86 (m, 2H), 3.78 (dd, $J = 11.6, 7.4$ Hz, 1 H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 3.17 - 3.02 (m, 2H), 2.99 - 2.92 (m, 1 H), 2.35 - 2.28 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

Ejemplo 220: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[(3-fluoro-2-metilfenil)carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



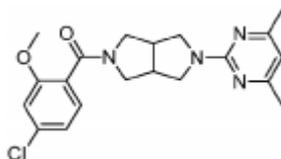
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 23 y al ácido 3-fluoro-2-metilbenzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{23}FN_4O$, 354.4; m/z encontrada 355.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.22 - 7.14 (m, 1 H), 7.06-6.95 (m, 2H), 6.30 (s, 1 H), 4.00-3.86 (m, 2H), 3.78 (dd, $J = 11.6, 7.3$ Hz, 1 H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.52 - 3.39 (m, 2H), 3.19 - 3.02 (m, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 1 H), 2.30 (s, 6H), 2.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H).

Ejemplo 221: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



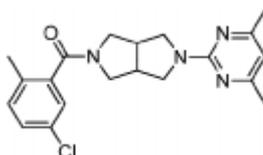
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al ácido 5-fluoro-2-(trifluorometil)benzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{20}F_4N_4O$, 408.4; m/z encontrada 409.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.71 (dd, $J = 8.8, 5.0$ Hz, 1 H), 7.22 - 7.14 (m, 1 H), 7.06 (dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 4.01-3.87 (m, 2H), 3.79 (dd, $J = 11.7, 7.3$ Hz, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.53 - 3.41 (m, 2H), 3.19 - 3.04 (m, 2H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.30 (s, 6H).

Ejemplo 222: 2-[(4-cloro-2-metoxifenil)carbonil]-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



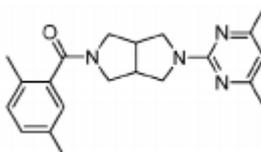
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 23 y al ácido 4-cloro-2-metoxibenzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{23}ClN_4O_2$, 386.9; m/z encontrada 389.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.97 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1 H), 6.89 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 - 3.73 (m, 1 H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.55 - 3.44 (m, 2H), 3.19 (dd, $J = 11.1, 5.0$ Hz, 1 H), 3.13 - 2.90 (m, 2H), 2.29 (s, 6H).

Ejemplo 223: 2-[(5-cloro-2-metilfenil)carbonil]-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



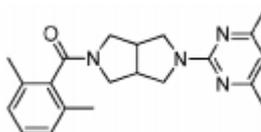
El compuesto del título fue preparado una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al ácido 5-cloro-2-metilbenzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{23}ClN_4O$, 370.9; m/z encontrada 371.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.26-7.21 (m, 1 H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.31 (s, 1 H), 4.00 - 3.86 (m, 2H), 3.79 (dd, $J = 11.6, 7.3$ Hz, 1 H), 3.68-3.57 (m, 2H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 3.17 - 2.94 (m, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.26 (s, 3H).

Ejemplo 224: 2-[(2,5-dimetilfenil)carbonil]-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



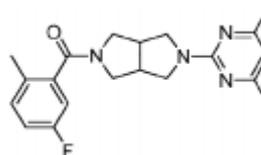
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al ácido 2,5-dimetilbenzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{26}N_4O$, 350.5; m/z encontrada 351.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.11 - 7.03 (m, 2H), 6.99 (s, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 4.00-3.87 (m, 2H), 3.78 (dd, $J = 11.5, 7.4$ Hz, 1 H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.15-2.90 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

Ejemplo 225: 2-[(2,6-dimetilfenil)carbonil]-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



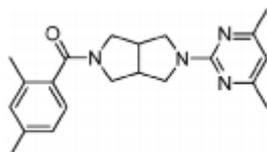
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 23 y al ácido 2,6-dimetilbenzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{26}N_4O$, 350.5; m/z encontrada 351.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.51-7.00 (m, 2H), 6.30 (s, 1 H), 4.15-3.87 (m, 2H), 3.85-3.75 (m, 1 H), 3.73-3.67 (m, 1 H), 3.63-3.55 (m, 1 H), 3.50 - 3.44 (m, 1 H), 3.40-3.33 (m, 1 H), 3.08 - 2.90 (m, 3H), 2.28 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.80 (s, 3H).

Ejemplo 226: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[(5-fluoro-2-metilfenil)carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



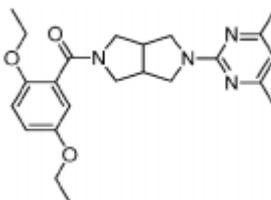
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 23 y al ácido 5-fluoro-2-metilbenzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{23}FN_4O$, 354.4; m/z encontrada 355.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.16 (dd, $J = 8.5, 5.4$ Hz, 1 H), 6.98-6.92 (m, 1 H), 6.90 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 3.98-3.87 (m, 2H), 3.79 (dd, $J = 11.6, 7.3$ Hz, 1 H), 3.68-3.57 (m, 2H), 3.50-3.43 (m, 2H), 3.16 - 2.94 (m, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 3H).

Ejemplo 227: 2-[(2,4-dimetilfenil)carbonil]-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



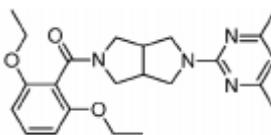
El compuesto del título fue preparado una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al ácido 2,4-dimetilbenzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{26}N_4O$, 350.5; m/z encontrada 351.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.02 (s, 2H), 6.29 (s, 0H), 3.92 (ddd, $J = 19.2, 12.2, 7.7$ Hz, 2H), 3.77 (dd, $J = 11.6, 7.4$ Hz, 0H), 3.63 (ddd, $J = 18.1, 12.2, 4.9$ Hz, 1 H), 3.52 - 3.39 (m, 1 H), 3.06 (ddd, $J = 50.9, 27.4, 6.2$ Hz, 0H), 2.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.28-2.24 (m, 3H).

Ejemplo 228: 2-[(2,5-dietoxifenil)carbonil]-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



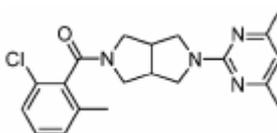
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al ácido 2,5-dietoxibenzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{30}N_4O_3$, 410.5; m/z encontrada 411.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6.89 - 6.77 (m, 3H), 6.28 (s, 1 H), 4.04 - 3.83 (m, 6H), 3.80-3.74 (m, 1 H), 3.70 - 3.44 (m, 4H), 3.27 (s, 1 H), 3.13 - 2.90 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.44 - 1.23 (m, 6H).

Ejemplo 229: 2-[(2,6-dietoxifenil)carbonil]-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al ácido 2,6-dietoxibenzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{30}N_4O_3$, 410.5; m/z encontrada 411.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.19 (t, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.55-6.46 (m, 2H), 6.27 (s, 1 H), 4.06 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.98 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.61 (dd, $J = 11.6, 5.0$ Hz, 1 H), 3.57 - 3.42 (m, 2H), 3.17 (dd, $J = 11.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.11 - 2.87 (m, 2H), 2.31-2.27 (m, 6H), 1.44 - 1.25 (m, 6H).

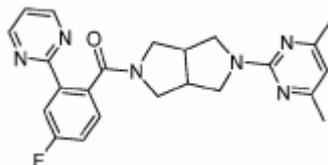
Ejemplo 230: 2-[(2-cloro-6-metilfenil)carbonil]-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al ácido 2-cloro-6-metilbenzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{23}ClN_4O$, 370.9; m/z encontrada 371.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): (rotámeros observados) 7.24 - 7.14 (m, 2H), 7.15-7.07 (m, 1H), 6.31-6.28 (m, 1 H), 4.06 - 3.85 (m, 2H), 3.85 - 3.75 (m, 1 H), 3.74-3.36 (m, 1 H), 3.65-3.52 (m, 2H), 3.45-3.51 (m, 1 H), 3.37-3.30 (m, 1 H), 3.25 - 3.14 (m, 1 H), 3.14 - 2.94 (m, 2H), 2.37 - 2.23 (m, 9H).

Ejemplo 231: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenil)metanona.

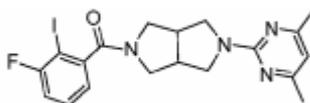
5



10 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, sustituyendo al intermedio 87 por el ácido 3-fluoro-2-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{23}FN_6O$, 418.47; m/z encontrada, 419.2 $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 232: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-fluoro-2-yodofenil)metanona.

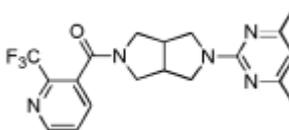
20



25 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 sustituyendo al ácido 2-yodo-3-fluorobenzoico por el ácido 3-fluoro-2-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{19}H_{20}FIN_4O$, 466.3; m/z encontrada, 467.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.36 (ddd, $J = 8.2, 7.5, 5.2$ Hz, 1 H), 7.04 (ddd, $J = 8.5, 7.7, 1.3$ Hz, 2H), 6.30 (s, 1 H), 3.94 (ddd, $J = 20.9, 12.2, 7.6$ Hz, 2H), 3.79 (dd, $J = 11.7, 7.2$ Hz, 1 H), 3.69 (dd, $J = 12.8, 4.6$ Hz, 1 H), 3.58 - 3.51 (m, 1 H), 3.47 (dd, $J = 10.8, 7.4$ Hz, 1 H), 3.16 - 2.98 (m, 3H), 2.29 (s, 6H).

30 Ejemplo 233: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[2-(trifluorometil)piridina-3-il]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

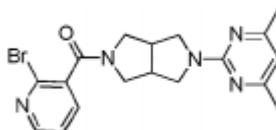
35



40 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando al intermedio 23 y al ácido 2-(trifluorometil)nicotínico. MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{20}F_3N_5O$, 391.4; m/z encontrada 392.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.77 (dd, $J = 4.7, 1.0$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 7.55 (dd, $J = 12.4, 6.2$ Hz, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 3.99 (dd, $J = 12.8, 7.7$ Hz, 1 H), 3.90 (dd, $J = 11.7, 7.6$ Hz, 1 H), 3.80 (dd, $J = 11.6, 7.3$ Hz, 1 H), 3.71 - 3.57 (m, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 3.16 - 3.06 (m, 2H), 3.06-2.97 (m, 1 H), 2.34 (s, 5H).

45 Ejemplo 234: (2-bromopiridina-3-il)(5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.

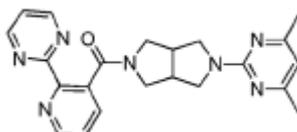
50



55 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo uno utilizando el intermedio 23 y al ácido 2-bromopiridina-3-carboxílico. MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{20}BrN_5O$, 401.09; m/z encontrada 402.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8.41 (dd, $J = 4.7, 1.8$, 1 H), 7.66 - 7.54 (m, 1 H), 7.34 (dd, $J = 7.4, 4.8$, 1 H), 6.38 - 6.24 (m, 1 H), 3.94 (dd, $J = 12.1, 7.6$, 2H), 3.80 (dd, $J = 11.5, 7.3$, 1 H), 3.74 - 3.46 (m, 4H), 3.31 - 3.01 (m, 3H), 2.40 - 2.23 (m, 6H).

60 Ejemplo 235: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-(pirimidina-2-il)piridina-3-il)metanona.

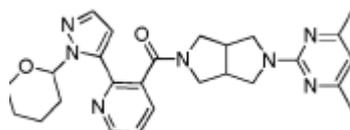
65



65 A una solución de (2-bromopiridina-3-il)(5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1

H)-il)metanona (ejemplo 234) (50 mg, 0.14 mmol), 2-tributylestanilpirimidina (50 mg, 0.14 mmol), y yoduro de cobre (2.6 mg, 0.014 mmol) en 1,4 dioxano (1 mL) se agregó Pd(PPh₃)₄ (16 mg, 0.014 mmol). La reacción fue irradiada en un lector de microondas a 160 °C durante una hora. La solución resultante fue filtrada a través de Celite®, lavada con DCM, y concentrada. Una purificación (FCC) (MeOH (NH₃)/DCM) generó al compuesto del título (35 mg, 64%). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₃N₇O, 401.20; m/z encontrada 402.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.85 (s, 3H), 7.70 (d, J = 6.7, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.21 (d, J = 4.4, 1 H), 6.32 - 6.24 (m, 1 H), 3.93 - 3.79 (m, 2H), 3.75 - 3.61 (m, 3H), 3.52 (s, 1 H), 3.52 - 3.42 (m, 1 H), 3.17 (dd, J = 10.8, 5.0, 1 H), 3.09 - 2.88 (m, 2H), 2.37 - 2.22 (m, 6H).

10 Ejemplo 236: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-(1-(tetrahydro-2H-pirano-2-il)-1H-pirazol-5-il)piridina-3-il)metanona.

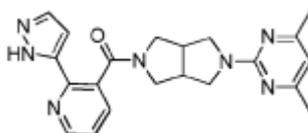


20 A una solución de (2-bromopiridina-3-il)(5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (ejemplo 234) (50 mg, 0.12 mmol), éster de pinacol del ácido 4-(terahidropirano-2H-il)-1H-pirazol-5-borbónico

(35 mg, 0.12 mmol), TBAB (4.0 mg, 0.012 mmol), y PdCl₂(dppf) (10 mg, 0.012 mmol) en tolueno (0.6 mL) se agregaron 2N de Na₂CO₃ acuoso (0.12 ml, 0.25 mmol). La reacción fue irradiada en un reactor de microondas a 110 °C durante una hora. La solución resultante fue filtrada a través de Celite®, lavada con DCM, y concentrada. Una purificación (FCC) (MeOH (NH₃)/DCM) generó al compuesto del título (52 mg, 88%). MS (ESI): masa calculada para C₂₆H₃₁N₇O₂, 473.25; m/z encontrada 474.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.72 (dd, J = 4.7, 1.8, 1 H), 7.76 (dd, J = 8.0, 1.7, 1 H), 7.62 - 7.45 (m, 1 H),

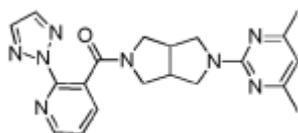
30 7.34 (ddd, J = 7.7, 4.8, 1.5, 1H), 6.56 (dd, J = 18.2, 9.1, 1H), 6.33 - 6.23 (m, 1H), 3.91 - 3.71 (m, 2H), 3.72 - 3.53 (m, 3H), 3.53 - 3.36 (m, 2H), 3.36 - 3.06 (m, 3H), 2.98 - 2.70 (m, 3H), 2.65 (d, J = 6.4, 1H), 2.51 (d, J = 10.0, 1 H), 2.28 (d, J = 9.8, 6H), 2.18 - 2.01 (m, 2H), 1.94 (s, 3H).

35 Ejemplo 237: (2-(1H-pirazol-5-il)piridina-3-il)(5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.



45 A una solución de (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-(1-(tetrahydro-2H-pirano-2-il)-1H-pirazol-5-il)piridina-3-il)metanona (ejemplo 236) (210 mg, 0.43 mmol) en THF (10 mL) y H₂O (1mL) se agregó 4N de HCl acuoso (1 ml). A la reacción se le dejó agitarse durante 2 horas, se neutralizó con 3 N de NaOH acuoso, y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los elementos orgánicos fueron combinados, secados con Na₂SO₄, y concentrados. Una purificación (FCC) (MeOH (NH₃)/DCM) generó al compuesto del título (128 mg, 73%) (MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₃N₇O, 389.20; m/z encontrada 390.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.68 - 8.59 (m, 1 H), 7.63 (d, J = 9.1, 2H), 7.32 - 7.20 (m, 1 H), 6.80 (d, J = 2.2, 1 H), 6.33 - 6.19 (m, 1 H), 3.92 - 3.55 (m, 5H), 3.54 - 2.78 (m, 5H), 2.37 - 2.24 (m, 6H).

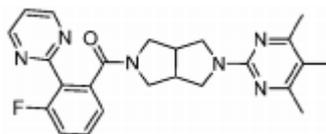
55 Ejemplo 238: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-3-il)(5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.



65 A una solución de (2-bromopiridina-3-il)(5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (ejemplo 234) (150 mg, 0.37 mmol), 1H-1,2,3-triazol (43 mL, 0.75 mmol), CsCO₃ (247 mg, 0.75 mmol), en H₂O (2 mL) y 1,4-dioxano (2 mL) se agregó (R,R)-(-)-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexildiamina (12 µL, 0.75 mmol) y CuI

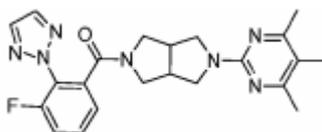
(3.5 mg, 0.86 mmol). La mezcla de la reacción fue irradiada en un reactor de microondas a 60 °C durante 2 horas. La solución resultante fue filtrada a través de Celite®, lavada con DCM, y concentrada. Una purificación (FCC)(MeOH (NH₃)/DCM) generó al compuesto del título (8 mg, 6%). MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₂₂N₈O, 390.19; m/z encontrada 391.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.65 (dd, J = 4.8, 1.8, 1 H), 7.83 (dt, J = 13.3, 6.6, 2H), 7.43 (dt, J = 7.6, 4.5, 1 H), 6.38 - 6.23 (m, 2H), 4.02 - 3.28 (m, 6H), 3.10 - 3.06 (m, 4H), 2.42 - 2.22 (m, 6H).

Ejemplo 239: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenil)(5-(4,5,6-trimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.



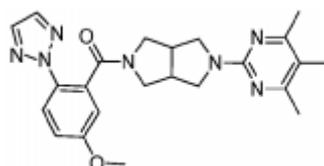
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando el intermedio 42 y al ácido 3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)benzoico. MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₂₅FN₆O, 432.21; m/z encontrada 433.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8.41 (dd, J = 4.7, 1.8, 2H), 7.66 - 7.54 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 7.4, 4.8, 2H), 3.94 (dd, J = 12.1, 7.6, 2H), 3.80 (dd, J = 11.5, 7.3, 1 H), 3.74 - 3.46 (m, 4H), 3.31 - 3.01 (m, 3H), 2.40 - 2.13 (m, 9H).

Ejemplo 240: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(5-(4,5,6-trimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-yl)metanona.



El compuesto del título fue preparado una forma análoga al ejemplo 15, utilizando al intermedio 42 y al ácido 3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico. MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₄FN₇O, 421.20; m/z encontrada 422.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.82 - 7.77 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 1 H), 7.31 (ddd, J = 9.8, 8.4, 1.3, 1 H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 3.86 - 3.60 (m, 3H), 3.59 - 3.42 (m, 4H), 3.14 (dd, J = 10.9, 5.3, 1 H), 2.94 (dd, J = 10.9, 7.1, 2H), 2.38 - 2.27 (m, 6H), 2.07 (d, J = 7.2, 3H).

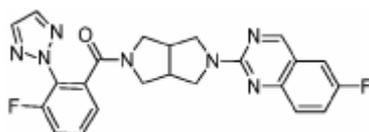
Ejemplo 241: (5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(5-(4,5,6-trimetilpirimidin-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando al intermedio 42 y al ácido 5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico. MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₇N₇O₂, 433.22; m/z encontrada 434.2

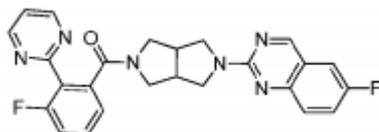
[M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.84 (d, J = 9.0, 1 H), 7.69 (s, 2H), 7.01 (dd, J = 9.0, 2.8, 1 H), 6.91 (d, J = 2.8, 1 H), 3.91 - 3.74 (m, 5H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 3.55 (dd, J = 11.4, 5.2, 1H), 3.47 - 3.28 (m, 2H), 3.04 - 2.82 (m, 3H), 2.41 - 2.25 (m, 5H), 2.13 - 2.01 (m, 4H).

Ejemplo 242: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(5-(6-fluoroquinazolina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.



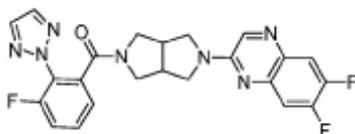
El compuesto de título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando el intermedio 43 y al ácido 3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{19}F_2N_7O$, 447.16; m/z encontrada 448.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.99 (s, 1 H), 7.77 (d, $J = 15.8$, 2H), 7.61 (dd, $J = 11.0$, 5.5, 1 H), 7.53 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.24 (s, 1 H), 3.93 (d, $J = 9.9$, 1 H), 3.79 (dd, $J = 12.3$, 7.4, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 1 H), 3.62 (s, 3H), 3.20 (dd, $J = 11.0$, 5.3, 1 H), 3.12 - 2.98 (m, 2H).

Ejemplo 243: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenil)(5-(6-fluoroquinazolina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.



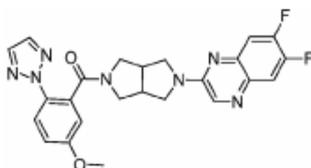
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando al intermedio 43 y al ácido 3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)benzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{20}F_2N_6O$, 458.17; m/z encontrada 459.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.98 (d, $J = 8.1$, 1 H), 8.82 - 8.74 (m, 2H), 7.61 (dt, $J = 12.7$, 6.4, 1 H), 7.53 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.31 (td, $J = 8.0$, 2.7, 1 H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.15 (t, $J = 4.9$, 1 H), 4.00 - 3.88 (m, 1 H), 3.89 - 3.69 (m, 3H), 3.68 - 3.52 (m, 3H), 3.36 (dd, $J = 10.9$, 4.6, 1 H), 3.14 - 2.97 (m, 2H).

Ejemplo 244: (5-(6,7-difluoroquinoxalina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando el intermedio 44 y al ácido 3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{18}F_3N_7O$, 465.15; m/z encontrada 466.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.28 (s, 1 H), 7.75 (d, $J = 20.8$, 2H), 7.65 (dd, $J = 10.6$, 8.4, 1 H), 7.50 (tt, $J = 9.6$, 4.8, 1 H), 7.43 (dd, $J = 11.4$, 8.0, 1 H), 7.39 - 7.31 (m, 1 H), 7.25 (dd, $J = 12.5$, 4.9, 1 H), 4.00 - 3.86 (m, 1 H), 3.81 (dd, $J = 10.0$, 5.6, 2H), 3.66 - 3.49 (m, 4H), 3.32 - 3.16 (m, 3H).

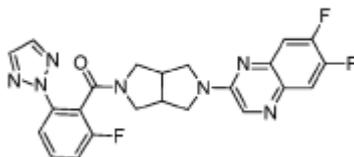
Ejemplo 245: (5-(6,7-difluoroquinoxalina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando el intermedio 44 y al ácido 5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{21}F_2N_7O_2$, 477.2; m/z encontrada 478.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.25 (s, 1 H), 7.84 (t, $J = 7.6$, 1 H), 7.64 (dt, $J = 19.7$, 10.8, 3H), 7.42 (dd, $J = 11.4$, 8.0, 1H), 7.03 (dd, $J = 9.0$, 2.8, 1 H), 6.92 (d, $J = 2.8$, 1 H), 3.97 - 3.84 (m, 5H), 3.64 (dd, $J = 18.2$, 14.6, 5H), 3.12 (dd, $J = 19.8$, 8.6, 3H).

Ejemplo 246: (5-(6,7-difluoroquinoxalina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

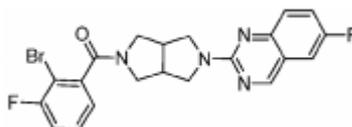
5



10 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando el intermedio 44 y al ácido 2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{18}F_3N_7O$, 465.2; m/z encontrada 466.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.32 - 8.24 (m, 1 H), 7.90 - 7.79 (m, 2H), 7.68 (s, 1 H), 7.65 (ddd, $J = 10.7$, 8.5, 4.2, 1 H), 7.55 - 7.38 (m, 2H), 7.22 - 7.10 (m, 1 H), 4.13 - 3.48 (m, 7H), 3.40 - 3.05 (m, 3H).

15 Ejemplo 247: (2-bromo-3-fluorofenil)(5-(6-fluoroquinazolina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.

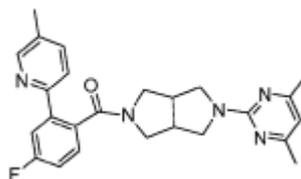
20



25 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando el intermedio 43 y al ácido 2-bromo-3-fluorobenzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{17}BrF_2N_4O$, 458.1; m/z encontrada 459.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.95 (d, $J = 19.8$, 1H), 8.01 (s, 1 H), 7.59 (dt, $J = 13.3$, 6.7, 1 H), 7.52 - 7.40 (m, 1 H), 7.40 - 7.28 (m, 1 H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 4.01 (dt, $J = 12.8$, 8.4, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 1 H), 3.80 - 3.48 (m, 4H), 3.27 - 3.04 (m, 3H).

30 Ejemplo 248: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-fluoro-2-(5-metilpiridina-2-il)fenil)metanona.

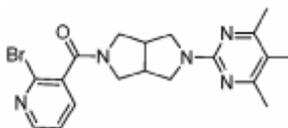
35



40 (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-fluoro-2-(5-metilpiridina-2-il)fenil)metanona. El compuesto del título fue preparado una forma análoga al intermedio 50, paso A, sustituyendo a (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-fluoro-2-yodofenil)metanona por 2-yodo-3-fluorobenzonitrilo, 5-metil-2-(tributilestanil)piridina por pirimidina de 2-tributilestanano, dioxano por DME y calentándose a 130 °C durante 30 minutos. Las reacciones fueron filtradas a través de celite, enjuagadas con EtOAc y entonces concentradas y purificadas en HPLC RP agilent y las fracciones fueron liofilizadas. MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431.21; encontrada 432.2 $[M+H]^+$.

50 Ejemplo 249: (2-bromopiridina-3-il)(5-(4,5,6-trimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.

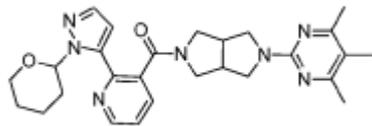
55



60 **[0863]** El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 1 utilizando el intermedio 42 y al ácido 2-bromopiridina-3-carboxílico. MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{22}BrN_5O$, 415.10; m/z encontrada 416.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8.44 (dd, $J = 4.7$, 1.6, 1 H), 7.33 (dd, $J = 7.6$, 4.7, 1 H), 6.38 - 6.24 (m, 1 H), 3.94 - 3.90 (m, 2H), 3.88 - 3.84 (m, 1 H), 3.74 - 3.50 (m, 4H), 3.31 - 3.01 (m, 3H), 2.40 - 2.23 (m, 6H), 2.12 - 2.06 (m, 3H).

65 Ejemplo 250: (2-(1-(tetrahydro-2H-pirano-2-il)-1H-pirazol-5-il)piridina-3-il)(5-(4,5,6-trimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.

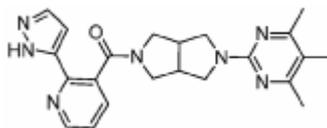
5



10 El compuesto del título fue preparado en una forma similar al ejemplo 236, utilizando el ejemplo 249 y al éster de pinacol del ácido 4-(terahidropirano-2H-il)-1H-pirazol-5-borónico. MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{33}N_7O_2$, 487.27; m/z encontrada 488.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.78 - 8.72 (m, 1 H), 7.80 - 7.75 (m, 1 H), 7.62 - 7.45 (m, 1 H), 7.34 (dd, $J = 4.8, 1.5, 1$ H), 6.33 - 6.23 (m, 1 H), 3.91 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.53 (m, 3H), 3.53 - 3.36 (m, 2H), 3.36 - 3.15 (m, 3H), 2.98 - 2.70 (m, 3H), 2.65 (d, $J = 6.8, 1$ H), 2.38 - 2.27 (m, 6H), 2.10 - 2.06 (m, 3H), 2.18 - 2.01 (m, 2H), 1.94 (s, 3H).

15 Ejemplo 251: (2-(1H-pirazol-5-il)piridina-3-il)(5-(4,5,6-trimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona.

20

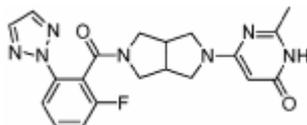


25 El compuesto del título fue preparado en una forma similar al ejemplo 237, utilizando a (2-(1-(tetrahydro-2H-pirano-2-il)-1H-pirazol-5-il)piridina-3-il)(5-(4,5,6-trimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona (ejemplo 250). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{18}F_3N_7O$, 403.21; m/z encontrada 404.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 11.90 (s, 1 H), 8.65 (dd, $J = 4.7, 1.5, 1$ H), 7.65 (dd, $J = 7.7, 1.6, 1$ H), 7.50 (d, $J = 7.0, 1$ H), 7.34 - 7.21 (m, 1 H), 6.81 (s, 1H), 3.66-3.60 (m, 6H), 3.26 (s, 4H), 2.39 - 2.25 (m, 6H), 2.09 (d, $J = 40.1, 3$ H).

30

35 Ejemplo 252: 6-[5-[[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)-2-metilpirimidina-4(3H)-ona.

35



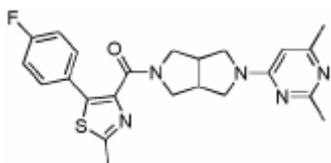
40

45 A una solución del intermedio 16 (35.3 miligramos, 0.117 milimoles) en n-butanol (0.5 mL) se agregó trietilamina (0.065 mililitros, 0.7 milimoles) en 6-cloro-2-metil pirimidina-4-ol (33.9 miligramos, 0.234 milimoles). La mesa fue calentada a 150 °C en microondas durante 18 minutos. La reacción fue concentrada y purificada por medio de HPLC en fase reversa para generar al compuesto del título (21.4 miligramos, 45%). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{20}FN_7O_2$, 409.4; m/z encontrada $[M+H]^+$ 410.2. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.91 - 7.76 (m, 3H), 7.54 - 7.42 (m, 1 H), 7.15 (t, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.07 - 2.94 (m, 11 H), 2.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H).

45

50 Ejemplo 253: 2-(2,6-dimetilpirimidina-4-il)-5-[[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

50



55

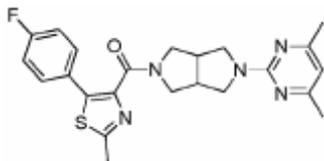
60 A una solución del intermedio 48 (15.8 miligramos, 0.048 milimoles) se agregó DMF (0.4 mililitros), 4-cloro-2,6-dimetilpirimidina (8.2 mg, 0.057 mmol) y carbonato de cesio (38.8 mg, 0.119 mmol). La mezcla fue calentada a 100 grados centígrados durante 18 horas, diluida con agua y extraída con acetato etílico. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 y concentrada. El residuo fue purificado por medio de HPLC con fase reversa para generar al compuesto del título (12.9 miligramos, 62%). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{24}FN_5OS$, 437.5; m/z encontrada $[M+H]^+$ 438.2. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.06 - 6.95 (m, 2H), 6.29 (s, 1 H), 3.892-3.76 (m, 2H),

60

65

3.73 - 3.51 (m, 3H), 3.44 (dd, $J = 11.6, 5.0$ Hz, 1 H), 3.32 (dd, $J = 11.6, 4.5$ Hz, 1 H), 3.10 (dd, $J = 11.3, 5.3$ Hz, 1 H), 3.02 - 2.80 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.31 (d, $J = 20.0$ Hz, 6H).

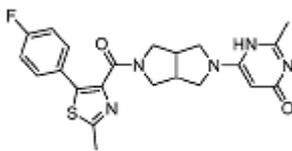
Ejemplo 254: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 253 sustituyendo a 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina por 4-cloro-2,6-dimetilpirimidina. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{24}FN_5OS$, 437.5; m/z encontrada $[M+H]^+$

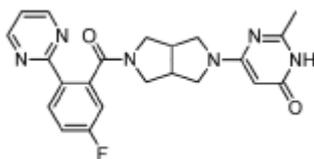
438.2. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.53 - 7.41 (m, 2H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 6.29 (s, 1 H), 3.90 - 3.76 (m, 2H), 3.69 - 3.49 (m, 3H), 3.44 (dd, $J = 11.6, 5.0$ Hz, 1 H), 3.32 (dd, $J = 11.6, 4.5$ Hz, 1 H), 3.10 (dd, $J = 11.3, 5.3$ Hz, 1 H), 3.02 - 2.82 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.29 (s, 6H).

Ejemplo 255: 6-{5-[(5-fluoro-2-pirimidina-2-ilfenil)carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il}-2-metilpirimidina-4(3H)-ona.



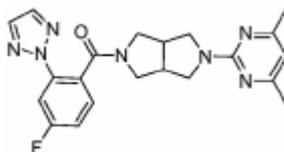
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 252, sustituyendo al intermedio 48 por el intermedio 16. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{22}FN_5O_2S$, 439.5; m/z encontrada 440.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12.77 (s, 1 H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.66 - 3.49 (m, 4H), 3.29 - 2.82 (m, 5H), 2.71 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

Ejemplo 256: 6-{5-[(5-Fluoro-2-pirimidina-2-ilfenil)carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il}-2-metilpirimidina-4(3H)-ona.



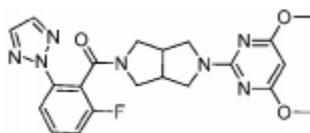
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 252, sustituyendo a (5-fluoro-2-pirimidina-2-il)fenil(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona por el intermedio 16. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{21}FN_6O_2$, 420.5; m/z encontrada 421.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12.85 (s, 1 H), 8.73 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.35 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 1 H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 7.07 (dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1 H), 3.90 (dd, $J = 12.6, 7.7$ Hz, 1 H), 3.76 - 3.65 (m, 3H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.24 - 2.90 (m, 4H), 2.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 3H).

Ejemplo 257: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.



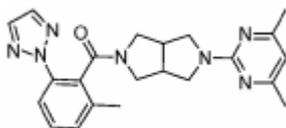
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando el intermedio 23 y al intermedio 4. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{24}FN_5O$, 407.19; m/z encontrada 408.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.80 - 7.68 (m, 3H), 7.39 (dd, $J = 8.4, 5.8, 1$ H), 7.17 - 7.09 (m, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 6.17 (s, 2H), 3.89 (dd, $J = 12.7, 7.6, 2$ H), 3.69 (dd, $J = 12.8, 4.3, 2$ H), 3.61 - 3.48 (m, 2H), 3.45 - 3.32 (m, 2H), 3.25 (dd, $J = 9.5, 5.0, 2$ H), 1.25 (s, 6H).

Ejemplo 258: (5-(4,6-dimetoxipirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.



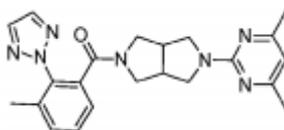
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando el intermedio 45 y el intermedio 12. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}FN_7O_3$, 439.18; m/z encontrada 440.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.73 (s, 1 H), 7.53 - 7.43 (m, 1 H), 7.15 (tdd, $J = 8.4, 3.7, 0.9, 1$ H), 5.39 (d, $J = 2.4, 1$ H), 4.02 (m, 13H), 3.31 - 2.89 (m, 3H).

Ejemplo 259: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.



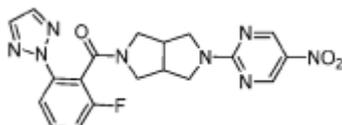
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando el intermedio 23 y el intermedio 11. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}N_7O$, 403.21; m/z encontrada 404.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.69 (s, 1 H), 7.38 (td, $J = 7.9, 2.4, 1$ H), 7.25 - 7.22 (m, 1 H), 6.29 (d, $J = 3.8, 1$ H), 3.98 - 3.30 (m, 8H), 3.01 (dd, $J = 11.5, 6.6, 2$ H), 2.30 (d, $J = 3.6, 3$ H), 1.57 (s, 6H).

Ejemplo 260: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.



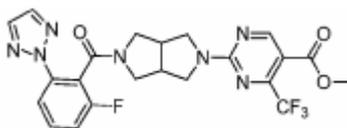
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando al intermedio 23 y al ácido 3-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (intermedio 82). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}N_7O$, 403.21; m/z encontrada 404.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.76 (s, 1 H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.25 (s, 1 H), 7.24 (d, $J = 1.9, 1$ H), 6.30 (s, 1 H), 3.88 - 3.40 (m, 8H), 3.23 (dd, $J = 11.0, 4.9, 1$ H), 3.00 - 2.83 (m, 1 H), 2.36 - 2.26 (m, 3H), 2.24 (d, $J = 16.1, 3$ H), 1.63 (s, 3H).

Ejemplo 261: (2-Fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(5-(5-nitropirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando el intermedio 46 y al intermedio 12. MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{17}FN_9O_3$, 424.14; m/z encontrada 425.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 9.10 (ddd, $J = 9.9, 5.7, 3.3, 2H$), 7.90 - 7.79 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 6.6, 1H$), 7.55 - 7.44 (m, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 1H), 4.13 - 3.60 (m, 7H), 3.40 - 3.07 (m, 3H).

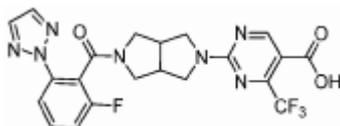
Ejemplo 262: 2-(5-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de metilo.



Una mezcla del intermedio 16 (30 mg, 0.9 milimoles) 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de metilo

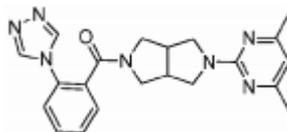
(22 mg, 0.09 mmol), Cs_2CO_3 (92.4 mg, 0.28 mmol), en DMA (1 mL) fue calentada a 100 °C durante 72 horas. La mezcla fue enfriada a la temperatura del cuarto, diluida con H_2O y extraída con EtOAc. Los elementos orgánicos fueron combinados, secados y concentrados bajo presión reducida. Una purificación (FCC) (10% de MeOH, 0.1 % de NH_4OH en DCM/DCM) generó al producto del título (19 mg, 37%). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}F_4N_7O_3$, 505.15; m/z encontrada 506.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.98 - 8.85 (m, 1H), 7.92 - 7.78 (m, 2H), 7.73 (d, $J = 2.8, 1H$), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 7.15 (td, $J = 8.4, 4.9, 1H$), 4.15 - 3.45 (m, 11H), 3.41 - 2.95 (m, 3H). La capa acuosa fue acidificada con 1 N de HCl y extraída con EtOAc. Los elementos orgánicos fueron combinados, secados y concentrados bajo presión reducida. Una purificación (FCC) (0-100% de la solución con un 5% de MeOH, un 0.5% de HOAc en DCM/DCM) para generar al ácido 2-(5-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxílico (22 mg, cuenta 4%).

Ejemplo 263: 2-(5-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxílico.



El compuesto del título fue aislado de la síntesis del ejemplo 262. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{17}F_4N_7O_3$, 491.13; m/z encontrada 492.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.90 (t, $J = 11.7, 1H$), 7.97 (s, 1H), 7.94 - 7.79 (m, 2H), 7.69 - 7.58 (m, 1H), 7.29 (dt, $J = 25.1, 12.6, 1H$), 4.05 - 3.50 (m, 7H), 3.18 (tdd, $J = 19.6, 13.8, 6.8, 3H$).

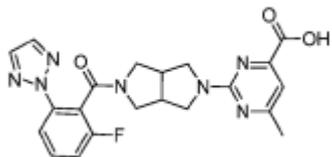
Ejemplo 264: (2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)(5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando el intermedio 23 y al ácido 2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)benzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}F_4N_7O_3$, 505.15; m/z encontrada 506.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.49 (s, 2H), 7.54 (dd, $J = 7.6, 1.9, 3H$), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 6.31 (d, $J = 11.3, 1H$), 3.88 - 3.65 (m, 4H), 3.50 (dd, $J = 12.0, 4.4, 2H$), 3.33 (dt, $J = 11.2, 5.6, 1H$), 3.08 - 2.80 (m, 3H), 2.28 - 2.26 (m, 6H).

Ejemplo 265: Ácido 2-(5-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-6-metilpirimidina-4-carboxílico.

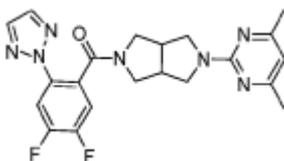
5



10 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 262, sustituyendo al 2-cloro-6-metilpirimidina-4-carboxilato de metilo por 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de metilo. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{20}FN_7O_3$, 437.16; m/z encontrada 438.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.96 (d, $J = 6.2$, 1 H), 7.92 - 7.79 (m, 2H), 7.67 - 7.57 (m, 1 H), 7.29 (d, $J = 8.4$, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 4.01 - 3.53 (m, 7H), 3.28 - 2.99 (m, 3H), 2.40 - 2.36 (m, 3H).

15 Ejemplo 266: (4,5-difluoro-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)(5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona.

20

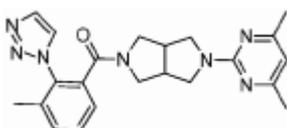


25

30 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando al intermedio 23 y al ácido 4,5-difluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{21}F_2N_7O$, 425.18; m/z encontrada 425.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.86 (dd, $J = 10.8$, 7.0, 1 H), 7.74 (s, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 3.86 (dd, $J = 11.8$, 7.6, 2H), 3.66-3.50 (m, 5H), 3.10 - 2.86 (m, 3H), 2.36 - 2.23 (m, 6H).

35 Ejemplo 267: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)(3-metil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)metanona.

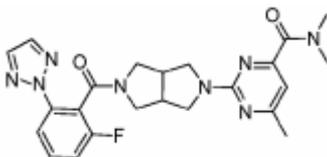
40



45 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando al intermedio 23 y al ácido 3-metil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}N_7O$, 403.21; m/z encontrada 404.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.87 - 7.77 (m, 1 H), 7.52 - 7.38 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 4.7$, 2H), 6.28 (s, 1 H), 3.76 (dd, $J = 11.6$, 7.2, 2H), 3.65 - 3.29 (m, 6H), 3.12 (dd, $J = 11.1$, 4.9, 1 H), 2.96 - 2.83 (m, 1 H), 2.29 (s, 6H), 2.15 (d, $J = 18.1$, 3H).

50 Ejemplo 268: 2-(5-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)-N,N,6-trimetilpirimidina-4-carboxamida.

55

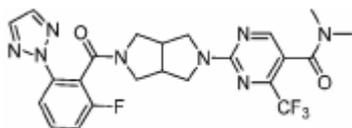


60 El compuesto del título fue preparado utilizando el ejemplo 265 en una forma análoga al ejemplo 15 sustituyendo a dimetilamina por 2-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol y a EDCI por HATU en el último paso. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{25}FN_8O_2$, 464.21; m/z encontrada 464.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.90 (m, 2H), 7.73 (s, 1 H), 7.53 - 7.41 (m, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 1 H), 6.57 (d, $J = 9.8$, 1 H), 4.05 - 3.48 (m, 8H), 3.31 - 2.91 (m, 2H).

65

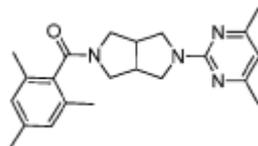
(m, 10H), 2.38 (s, 4H), 1.60 (s, 3H).

Ejemplo 269: 2-(5-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-N,N-dimetil-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida.



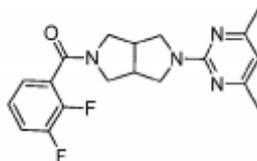
El compuesto del título fue preparado utilizando el ejemplo 263 en una forma análoga al ejemplo 15 sustituyendo a dimetilamina por 2-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol y EDCI por HATU en el último paso. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{22}F_4N_8O_2$, 518.18; m/z encontrada 518.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 270: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(mesitil)metanona.



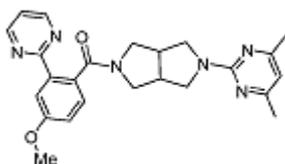
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando al intermedio 23 y al ácido 2,4,6-trimetilbenzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{28}N_4O$, 364.23; m/z encontrada 365.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.82 (d, J = 8.5, 2H), 6.29 (s, 1 H), 4.03 - 3.29 (m, 8H), 3.11 - 2.89 (m, 2H), 2.35 - 2.11 (m, 15H).

Ejemplo 271: (2,3-difluorofenil)(5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando al intermedio 23 y al ácido 2,3-difluorobenzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{20}F_2N_4O$, 358.16; m/z encontrada 358.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.26 - 7.08 (m, 3H), 6.30 (s, 1 H), 4.03 - 3.73 (m, 3H), 3.71 - 3.57 (m, 3H), 3.39 (dd, J = 11.3, 5.0, 2H), 3.16 - 2.95 (m, 2H), 2.36 - 2.19 (m, 6H).

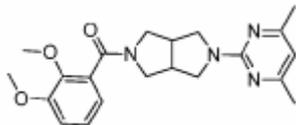
Ejemplo 272: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-metoxi-2-(pirimidina-2-il)fenil)metanona.



El compuesto del título fue preparado una forma análoga al ejemplo 15 sustituyendo al intermedio 88 por el ácido 3-fluoro-2-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{26}N_6O_2$, 430.5; m/z encontrada, 431.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.78 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.33 - 7.27 (m, 1 H), 7.16 (q, J = 4.7 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 3.91 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 3.85 (ddd, J = 11.7, 7.8, 3.4 Hz, 2H), 3.72 (m, 3.60 (m, 3H), 3.54 (dd, J = 11.6, 4.8 Hz, 1 H), 3.47 (dd, J = 11.0, 7.3 Hz, 1 H), 3.16 (dd, J = 11.1, 4.9 Hz, 1 H), 3.00 - 2.87 (m,

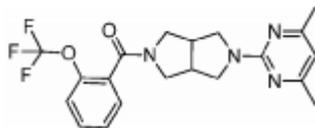
2H), 2.30 (s, 6H).

Ejemplo 273: (2,3-dimetoxifenil)(5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.



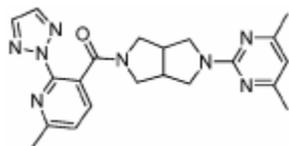
El compuesto del título fue preparado una forma análoga al ejemplo 15, utilizando el intermedio 23 y al ácido 2,3-dimetoxibenzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{26}N_4O_3$, 382.20; m/z encontrada 383.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.09 (dd, $J = 17.8, 9.7, 1$ H), 6.89 (dd, $J = 7.9, 1.4, 2$ H), 6.33 - 6.19 (m, 1 H), 4.02 - 3.43 (m, 13H), 3.32 - 2.83 (m, 3H), 2.39 - 2.21 (m, 6H).

Ejemplo 274: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-(trifluorometoxi)fenil)metanona.



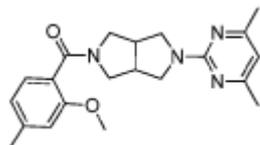
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando al intermedio 23 y al ácido 2-(trifluorometoxi)benzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}F_3N_4O_2$, 406.16; m/z encontrada 407.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.49 - 7.27 (m, 4H), 6.30 (s, 1 H), 4.08 - 3.36 (m, 8H), 3.28 - 2.80 (m, 3H), 2.40 - 2.19 (m, 6H).

Ejemplo 275: [5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(6-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-piridina-3-il)-metanona.



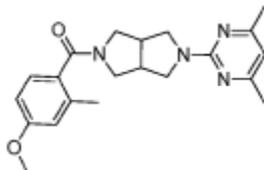
A una solución amarilla clara de 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol (intermedio 23) (50 mg, 0.23 milimoles) en 2 ml de DMF se le agregó ácido 6-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-nicotínico (intermedio 70) (51 mg, 0.25 milimoles) seguido por HATU (131 mg, 0.34 milimoles) y DIPEA (0.118 mililitros, 0.69 milimoles). A la solución resultante se le permitió agitarse a la temperatura del cuarto durante una hora y se volvió progresivamente a un amarillo más intenso mientras continuaba la reacción. La reacción fue monitoreada por medio de LCMS y desactivada con H_2O una vez que se observó que los materiales de inicio ya no estaban presentes. La mezcla bifásica resultante fue extraída con EtOAc 3 veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas con Na_2SO_4 y conc. a un aceite amarillo claro bajo presión reducida. El residuo amarillo fue purificado por medio de FCC utilizando a 5-50% de 2M de $NH_3/MeOH$ en DCM. Impurezas menores permanecieron en el material así que este material fue purificado aún más por medio de HPLC con un 0-99% de CH_3N para generar al producto deseado. MS (ESI) masa calculada para $C_{21}H_{24}N_8O$, 404.47; m/z encontrada 405.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.80 (s, 2H), 7.72 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.29 - 7.24 (m, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 2H), 3.59 (dd, $J = 11.6, 5.3$ Hz, 1 H), 3.47 (dd, $J = 11.6, 3.7$ Hz, 1 H), 3.33 (s, 1 H), 3.00 (ddd, $J = 38.4, 21.7, 7.2$ Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.30 (s, 6H).

Ejemplo 276: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-metoxi-4-metilfenil)metanona.



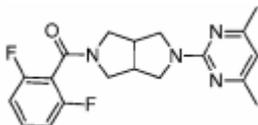
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando al intermedio 23 y al ácido 2-metoxi-4-metilbenzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{26}N_4O_2$, 366.21; m/z encontrada 367.3 $[M+H]^+$.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.13 (d, *J* = 7.6, 1 H), 6.77 (d, *J* = 7.6, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 4.00 - 3.40 (m, 11 H), 3.27 - 2.85 (m, 3H), 2.41 - 2.19 (m, 9H).

Ejemplo 277: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1 H)-il)(4-metoxi-2-metilfenil)metanona.



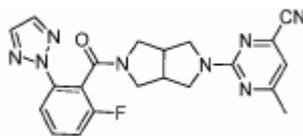
El compuesto del título fue preparado de una forma análoga al ejemplo 15, utilizando el intermedio 23 y al ácido 4-metoxi-2-metilbenzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{26}N_4O_2$, 366.21; m/z encontrada 367.3 $[M+H]^+$.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.11 (d, *J* = 7.9, 1 H), 6.77 - 6.67 (m, 2H), 6.29 (s, 1 H), 4.01 - 3.83 (m, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 4H), 3.72 - 3.55 (m, 2H), 3.46 (dt, *J* = 11.9, 6.0, 2H), 3.21 - 2.89 (m, 3H), 2.37 - 2.25 (m, 9H).

Ejemplo 278: (2,6-difluorofenil)(5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.



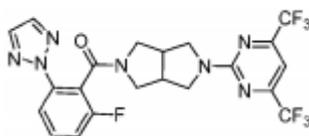
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando el intermedio 23 y al ácido 2,6-difluorobenzoico. MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{20}F_2N_4O$, 358.16; m/z encontrada 359.2 $[M+H]^+$.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.34 (tt, *J* = 8.4, 6.4, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.30 (s, 1 H), 4.12 - 3.76 (m, 3H), 3.75 - 3.45 (m, 4H), 3.36 - 2.88 (m, 3H), 2.30 (s, 6H).

Ejemplo 279: 2-[5-([2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-6-metilpirimidina-4-carbonitrilo.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando el intermedio 12 y el intermedio 49. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{19}F_2N_8O$, 418.44; m/z encontrada 419.2 $[M+H]^+$.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.91 - 7.80 (m, 2H), 7.75 (s, 1 H), 7.55 - 7.42 (m, 1 H), 7.15 (ddd, *J* = 8.4, 6.6, 4.0 Hz, 1 H), 6.69 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 4.07 - 3.46 (m, 7H), 3.35-3.20 (m, 1 H), 3.19 - 2.94 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).

Ejemplo 280: 2-[4,6-bis(trifluorometil)pirimidina-2-il]-5-([2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



Paso A: El intermedio 16 (100 mg, 0.332 milimoles) fue diluido con DCM (10 ml) y fue tratado con 1,3-di-

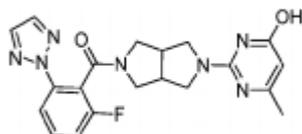
boc-

2-(trifluorometilsulfonyl)guanidina (118.2 mg, 0.302 mmol) y amina de trietilo (0.046 mL, 0.332 mmol). La reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche, y entonces fue diluida con DCM y agua, extraída y concentrada para suministrar a (((terc-butoxicarbonil)imino)(5-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)carbamato de terc-butilo crudo (165 mg) que fue utilizado en este estado en el paso B. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{34}FN_7O_5$, 543.60; m/z encontrada 544.3 [M+H]⁺.

Paso B: El (((terc-butoxicarbonil)imino)(5-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)carbamato de terc-butilo crudo fue disuelto en dioxina (8 ml) y se agregó TFA (3 ml) y la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche para formar a una 5-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboximidamida cruda (214 mg) como una sal de TFA la cual fue utilizada directamente en el paso C.

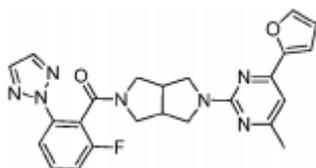
Paso C: 5-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil)hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboximidamida cruda -sal de TFA (66 mg) fue diluida con n-butanol (4 ml) y tratada con metóxido de sodio (51.9 mg, 0.961 mmol). La reacción fue calentada hasta hacer reflujos durante una hora, luego enfriada y se agregó 1,1,1,5,5,5-hexafluoropentano-2,4-diona (400 mg, 1.92 mmol) antes de re-calentar a la reacción hasta reflujo durante 19 horas. La mezcla fue enfriada entonces y concentrada, y diluida con DCM y bicarbonato de sodio saturado. Se extrajo con DCM y se concentró. El HPLC en fase reversa generó al compuesto del título (4.6 miligramos). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{16}F_7N_7O$, 515.39; m/z encontrada 416.2 [M+H]⁺. Rotámetros observados en ¹H NMR.

Ejemplo 281: 2-[5-[[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-6-metilpirimidina-4-ol.



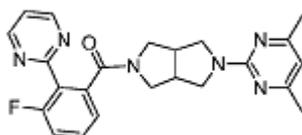
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 280, sustituyendo al acetoacetato de metilo por 1,1,1,5,5,5-hexafluoropentano-2,4-diona en el paso C. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{20}FN_7O_2$, 409.42; m/z encontrada 410.2 [M+H]⁺. Rotámetros observados en ¹H NMR.

Ejemplo 282: (2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(5-(4-(furano-2-il)-6-metilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.



El compuesto del título fue preparado una forma análoga al ejemplo 280, sustituyendo a 1-(furano-2-il)butano-1,3-diona por 1,1,1,5,5,5-hexafluoropentano-2,4-diona en el paso C. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{22}FN_7O_2$, 459.49; m/z encontrada 460.2 [M+H]⁺. ¹H NMR picos muy amplios debido a los rotámetros.

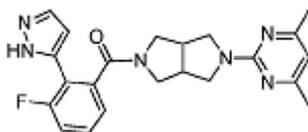
Ejemplo 283: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[3-fluoro-2-pirimidina-2-ilfenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



A una mezcla de 2-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol (1.4 g, 6.5 mmol), ácido 3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)benzoico (1.4 g, 6.5 mmol), y TEA (1.3 mL, 9.7 mmol) in DMF (32.0 mL) se agregó HATU (2.7

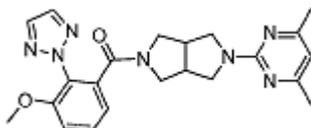
gramos, 7.1 mmol) después de una hora, la mezcla de la reacción fue diluida con EtOAc y lavada con agua. La capa acuosa fue extraída entonces con EtOAc (1 X). Las bases orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4), filtradas y concentradas hasta secarse. El producto crudo fue purificado utilizando cromatografía de gel de sílice (0-5% de MeOH en EtOAc) para generar al compuesto puro del título (1.2 gramos, 44%). MS (ESI) masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}$, 418.48; m/z encontrada 419.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.91 - 8.56 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 3.81 (dd, $J = 11.6, 7.2$ Hz, 1H), 3.72 (ddd, $J = 9.0, 7.2, 2.2$ Hz, 2H), 3.68 - 3.47 (m, 4H), 3.31 (dd, $J = 11.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.05 - 2.89 (m, 2H), 2.31 (s, 6H).

Ejemplo 284: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[3-fluoro-2-(1H-pirazol-5-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



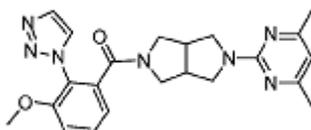
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 283, sustituyendo al intermedio 86 por el ácido 3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)benzoico. MS (ESI) masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}$, 406.47; m/z encontrada 407.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 11.33 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.21 - 7.08 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 2.71 (m, 10H), 2.30 (s, 6H).

Ejemplo 285: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[3-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 283, sustituyendo al ácido 3-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico por el ácido 3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)benzoico. MS (ESI) masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2$, 419.49; m/z encontrada 420.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 4H), 3.66 (ddd, $J = 19.8, 12.1, 7.0$ Hz, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 3.22 (dd, $J = 11.0, 5.1$ Hz, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 2H), 2.28 (s, $J = 20.1$ Hz, 6H).

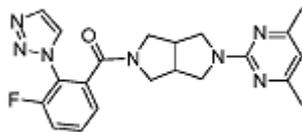
Ejemplo 286: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[3-metoxi-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



Paso A: A 3-fluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzocitrilo (2.1 g, 11.2 mmol) en MeOH (30 mL) se agregó 2 M de NaOH acuoso (10 ml). La reacción fue calentada hasta hacer reflujos hasta que se determinó que estaba completa mediante un HPLC y después se enfrió a la temperatura del cuarto, se acidificó con 1 N de HCl acuoso a un pH = 1 y se extrajo con DCM (2X). Los elementos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera y secados (Na_2SO_4) resultando en una mezcla de los 2 productos, el ácido 3-metoxi-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico y el ácido 3-fluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico, los cuales fueron usados sin más purificaciones en el siguiente paso.

Paso B: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[3-metoxi-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol. El ejemplo 286 fue preparado en una forma análoga al ejemplo 283, utilizando una mezcla del ácido 3-metoxi-2-(1H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico y el ácido 3-fluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico en lugar del ácido 3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)benzoico que genera los 2 productos, el ejemplo 286 y el ejemplo 287. Para el ejemplo 286: MS (ESI) masa calculada $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2$, 419.49; m/z encontrada 420.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.87 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 6.29 (s, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 4H), 3.79 - 3.65 (m, 3H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.24 (dt, $J = 12.4, 6.1$ Hz, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 2H), 2.29 (s, 6H).

Ejemplo 287: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[3-fluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

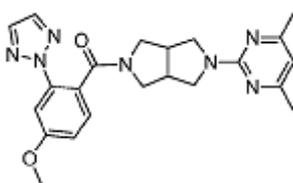


5

El compuesto del título fue aislado del paso B en el ejemplo 286. MS (ESI) masa calculada $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407.45; m/z encontrada 408.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.96 - 7.91 (m, 1 H), 7.84 - 7.80 (m, 1 H), 7.58 - 7.49 (m, 1 H), 7.37 - 7.30 (m, 1 H), 7.26 - 7.23 (m, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 3.88 - 3.85 (m, 1 H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 3.71 - 3.64 (m, 1 H), 3.57 (m, 3H), 3.42 (m, 3H), 3.23 (dd, $J = 11.0, 5.0$ Hz, 1 H), 3.04 - 2.94 (m, 2H), 2.29 (s, 6H).

Ejemplo 288: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

20



Paso A: (5-bencilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona. A una mezcla de 2-benciloctahidropirrol[3,4-c]pirrol (282 mg, 1.4 mmol), ácido 4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (306 mg, 1.4 mmol), y TEA (0.21 mL, 1.5 mmol) en DMF (7.5 mL) se agregó HATU (583 mg, 1.5 mmol). Después de una hora, la mezcla de la reacción fue diluida con EtOAc y lavada con agua. La capa acuosa fue extraída entonces con EtOAc (1X). Los elementos orgánicos combinados fueron secados (Na_2SO_4) y concentrados para generar a un residuo. La purificación por medio del sistema de preparación Agilent (básico) generó a 927 mg (58%) del compuesto del título en forma de un aceite claro. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.79 (s, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.34 - 7.21 (m, 5H), 6.95 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1 H), 3.93 (s, 3H), 3.86 - 3.72 (m, 1 H), 3.65 - 3.46 (m, 3H), 3.13 (s, 1 H), 2.90 - 2.74 (m, 2H), 2.74 - 2.59 (m, 2H), 2.57 - 2.39 (m, 2H), 2.16 (dd, $J = 9.2, 4.2$ Hz, 1 H).

35

Paso B: (Hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona. (5-bencilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona en EtOH (20 mL) y AcOH (1 mL) fue fluido continuamente a través de un cartucho que contenía un 20% masa de $Pd(OH)_2/C$ a una tasa de 1 ml/minuto durante 2 horas a 50 °C y 50 bar usando un aparato H-cubo. Entonces la reacción fue concentrada y neutralizada con un 5% de Na_2CO_3 (aq), y extraída con CH_2Cl_2 (3X). Los elementos orgánicos fueron combinados y secados (Na_2SO_4) para generar a (hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona en forma de un aceite claro que es utilizado sin más purificaciones. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.83 - 7.80 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.96 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1 H), 3.89 (s, 3H), 3.75 - 3.63 (m, 2H), 3.27 (s, 1 H), 3.08 (dd, $J = 11.9, 8.1$ Hz, 1 H), 2.94 (dt, $J = 11.4, 5.7$ Hz, 2H), 2.88 - 2.75 (m, 2H), 2.69 (dd, $J = 17.8, 14.3$ Hz, 1 H), 2.56 (dd, $J = 11.4, 3.9$ Hz, 1 H).

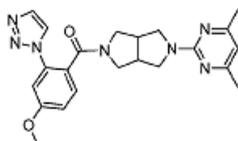
45

Paso C: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol. A (hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona (185 mg, 0.4 mmol) en DMF (2.2 mL) se le agregó 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina (61 mg, 0.4 mmol). El matraz fue calentado a 120 °C durante 18 horas. Al matraz se le permitió enfriarse a la temperatura del cuarto, se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O . Los elementos acuosos fueron extraídos de vuelta con EtOAc (1X). Los elementos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera y secados (Na_2SO_4) para generar a un aceite. Una purificación por medio de gel de sílice (15-75% de EtOAc en hexanos) generó 775 mg (97%) del compuesto del título. MS (ESI) masa calculada $C_{22}H_{25}N_7O_2$, 419.49; m/z encontrada 420.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.73 (s, 2H), 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.95 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 3.93 - 3.80 (m, 5H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 3.58 (dd, $J = 11.6, 5.2$ Hz, 1 H), 3.46 (dd, $J = 11.6, 4.3$ Hz, 1 H), 3.39 - 3.28 (m, 1 H), 3.05 - 2.84 (m, 3H), 2.33 (s, 6H).

55

Ejemplo 289: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[4-metoxi-2-(1H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

60

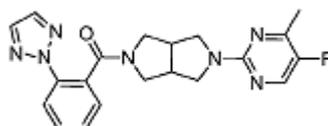


65

El compuesto del título fue preparado una forma análoga al ejemplo 283, utilizando una mezcla del ácido 4-metoxi-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico y el ácido 4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico obtenido de la síntesis del intermedio 54. La purificación de los compuestos finales generó al compuesto del título en forma de un aceite.

MS (ESI) masa calculada $C_{22}H_{25}N_7O_2$, 419.49; m/z encontrada 420.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.98 (s, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 7.77 (s, $J = 4.1$ Hz, 1 H), 7.42-7.36 (m, 1 H), 7.18 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.06 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 3.90 (s, $J = 7.6$ Hz, 3H), 3.83 - 3.66 (m, 3H), 3.50 - 3.42 (m, 2H), 3.30 (dd, $J = 11.6, 4.7$ Hz, 1 H), 3.22 (dd, $J = 11.1, 7.3$ Hz, 1 H), 2.99 - 2.76 (m, 3H), 2.28 (d, $J = 16.2$ Hz.6H).

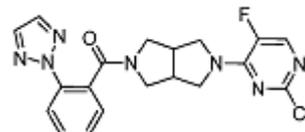
Ejemplo 290: 2-(5-fluoro-4-metilpirimidina-2-il)-5-[[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



Una mezcla del intermedio 20 (86 mg, 0.30 milimoles), el intermedio 55 (40.4 mg, 0.3 milimoles) y DIPEA (0.16 mL, 0.91 mmol) en ACN (1 mL) fue calentada en el microondas a 200 °C durante 2 horas. La mezcla fue concentrada al vacío y una cromatografía (Hex al 100% de EtOAc/Hex) generó al compuesto del título (82 mg, 69%).

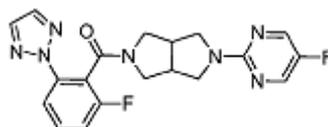
MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{20}FN_7O$, 393.17; m/z encontrada 394.2 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.06 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.75 (s, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 1 H), 7.43 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.93 - 3.77 (m, 2H), 3.74 - 3.60 (m, 2H), 3.59 - 3.51 (m, 1 H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 3.09 - 2.88 (m, 3H), 2.37 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H).

Ejemplo 291: 2-(2-cloro-5-fluoropirimidina-4-il)-5-[[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



El compuesto del título fue preparado una forma análoga al ejemplo 290 utilizando el intermedio 20 y sustituyendo a la 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina por el intermedio 55. MS (ESI) masa calculada para $C_{19}H_{17}ClFN_7O$, 413.85; m/z encontrada, 414.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 7.79 (s, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 1 H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 4.04 - 3.93 (m, 1 H), 3.92 - 3.70 (m, 4H), 3.68 - 3.59 (m, 1 H), 3.46 (br s, 1 H), 3.13-2.88 (m, 3H).

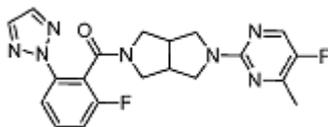
Ejemplo 292: 2-(5-fluoropirimidina-2-il)-5-[[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 290, sustituyendo al intermedio 16 por el intermedio 20 y a la 2-cloro-5-fluoropirimidina por el intermedio 55. MS (ESI) masa calculada para $C_{19}H_{17}F_2N_7O$, 397.39; m/z encontrada, 398.2. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.26 - 8.17 (m, 2H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.73 (s, 1 H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 1 H), 4.02 - 3.45 (m, 7H), 3.30 - 3.23 (m, 1 H), 3.17 - 2.97 (m, 2H).

Ejemplo 293: 2-(5-fluoro-4-metilpirimidina-2-il)-5-[[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

5

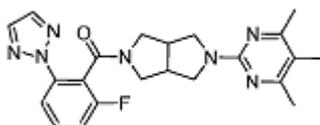


El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 290, sustituyendo el intermedio 16 por el intermedio 20. MS (ESI) masa calculada para $C_{20}H_{19}F_2NO$, 411.42; m/z encontrada, 412.2. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

8.09 - 8.03 (m, 1 H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 4.01 - 3.45 (m, 7H), 3.30 - 3.21 (m, 1 H), 3.15-2.95 (m, 2H), 2.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H).

Ejemplo 294: 2-[[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-5-(4,5,6-trimetilpirimidina-2-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol.

15



20

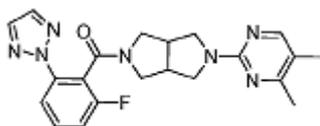
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 290, sustituyendo al intermedio 16 por el intermedio 20 y al intermedio 56 por el intermedio 55. MS (ESI) masa calculada para $C_{22}H_{24}FN_7O$, 421.48; m/z encontrada,

422.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.72 (s, 1 H), 7.50-7.43 (m, 1 H), 7.17-7.10 (m, 1 H), 3.93 - 3.47

(m, 7H), 3.28-3.21 (m, 1 H), 3.11 - 2.93 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.07 (s, 3H).

Ejemplo 295: 2-(4,5-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrolo[3,4-c]pirrol.

30



35

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 290, sustituyendo al intermedio 16 por el intermedio 20 y al intermedio 57 por el intermedio 55. MS (ESI) masa calculada para $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407.45; m/z encontrada,

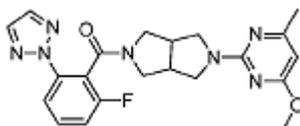
408.2. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.99 (s, 1 H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.72 (s, 1 H), 7.53-7.42 (m, 1 H), 7.19-7.08 (m, 1

H), 4.02-3.46 (m, 7H), 3.31 - 3.21 (m, 1 H), 3.15 - 2.95 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

Ejemplo 296: 2-[[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-5-(4-metoxi-6-metilpirimidina-2-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol.

45

50

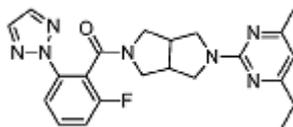


El compuesto del título fue aislado a partir de la síntesis del intermedio 58. MS (ESI) masa calculada para $C_{21}H_{22}FN_7O_2$, 423.45; m/z encontrada, 424.0. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.72 (s, 1 H), 7.52 - 7.44 (m, 1 H), 7.18 - 7.11 (m, 1 H), 5.87 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H), 4.00 - 3.50 (m, 10H), 3.30 - 3.22 (m, 1 H), 3.13-2.93 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).

Ejemplo 297: 2-(4-etil-6-metilpirimidina-2-il)-5-[[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrolo[3,4-c]pirrol.

60

65



5

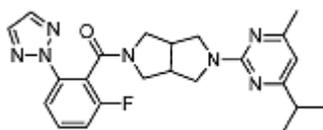
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 55 sustituyendo al intermedio 58 por 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y a 1.0 M de EtMgBr en THF por 3.0 M de MeMgBr en Et₂O. MS (ESI) masa calculada para C₂₂H₂₄FN₇O, 421.48; m/z encontrada, 422.0. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1 H), 7.18-7.11 (m, 1 H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.01-3.50 (m, 7H), 3.31-3.22 (m, 1 H), 3.13-2.94 (m, 2H), 2.56 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.31 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.27 - 1.21 (m, 3H).

10

15

Ejemplo 298: 2-[[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-5-[4-metil-6-(1-metiletil)pirimidina-2-il]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

20



25

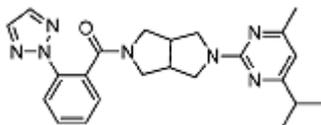
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 55 sustituyendo al intermedio 58 por 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y a 2.0 M de iPrMgBr en THF por 3.0 M de MeMgBr en Et₂O. 3 productos fueron formados en esta reacción, 2-[[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-5-[4-metil-6-(1-metiletil)pirimidina-2-il]octahidropirrol[3,4-c]pirrol, 2-[4-metil-6-(1-metiletil)pirimidina-2-il]-5-[[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol y 2-[[5-(1-metiletil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-5-[4-metil-6-(1-metiletil)pirimidina-2-il]octahidropirrol[3,4-c]pirrol. MS (ESI) masa calculada para C₂₃H₂₆FN₇O, 435.51; m/z encontrada, 436.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.89 - 7.79 (m, 2H), 7.72 (s, 1 H), 7.52-7.43 (m, 1 H), 7.18-7.10 (m, 1 H), 6.32 - 6.25 (m, 1 H), 4.01 - 3.49 (m, 7H), 3.31 - 3.21 (m, 1 H), 3.13 - 2.93 (m, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 1 H), 2.32 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.27 - 1.20 (m, 6H).

30

35

Ejemplo 299: 2-[4-metil-6-(1-metiletil)pirimidina-2-il]-5-[[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

40



45

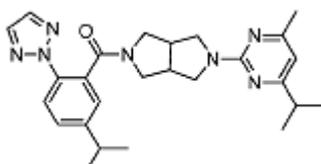
El compuesto del título fue aislado a partir de la síntesis del ejemplo 298. MS (ESI) masa calculada para C₂₃H₂₇N₇O, 417.52; m/z encontrada, 418.2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.73 (s, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 1 H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 6.29 (s, 1 H), 3.91 - 3.83 (m, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 1 H), 3.50 - 3.44 (m, 1 H), 3.42 - 3.27 (m, 1 H), 3.07 - 2.88 (m, 3H), 2.81 - 2.59 (m, 1 H), 2.31 (s, 3H), 1.25 - 1.21 (m, 6H).

50

55

Ejemplo 300: 2-[[5-(1-metiletil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-5-[4-metil-6-(1-metiletil)pirimidina-2-il]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

60



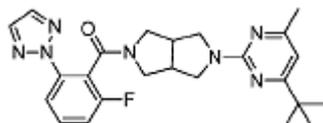
El compuesto del título fue aislada parte de la síntesis del ejemplo 298. MS (ESI) masa calculada para C₂₆H₃₃N₇O,

65

459.6; m/z encontrada, 460.3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.84 - 7.72 (m, 2H), 7.67 (s, 1 H), 7.51 - 7.32 (m, 2H), 6.32 - 6.25 (m, 1 H), 3.92 - 3.31 (m, 7H), 3.16 - 2.70 (m, 5H), 2.31 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 1.28 - 1.14 (m, 12H).

5 Ejemplo 301: 2-(4-terc-butil-6-metilpirimidina-2-il)-5-[[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

10

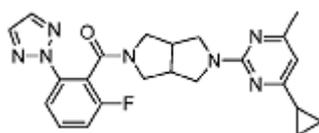


15 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 55, sustituyendo el intermedio 58 por 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 1.0 M de tBuMgBr en THF por 3.0 M de MeMgBr en Et₂O. MS (ESI) masa calculada para C₂₄H₂₈FN₇O, 449.54; m/z encontrada, 450.3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.93 - 7.72 (m, 3H), 7.54 - 7.45 (m, 1 H), 7.20 - 7.11 (m, 1 H), 6.66 - 6.59 (m, 1 H), 4.23 - 3.60 (m, 7H), 3.38 - 3.06 (m, 3H), 2.67 - 2.43 (m, 3H), 1.29 (s, 9H).

20

Ejemplo 302: 2-(4-ciclopropil-6-metilpirimidina-2-il)-5-[[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

25



30

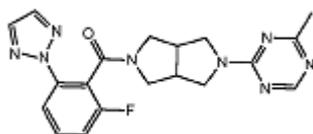
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 55, sustituyendo al intermedio 58 por 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y a 0.5 M de bromuro de ciclopropilmagnesio en THF por 3.0 M de MeMgBr en Et₂O.

35 MS (ESI) masa calculada para C₂₃H₂₄FNO, 433.49; m/z encontrada, 434.2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.87-7.80 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1 H), 7.18-7.11 (m, 1 H), 6.31 - 6.26 (m, 1 H), 3.99 - 3.79 (m, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 1 H), 3.69 - 3.45 (m, 4H), 3.27 - 3.20 (m, 1 H), 3.10 - 2.91 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.82 - 1.74 (m, 1 H), 1.10 - 1.00 (m, 2H), 0.95 - 0.88 (m, 2H).

40

Ejemplo 303: 2-[[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-5-(4-metil-1,3,5-triazina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

45



50

Paso A: terc-butyl 5-(4-cloro-1,3,5-triazina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1 H)-carboxilato. A una solución de 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (150 mg, 0.953 mmol) en ACN(5 mL) se agregó una solución del intermedio 15 (202 mg, 0.953 mmol) y DIPEA (0.33 mL, 1.91 mmol) en ACN (5 mL) a 0 °C en forma de gotas. Después de 10 minutos, la mezcla fue diluida con una solución saturada acuosa de NH₄Cl. La capa acuosa fue extraída entonces con DCM y los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄, filtrados y concentrados al vacío. Una cromatografía (hexanos al 80% de EtOAc/hexanos) generaron el producto deseado en forma de un sólido blanco (137 mg, con 44%) MS (ESI) masa calculada para C₁₄H₂₀ClN₅O₂, 325.13; m/z encontrada, 326.1.

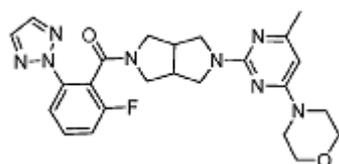
60 Paso B: 5-(4-metil-1,3,5-triazina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo. Se preparó a 5-(4-metil-1,3,5-triazina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo en una forma análoga al intermedio 55 sustituyendo al producto del paso A por 2,4-dicloro-5-fluoropirimidin. MS (ESI) masa calculada para C₁₅H₂₃N₅O₂, 305.18; m/z encontrada, 306.0.

65 Paso C: 2-(4-metil-1,3,5-triazina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol. 5-(4-metil-1,3,5-triazina-2-

il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (43 mg, 0.142 mmol), DCM (1.4 mL) y TFA (0.71 mL) fueron agitados a la temperatura del cuarto durante 2 horas. La mezcla fue concentrada al vacío y absorbida en el siguiente paso sin más purificaciones.

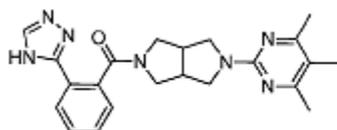
5 Paso D: 2-[[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-5-(4-metil-1,3,5-triazina-2-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol. El ejemplo 303 fue preparado en una forma análoga al intermedio 59, sustituyendo al producto del paso C por el intermedio 15 y el intermedio 12 por el ácido 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{19}H_{19}FN_8O$, 394.41; m/z encontrada, 395.0. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.51 - 8.42 (m, 1 H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H), 7.54 - 7.45 (m, 1 H), 7.20 - 7.11 (m, 1 H), 4.02 - 3.51 (m, 8H), 3.32 - 3.23 (m, 1 H), 3.17 - 3.00 (m, 2H), 2.50 - 2.40 (m, 3H).

Ejemplo 304: 2-[[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-5-(4-metil-6-morfolina-4-ilpirimidina-2-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol.



25 Una mezcla del intermedio 58 (137 mg, 0.254 mmol) y morfolina (1.3 mililitros) fue agitada durante 14 horas a la temperatura del cuarto. La mezcla fue concentrada al vacío. Una cromatografía (DCM al 8% de 2 M de NH_3 en MeOH/DCM) generó al producto deseado en forma de una espuma amarilla clara (95 mg, 78%). MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{27}FN_8O_2$, 478.53; m/z encontrada, 479.3. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.72 (s, 1 H), 7.51 - 7.44 (m, 1 H), 7.18-7.10 (m, 1 H), 5.77 - 5.72 (m, 1 H), 3.99 - 3.47 (m, 13H), 3.28 - 3.21 (m, 1 H), 3.09 - 2.91 (m, 2H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.25 (s, 3H).

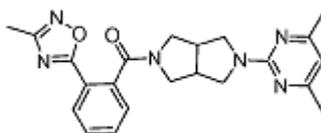
Ejemplo 305: 2-[[2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]carbonil]-5-(4,5,6-trimetilpirimidina-2-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol.



35 Paso A: (2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)(hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona. Se preparó (2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)(hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1 H)-il)metanona en una forma análoga al ejemplo 303, sustituyendo al intermedio 59 por el producto del ejemplo 303 en el paso C. MS (ESI) masa calculada para $C_{15}H_{17}NO$, 283.14; m/z encontrada, 284.2.

45 Paso B: 2-[[2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]carbonil]-5-(4,5,6-trimetilpirimidina-2-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol. El producto del paso A (167 mg, 0.421 milimoles), el intermedio 56 (66 mg, 0.421 milimoles) y DIPEA (0.29 mililitros, 1.68 milimoles) fueron calentados durante 2 horas a 200 °C en ACN (1.4 mililitros) en el microondas. La mezcla fue concentrada al vacío. El producto crudo fue purificado usando HPLC de Agilent (sistema básico) para generar al material impuro. Este material fue purificado subsiguientemente utilizando una cromatografía de fase normal (DCM al 8% 2M de NH_3 en MeOH/DCM) para generar al compuesto del título (49 mg, 29%). MS (ESI) masa calculada para $C_{22}H_{25}N_7O$, 403.49; m/z encontrada, 404.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.54 - 7.49 (m, 1 H), 7.48 - 7.44 (m, 1 H), 7.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 3.96 - 3.89 (m, 1 H), 3.85 - 3.77 (m, 1 H), 3.74 - 3.68 (m, 1 H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 3.42 (br s, 2H), 3.16 (br s, 1 H), 3.04 - 2.96 (m, 1 H), 2.89 (br s, 1 H), 2.32 (s, 6H), 2.05 (s, 3H).

Ejemplo 306: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]carbonil]octahidropirrolo[3,4-c]pirrol.



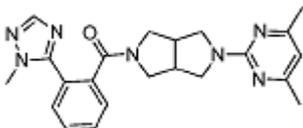
65 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 59, sustituyendo al intermedio 23

por el intermedio 15 y al ácido 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico por el ácido 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoico.
MS (ESI)

masa calculada para $C_{22}H_{24}N_6O_2$, 404.48; m/z encontrada, 405.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.10 (dd, $J = 7.9$ Hz, 0.9 Hz,

5 1 H), 7.62 (td, $J = 7.6$ Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.53 (td, $J = 7.7$ Hz, 1.3 Hz, 1 H), 7.42 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.0 Hz, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 3.99 - 3.88 (m, 2H), 3.80 - 3.75 (m, 1 H), 3.74 - 3.65 (m, 2H), 3.53 - 3.48 (m, 1 H), 3.46 - 3.40 (m, 1 H), 3.12 - 3.04 (m, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 1 H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (s, 6H).

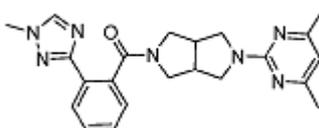
10 Ejemplo 307: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



15 Paso A: (Hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)metanona. El intermedio 60 (100 mg, 0.252 milimoles), DCM (2.5 mL), TFA (0.5 mL) fueron agitados a la temperatura del cuarto durante 2 horas y luego concentrados al vacío. El residuo fue disuelto en DCM y tratado con la resina Dowex 550. Después de agitarse durante 2 horas, la resina fue removida por medio de filtraciones y la filtración fue concentrada al vacío a un aceite incoloro que fue tomado en el siguiente paso sin más purificaciones. MS (ESI) masa calculada para $C_{16}H_{19}N_5O$; 297.16; m/z encontrada, 298.0.

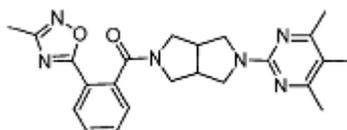
20 Paso B: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol. El ejemplo 307 fue preparado en una forma análoga al ejemplo 290 sustituyendo al producto del paso A por el intermedio 20 y a la 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina por el intermedio 55. MS (ESI) masa calculada para $C_{22}H_{25}N_7O$, 403.21; m/z encontrada, 404.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.83 (s, 1 H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 6.28 (s, 1 H), 3.85 - 3.80 (m, 4H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 4H), 3.24 - 3.19 (m, 1 H), 2.99 - 2.88 (m, 2H), 2.29 (s, 6H).

25 Ejemplo 308: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



35 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 307, sustituyendo al intermedio 61 por el intermedio 60 en el paso A. MS (ESI) masa calculada para $C_{22}H_{25}N_7O$, 404.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.12 - 8.06 (m, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 3.95 - 3.83 (m, 5H), 3.78 - 3.60 (m, 3H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 1 H), 2.29 (s, 6H).

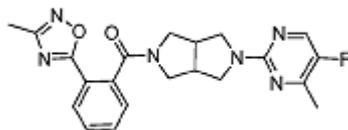
40 Ejemplo 309: 2-[[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]carbonil]-5-(4,5,6-trimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



45 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 307, sustituyendo el intermedio 62 por el intermedio 60 en el paso A, y al intermedio 56 por la 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina en el paso B. MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{26}N_6O_2$, 418.21; m/z encontrada, 419.3. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.09 (dd, $J = 7.9$ Hz, 0.9 Hz, 1 H), 7.60 (td, $J = 7.6$ Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.52 (td, $J = 7.7$ Hz, 1.3 Hz, 1 H), 7.41 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.0 Hz, 1 H), 3.98 - 3.93 (m, 1 H), 3.90 - 3.84 (m, 1 H), 3.79 - 3.73 (m, 1 H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 3.50 - 3.44 (m, 1 H), 3.44 - 3.38 (m, 1 H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 1 H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.06 (s, 3H).

50 Ejemplo 310: 2-(5-fluoro-4-metilpirimidina-2-il)-5-[[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

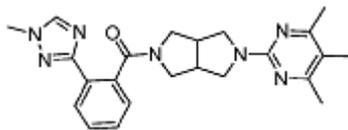
5



10 El compuesto de título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 307, sustituyendo al intermedio 62 por el intermedio 60 en el paso A, y al intermedio 55 por la 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina en el paso B. MS (ESI) masa calculada para $C_{21}H_{21}FN_6O_2$, 408.17; m/z encontrada, 409.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.10 (dd, $J = 7.9$ Hz, 0.9 Hz, 1 H), 8.04 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.61 (td, $J = 7.6$ Hz, 1.3 Hz, 1 H), 7.53 (td, $J = 7.7$ Hz, 1.3 Hz, 1 H), 7.42 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.0 Hz, 1 H), 4.00 - 3.94 (m, 1 H), 3.90 - 3.83 (m, 1 H), 3.79 - 3.74 (m, 1 H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.47 - 3.41 (m, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 3.02 - 2.94 (m, 1 H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H).

15 Ejemplo 311: 2-[[2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]carbonil]-5-(4,5,6-trimetilpirimidina-2-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol.

20



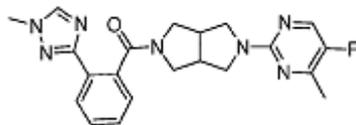
25

30 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 307, sustituyendo al intermedio 61 por el intermedio 60 en el paso A, y al intermedio 56 por 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina en el paso B. MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{27}N_7O$, 417.23; m/z encontrada, 418.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.11 - 8.04 (m, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.47 (m, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 1 H), 3.94 - 3.79 (m, 5H), 3.75 - 3.69 (m, 1 H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 3.07 - 2.97 (m, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 1 H), 2.32 (s, 6H), 2.06 (s, 3H).

35

40 Ejemplo 312: 2-(5-fluoro-4-metilpirimidina-2-il)-5-[[2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]carbonil]octahidropirrolo[3,4-c]pirrol.

45

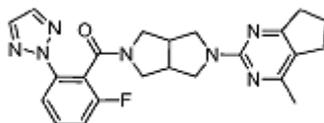


50 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 307, sustituyendo el intermedio 61 por el intermedio 60 en el paso A, y al intermedio 55 por 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina en el paso B. MS (ESI) masa calculada para $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407.19; m/z encontrada, 408.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.09 (dd, $J = 7.5$ Hz, 1.5 Hz, 1 H), 8.04 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 1 H), 3.97 - 3.85 (m, 4H), 3.85 - 3.78 (m, 1 H), 3.76 - 3.70 (m, 1 H), 3.66 - 3.55 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 3.09 - 3.00 (m, 2H), 2.97 - 2.88 (m, 1 H), 2.35 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H).

55

60 Ejemplo 313: 2-[5-[[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina.

65



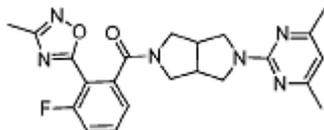
70

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 290 sustituyendo al intermedio 16 por el intermedio 20 y a 2-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina por el intermedio 55. MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{24}FN_7O$, 433.20; m/z encontrada, 434.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.72

75

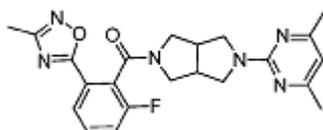
(s, 1 H), 7.49 (m, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.17 - 7.09 (m, 1 H), 4.01 - 3.84 (m, 2H), 3.82 - 3.49 (m, 5H), 3.29 - 3.22 (m, 1 H), 3.13 - 2.93 (m, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 2.78 - 2.72 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 2H).

Ejemplo 314: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[3-fluoro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



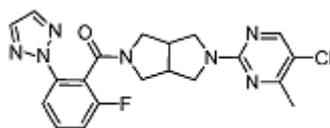
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 59 sustituyendo al intermedio 23 por el intermedio 15 y al intermedio 63 por el ácido 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{22}H_{23}FN_6O_2$, 422.19; m/z encontrada, 423.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.62 - 7.56 (m, 1 H), 7.31 - 7.26 (m, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 3.93 - 3.86 (m, 2H), 3.77-3.62 (m, 3H), 3.57-3.47 (m, 2H), 3.21 -3.16 (m, 1 H), 3.10-2.96 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 6H).

Ejemplo 315: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[2-fluoro-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



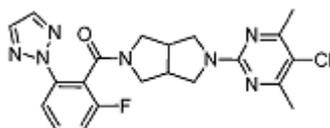
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al intermedio 59, sustituyendo al intermedio 23 por el intermedio 15 y al intermedio 64 por el ácido 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{22}H_{23}FN_6O_2$, 422.19; m/z encontrada, 423.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.96 - 7.86 (m, 1 H), 7.55 - 7.47 (m, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 6.32 - 6.23 (m, 1 H), 3.99 - 3.46 (m, 7H), 3.27 - 2.95 (m, 3H), 2.49 - 2.37 (m, 3H), 2.36 - 2.21 (m, 6H).

Ejemplo 316: 2-(5-cloro-4-metilpirimidina-2-il)-5-[[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 290, sustituyendo al intermedio 16 por el intermedio 20 y al intermedio 65 por el intermedio 55. MS (ESI) masa calculada para $C_{20}H_{19}ClFN_7O$, 427.13; m/z encontrada, 428.1. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.13 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1 H), 7.17 - 7.11 (m, 1 H), 4.00-3.54 (m, 7H), 3.28 - 3.23 (m, 1 H), 3.14 - 2.97 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).

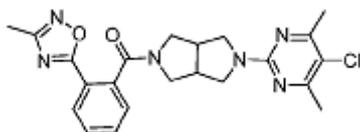
Ejemplo 317: 2-(5-cloro-4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 290, sustituyendo al intermedio 16 por el intermedio 20 y al intermedio 66 por el intermedio 55. MS (ESI) masa calculada para C₂₁H₂₁ClFN₇O, 441.15; m/z

encontrada, 442.1. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.71 (s, 1 H), 7.50 - 7.44 (m, 1 H), 7.17 - 7.11 (m, 1 H), 4.00 - 3.73 (m, 3H), 3.70 - 3.46 (m, 4H), 3.27 - 3.22 (m, 1 H), 3.12 - 2.94 (m, 2H), 2.42 (s, 6H).

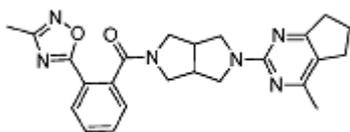
Ejemplo 318: 2-(5-cloro-4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 307, sustituyendo al intermedio 62 por el intermedio 60 en el paso A, y el intermedio 66 por 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina en el paso B. MS (ESI) masa calculada para C₂₂H₂₃ClN₆O₂, 438.16; m/z encontrada, 439.2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.11 (dd, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.54 (td, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 3.99 - 3.92 (m, 1 H), 3.90

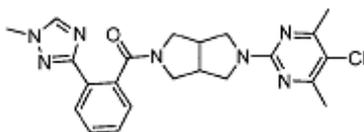
- 3.84 (m, 1 H), 3.80 - 3.74 (m, 1 H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 3.12 - 3.04 (m, 2H), 3.02 - 2.94 (m, 1 H), 2.46 - 2.36 (m, 9H).

Ejemplo 319: 4-metil-2-[5-[[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 307, sustituyendo al intermedio 62 por el intermedio 60 en el paso A, y a 2-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina por 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina en el paso B. MS (ESI) masa calculada para C₂₄H₂₆N₆O₂, 430.21; m/z encontrada, 431.2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.10 (dd, J = 7.9 Hz, 0.9 Hz, 1 H), 7.61 (td, J = 7.6 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 7.53 (td, J = 7.6 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J = 7.6 Hz, 1.0 Hz, 1 H), 3.99 - 3.87 (m, 2H), 3.80 - 3.74 (m, 1 H), 3.73 - 3.65 (m, 2H), 3.52 - 3.47 (m, 1 H), 3.45 - 3.39 (m, 1 H), 3.11 - 3.05 (m, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 1 H), 2.83 - 2.72 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 2H).

Ejemplo 320: 2-(5-cloro-4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

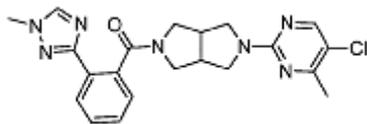


El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 307, sustituyendo al intermedio 61 por el intermedio 60 en el paso A, y al intermedio 66 por 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina en el paso B. MS (ESI) masa calculada para C₂₂H₂₄ClN₇O, 437.17; m/z encontrada, 438.2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.12 - 8.06 (m, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.74 - 7.31 (m, 1 H), 3.96 - 3.85 (m, 4H), 3.85 - 3.78 (m, 1 H), 3.77 - 3.70 (m, 1 H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 3.08 - 3.00 (m, 2H), 2.95 - 2.87 (m, 1 H), 2.41 (s, 6H).

Ejemplo 321: 2-(5-cloro-4-metilpirimidina-2-il)-5-[[2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

c]pirrol.

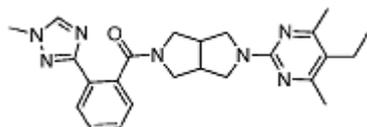
5



10 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 307, sustituyendo al intermedio 61 por el intermedio 60 en el paso A, y al intermedio 65 por 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina en el paso B. MS (ESI) masa calculada para $C_{21}H_{22}ClN_7O$, 423.16; m/z encontrada, 424.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.15 - 8.06 (m, 2H), 7.96 (s, 1 H), 7.48 (m, 1 H), 7.40 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 1 H), 3.96 - 3.80 (m, 5H), 3.79 - 3.70 (m, 1 H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 1 H), 2.41 (s, 3H).

15 Ejemplo 322: 2-(5-etil-4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

20

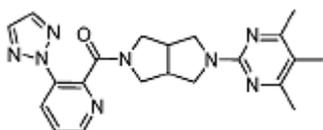


25

30 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 307, sustituyendo al intermedio 61 por el intermedio 60 en el paso A, y el intermedio 67 por 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina en el paso B. MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{29}N_7O$, 431.24; m/z encontrada, 432.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.11 - 8.05 (m, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.48 (m, 1 H), 7.39 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 1 H), 3.96 - 3.79 (m, 5H), 3.77 - 3.70 (m, 1 H), 3.66 - 3.55 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 3.08 - 2.97 (m, 2H), 2.94 - 2.86 (m, 1 H), 2.52 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

35 Ejemplo 323: 2-[[3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-il]carbonil]-5-(4,5,6-trimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

40

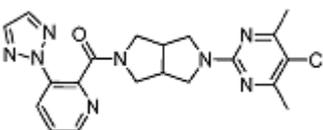


45 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 290, sustituyendo al intermedio 68 por el intermedio 20 y al intermedio 56 por el intermedio 55. MS (ESI) masa calculada para $C_{21}H_{24}N_8O$, 404.21; m/z encontrada, 405.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.62 (dd, $J = 4.7$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.3$ Hz, 1.4 Hz, 1 H), 7.79 (s, 2H), 7.48 (dd, $J = 8.3$ Hz, 4.7 Hz, 1 H), 3.96 - 3.84 (m, 2H), 3.78 - 3.63 (m, 4H), 3.60 - 3.54 (m, 1 H), 3.29 - 3.23 (m, 1 H), 3.12 - 2.98 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.07 (s, 3H).

50

55 Ejemplo 324: 2-(5-cloro-4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-il]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

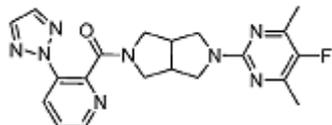
55



60 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 290, sustituyendo el intermedio 68 por el intermedio 20 y al intermedio 66 por el intermedio 55. MS (ESI) masa calculada para $C_{20}H_{21}ClN_8O$, 424.15; m/z encontrada, 425.1. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.62 (dd, $J = 4.7$ Hz, 1.4 Hz, 1 H), 8.33 (dd, $J = 8.3$ Hz, 1.4 Hz, 1 H), 7.81 (s, 2H), 7.48 (dd, $J = 8.3$ Hz, 4.7 Hz, 1 H), 3.95 - 3.89 (m, 1 H), 3.89 - 3.83 (m, 1 H), 3.79 - 3.74 (m, 1 H), 3.73 (m, 1 H), 3.64 (m, 3H), 3.60 - 3.53 (m, 1 H), 3.28 - 3.23 (m, 1 H), 3.13 - 2.98 (m, 2H), 2.42 (s, 6H).

65

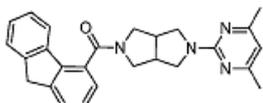
Ejemplo 325: 2-(5-fluoro-4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-il]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 290, sustituyendo al intermedio 68 por el intermedio 20 y al intermedio 69 por el intermedio 55. MS (ESI) masa calculada para $C_{20}H_{21}FN_8O$, 408.18; m/z encontrada,

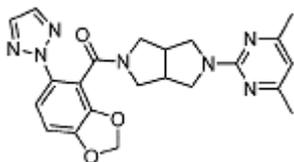
409.1. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.62 (dd, $J = 4.7$ Hz, 1.4 Hz, 1 H), 8.34 (dd, $J = 8.3$ Hz, 1.4 Hz, 1 H), 7.79 (s, 2H), 7.48 (dd, $J = 8.3$ Hz, 4.7 Hz, 1 H), 3.97 - 3.89 (m, 1 H), 3.88 - 3.82 (m, 1 H), 3.78 - 3.73 (m, 1 H), 3.72 - 3.62 (m, 3H), 3.57 - 3.51 (m, 1 H), 3.29 - 3.23 (m, 1 H), 3.12 - 2.99 (m, 2H), 2.33 (d, $J = 2.6$ Hz, 6H).

Ejemplo 326: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-(9H-fluoreno-4-ilcarbonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



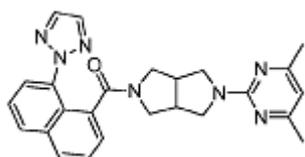
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 sustituyendo al ácido 9H-fluoreno-4-carboxílico por el ácido 3-fluoro-2-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{20}H_{21}FN_8O$, 410.52; m/z encontrada, 411.2. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.68-7.61 (m, 1 H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.35 - 7.23 (m, 4H), 6.28 (s, 1 H), 4.13 (dd, $J = 12.8$, 7.9 Hz, 1 H), 3.94 - 3.87 (m, 3H), 3.80 (dd, $J = 12.8$, 5.0 Hz, 1 H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.11 (dtd, $J = 12.5$, 7.5, 4.9 Hz, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 1 H), 2.28 (s, 6H).

Ejemplo 327: [5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(5-[1,2,3]triazol-2-il-benzo[1,3]dioxol-4-il)-metanona.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 275, sustituyendo al ácido 5-[1,2,3]triazol-2-ilbenzo[1,3]dioxol-4-carboxílico (intermedio 76) por el ácido 6-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-nicotínico. MS (ESI) masa calculada para $C_{22}H_{23}N_7O_3$, 433.47; m/z encontrada 434.3 [$M+H$] $^+$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.75 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.42 (t, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.29 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.13 - 5.99 (m, 2H), 3.95 - 3.75 (m, 3H), 3.74 - 3.50 (m, 5H), 3.26 (ddd, $J = 43.0$, 10.7, 5.1 Hz, 1 H), 3.09 - 2.92 (m, 2H), 2.30 (s, 6H).

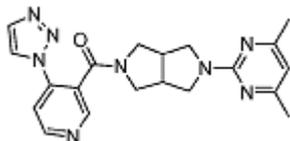
Ejemplo 328: [5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(8-[1,2,3]triazol-2-il-naftaleno-1-il)-metanona.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 75, sustituyendo al ácido 8-[1,2,3]triazol-2-ilnaftaleno-1-carboxílico (intermedio 75) por el ácido 6-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-nicotínico. MS (ESI)

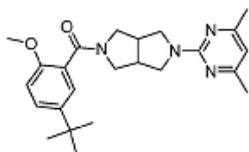
masa calculada para $C_{25}H_{25}N_7O$, 439.41; m/z encontrada 440.3 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.00 (m, $J = 11.0$, 7.1, 2.7 Hz, 2H), 7.80 (m, $J = 51.6$ Hz, 2H), 7.69 - 7.49 (m, 4H), 6.31 (m, $J = 12.7$ Hz, 1 H), 3.91 (m, $J = 11.6$, 7.7 Hz, 1 H), 3.85 - 3.62 (m, 4H), 3.57-3.47 (m, 2H), 3.38-3.28 (m, 1 H), 3.18 (m, $J = 10.9$, 5.9 Hz, 1 H), 3.06 - 2.93 (m, 2H), 2.30 (m, $J = 8.3$ Hz, 6H).

Ejemplo 329: [5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(4-[1,2,3]triazol-1-il-piridina-3-il)-metanona.



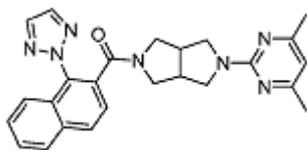
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 275 sustituyendo al ácido 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotínico (intermedio 81) por el ácido 6-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-nicotínico. MS (ESI) masa calculada para $C_{20}H_{22}N_8O$, 390.40; m/z encontrada 391.4 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.83 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.10 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H), 7.82 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1 H), 3.86 (ddd, $J = 16.6$, 12.3, 7.7 Hz, 2H), 3.75-3.67 (m, 1 H), 3.56 (ddd, $J = 16.5$, 12.3, 4.8 Hz, 2H), 3.35 (dt, $J = 14.9$, 7.7 Hz, 2H), 3.04 - 2.86 (m, 3H), 2.30 (s, 6H).

Ejemplo 330: (5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-metanona.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 275, sustituyendo al ácido 5-terc-butil-2-metoxibenzoico por el ácido 6-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-nicotínico. MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{32}N_4O_2$, 408.54; m/z encontrada 409.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.34 (dd, $J = 8.7$, 2.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1 H), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 3.96 (dd, $J = 12.7$, 7.9 Hz, 1 H), 3.87 (dd, $J = 11.6$, 7.4 Hz, 1 H), 3.80 - 3.73 (m, 4H), 3.67 - 3.60 (m, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 3.21 (dd, $J = 11.0$, 4.7 Hz, 1 H), 3.09 - 3.00 (m, 1 H), 2.99 - 2.91 (m, 1 H), 2.29 (s, 6H), 1.28 (s, 9H).

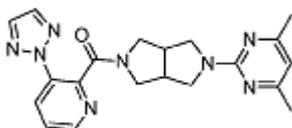
Ejemplo 331: [5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(1-[1,2,3]triazol-2-il-naftaleno-2-il)-metanona.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 275, sustituyendo al ácido 1-[1,2,3]triazol-2-il-naftaleno-2-carboxílico (intermedio 73) por el ácido 6-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-nicotínico. MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{25}N_7O$, 439.52; m/z encontrada 440.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.95 - 7.91 (m, 1 H), 7.88 (s, 2H), 7.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.56 (dddd, $J = 14.9$, 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 2H), 7.52 - 7.48 (m, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 3.83 (dd, $J = 11.6$, 7.5 Hz, 1 H), 3.72 (ddd, $J = 14.6$, 12.2, 7.1 Hz, 2H), 3.56 - 3.45 (m, 4H), 3.19 (dd, $J = 11.0$, 5.4 Hz, 1 H), 3.00 - 2.87 (m, 3H), 2.31 (s, 6H).

Ejemplo 332: [5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(3-[1,2,3]triazol-2-il-piridina-2-il)-metanona.

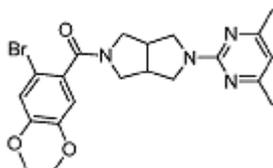
5



10 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 275, sustituyendo al ácido 3-[1,2,3]triazol-2-ilpiridina-2-carboxílico (intermedio 72) por el ácido 6-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-nicotínico. Montos excesivos del ácido acético provenientes de la purificación del ácido (en pasos previos) todavía estaban presentes y permitieron a la acetamida formarse en cantidades significativas como un subproducto, la cual fue aislada adicionalmente al compuesto del título. MS (ESI) masa calculada para $C_{20}H_{22}N_8O$, 390.44; m/z encontrada 391.3 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.62 (dd, *J* = 4.7, 1.3 Hz, 1 H), 8.33 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1 H), 7.79 (s, 2H), 7.48 (dd, *J* = 8.3, 4.7 Hz, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 3.92 (td, *J* = 12.5, 7.4 Hz, 2H), 3.80 - 3.57 (m, 5H), 3.26 (dd, *J* = 10.8, 5.3 Hz, 1 H), 3.12 - 2.98 (m, 2H), 2.30 (s, 6H).

Ejemplo 333: (2-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-metanona.

20



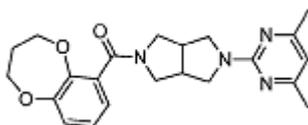
25

30 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 275, sustituyendo al ácido 5-acetamido-2-bromobenzoico por el ácido 6-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-nicotínico. MS (ESI) masa calculada para $C_{21}H_{25}BrN_4O_3$, 461.35; m/z encontrada 463.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.98 (s, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 3.98 - 3.89 (m, 2H), 3.86 (d, *J* = 9.2 Hz, 6H), 3.79 (dd, *J* = 11.6, 7.2 Hz, 1 H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.53 (dd, *J* = 11.5, 4.4 Hz, 2H), 3.22 (s, 1 H), 3.12 - 2.96 (m, 2H), 2.29 (s, 6H).

35

Ejemplo 334: (3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina-6-il)-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-metanona.

40

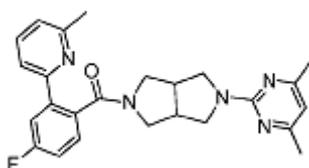


45

50 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 275, sustituyendo al ácido 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepina-6-carboxílico por el ácido 6-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-nicotínico. MS (ESI) masa calculada para $C_{22}H_{26}N_4O_3$, 394.47; m/z encontrada 395.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.99 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1 H), 6.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.88 (dd, *J* = 7.4, 1.9 Hz, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 4.20 (s, 2H), 3.90 (ddd, *J* = 19.1, 12.1, 7.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 1 H), 3.73 (m, 1 H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 3.23 (dd, *J* = 10.9, 4.7 Hz, 1 H), 3.09 - 2.90 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.14 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H).

55 Ejemplo 335: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-fluoro-2-(6-metilpiridina-2-il)fenil)metanona.

60

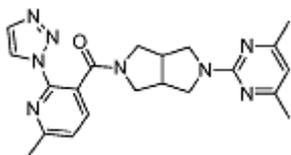


65

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 248, sustituyendo a la 6-metil-2-(tributilestanil)piridina por 5-metil-2-(tributilestanil)piridina. MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431.21; encontrada 432.2 $[M+H]^+$.

5 Ejemplo 336: [5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(6-metil-2-[1,2,3]triazol-1-il-piridina-3-il)-metanona.

10



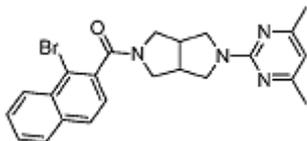
15 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 275, sustituyendo al ácido 6-metil-2-[1,2,3]triazol-1-il-nicotínico (intermedio 71) por el ácido 6-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-nicotínico. MS (ESI) masa calculada para $C_{21}H_{24}N_8O$, 404.47; m/z encontrada 405.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.45 (d, $J = 0.7$ Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.26 (t, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 4.01 (dd, $J = 12.6, 7.7$ Hz, 1 H), 3.91 (dd, $J = 11.6, 7.7$ Hz, 1 H), 3.76 (dd, $J = 11.6, 7.2$ Hz, 1 H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.51 (ddd, $J = 16.0, 11.1, 5.9$ Hz, 2H), 3.15 (dt, $J = 10.1, 5.1$ Hz, 1H), 3.12-2.95 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.30 (s, 6H).

20

Ejemplo 337: (1-bromo-naftaleno-2-il)-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-metanona.

25

30



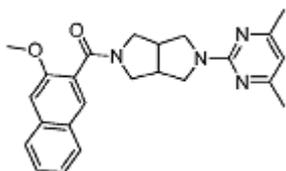
35 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 275, sustituyendo al ácido 5-acetamido-2-bromobenzoico por el ácido 6-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-nicotínico. MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{23}BrN_4O$, 451.36; m/z encontrada 451.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 7.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.64 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.60 - 7.54 (m, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 4.03 (s, 1 H), 3.91 (s, 1 H), 3.77 (dt, $J = 14.9, 7.4$ Hz, 2H), 3.66 (dd, $J = 11.6, 5.0$ Hz, 1 H), 3.51 (d, $J = 52.5$ Hz, 2H), 3.18 (d, $J = 65.6$ Hz, 2H), 2.98 (d, $J = 21.2$ Hz, 1 H), 2.30 (s, 6H).

40

Ejemplo 338: [5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(3-metoxi-naftaleno-2-il)-metanona.

45

50

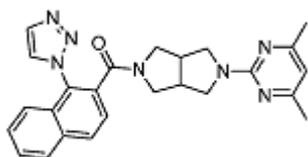


55 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 275, sustituyendo al ácido 3-metoxi-2-naftóico por el ácido 6-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-nicotínico. MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{26}N_4O_2$, 402.49; m/z encontrada 403.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.78 - 7.70 (m, 3H), 7.49 - 7.43 (m, 1 H), 7.39 - 7.32 (m, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 3.99 (dd, $J = 12.7, 7.9$ Hz, 1 H), 3.93 - 3.85 (m, 4H), 3.79 - 3.62 (m, 3H), 3.56 - 3.45 (m, 2H), 3.21 (dd, $J = 11.1, 4.9$ Hz, 1 H), 3.11 - 3.02 (m, 1 H), 2.99 - 2.90 (m, 1 H), 2.30 (s, 6H).

60 Ejemplo 339: [5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(8-[1,2,3]triazol-2-il-naftaleno-1-il)-metanona.

65

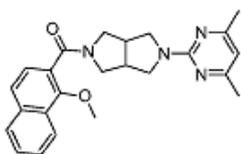
5



10 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 275, sustituyendo al ácido 1-[1,2,3]triazol-1-ilnaftaleno-2-carboxílico (intermedio 74) por el ácido 6-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-nicotínico. MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{25}N_7O$, 439.52; m/z encontrada 440.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J = 0.8$ Hz, 1 H), 7.65 - 7.59 (m, 1 H), 7.56 (ddd, $J = 8.1, 7.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.51 - 7.47 (m, 1 H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 3.82 (dd, $J = 11.6, 7.3$ Hz, 1 H), 3.76 - 3.63 (m, 2H), 3.56 (dd, $J = 11.2, 7.1$ Hz, 1 H), 3.49 (dd, $J = 11.5, 3.8$ Hz, 1 H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 3.14 (dd, $J = 11.2, 4.9$ Hz, 1 H), 2.96 - 2.84 (m, 2H), 2.29 (s, 6H).

Ejemplo 340: [5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-(1-metoxi-naftaleno-2-il)-metanona.

20

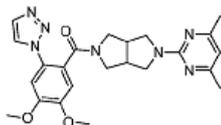


25

30 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 275, sustituyendo al ácido 1-metoxi-2-naftoico por el ácido 6-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-nicotínico. MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{26}N_4O_2$, 402.49; m/z encontrada 403.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.19-8.12 (m, 1 H), 7.84 (dt, $J = 6.2, 2.6$ Hz, 1 H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.56 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 4.07 - 3.97 (m, 4H), 3.91 (dd, $J = 11.5, 7.5$ Hz, 1 H), 3.80 - 3.55 (m, 4H), 3.48 (dd, $J = 11.5, 4.6$ Hz, 1 H), 3.33 (s, 1 H), 3.13 - 3.04 (m, 1 H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.30 (s, 6H).

35 Ejemplo 341: (4,5-dimetoxi-2-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-metanona.

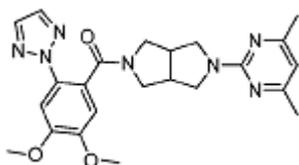
40



45 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 275, sustituyendo al ácido 2,3-dimetoxi-6-[1,2,3]triazol-1-il-benzoico (intermedio 78) por el ácido 6-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-nicotínico. MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{27}N_7O_3$, 449.51; m/z encontrada 450.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.93 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 3.95 (d, $J = 1.6$ Hz, 6H), 3.74 (ddd, $J = 29.3, 15.1, 7.9$ Hz, 3H), 3.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.28 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 3.14 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 2.89 (s, 2H), 2.77 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 2.29 (s, 6H).

55 Ejemplo 342: (4,5-dimetoxi-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-metanona.

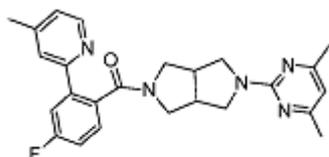
60



65 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 275, sustituyendo al ácido 2,3-

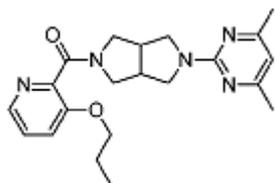
dimetoxi-6-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico (intermedio 77) por el ácido 6-metil-2-[1,2,3]triazol-2-il-nicotínico. MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{27}N_7O_3$, 449.51; m/z encontrada 450.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.70 (s, 2H), 7.45 (s, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (dt, $J = 11.6, 7.6$ Hz, 2H), 3.65 (dd, $J = 12.5, 4.1$ Hz, 2H), 3.55 (dd, $J = 11.5, 5.2$ Hz, 1 H), 3.44 (dd, $J = 11.6, 3.8$ Hz, 1 H), 3.27 (s, 1 H), 3.03 - 2.93 (m, 1 H), 2.85 (d, $J = 24.5$ Hz, 2H), 2.30 (s, 6H).

Ejemplo 343: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-il)fenil)metanona.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 248, sustituyendo a la 4-metil-2-(tributylestanil)piridina por 5-metil-2-(tributylestanil)piridina. MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431.21; m/z encontrada 432.2 $[M+H]^+$.

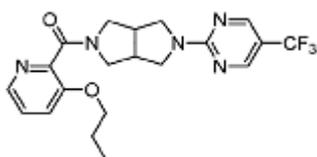
Ejemplo 344: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-propoxipiridina-2-il)metanona.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando el intermedio 23 y al ácido propoxinicotínico. MS (ESI) masa calculada $C_{21}H_{27}N_5O_2$, 381.48; m/z encontrada 382.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD): 8.47 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 8.37 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 8.06 (dd, $J = 8.9, 5.5$ Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 4.36-4.24 (m, 2H), 4.10-3.97 (m, 3H), 3.81-3.67 (m, 4H), 3.50-3.44 (m, 1 H), 3.39-3.33 (m, 1 H), 3.30-3.22 (m, 1 H), 2.54 (s, 6H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

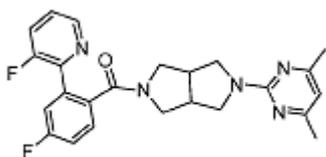
El siguiente ejemplo profético podría ser preparado utilizando los procedimientos descritos en los ejemplos previos.

Ejemplo 345: (3-propoxipiridina-2-il)(5-(5-(trifluorometil)pirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.



MS (ESI) masa calculada para $C_{20}H_{23}F_3N_5O_2$, 421.17.

Ejemplo 346: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-fluoro-2-(3-fluoropiridina-2-il)fenil)metanona.

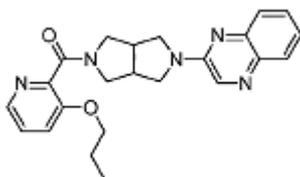


El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 248, sustituyendo a la 3-fluoro-2-(tributilestaril)piridina por 5-metil-2-(tributilestaril)piridina. MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{23}F_2N_5O$, 435.19; encontrada 436.2 $[M+H]^+$.

5 Los ejemplos proféticos 347-348 podrían ser preparados utilizando los procedimientos descritos en los ejemplos previos.

Ejemplo 347: (3-propoxipiridina-2-il)(5-(quinoxalina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.

10



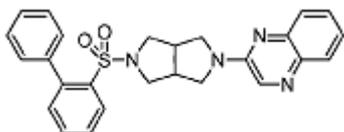
15

MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{25}N_5O_2$, 403.20.

20

Ejemplo 348: 2-(5-([1,1'-bifenil]-2-ilsulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)quinoxalina.

25

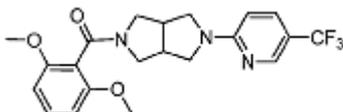


30 El compuesto profético del título podría ser sintetizado utilizando a bifenilsulfonilcloruro y al intermedio 35.

MS (ESI) masa calculada para $C_{26}H_{24}N_4O_2S$, 456.16.

35 Ejemplo 349: 2-[(2,6-dimetoxifenil)carbonil]-5-[5-(trifluorometil)piridina-2-il]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

35

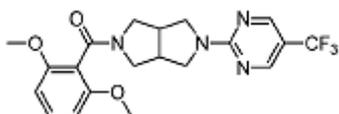


40

45 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando a 5-(trifluorometil)piridina-2-il]octahidropirrol[3,4-c]pirrol y el ácido 2,6-dimetoxibenzoico. MS (ESI) masa calculada $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421.42; m/z encontrada 422.0 $[M+H]^+$ 1H NMR (CD_3OD): 8.23 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.34 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.72-6.66 (m, 2H), 4.03-3.48 (m, 14H), 3.28-3.22 (m, 2H).

50 Ejemplo 350: (2,6-dimetoxifenil)(5-(5-(trifluorometil)pirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.

50



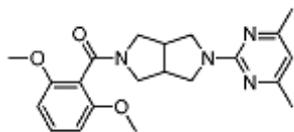
55

60 El compuesto profético del título podría sintetizarse en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando a 5-(trifluorometil)pirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol y el ácido 2,6-dimetoxibenzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{20}H_{21}F_3N_4O_3$, 422.16.

Ejemplo 351: (2,6-dimetoxifenil)(5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.

65

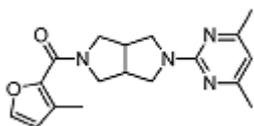
5



10 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando el intermedio 23 y el ácido 2,6-dimetoxibenzoico. MS (ESI) masa calculada $C_{21}H_{26}N_4O_3$, 382.47; m/z encontrada 383.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD): 7.38 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.81-6.70 (m, 2H), 4.04-3.89 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.76-3.55 (m, 4H), 3.27-3.13 (m, 3H), 2.53 (s, 6H).

Ejemplo 352: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-metilfurano-2-il)metanona.

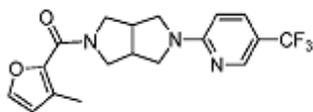
15



20 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, sustituyendo al ácido 3-metilfurano-2-carboxílico y al ácido 3-fluoro-2-[1,2,3]triazol-2-il-benzoico. MS (ESI) masa calculada para $C_{18}H_{22}N_4O_2$, 326.17. m/z encontrada 327.2 $[M+H]^+$.

25 Ejemplo 353: 2-[(3-metilfurano-2-il)carbonil]-5-[5-(trifluorometil)piridina-2-il]octahidropirrolo[3,4-c]pirrol.

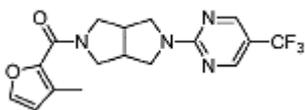
30



35 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando a 2-(5-(trifluorometil)piridina-2-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol y el ácido 3-metilfurano-2-carboxílico. MS (ESI) masa calculada $C_{18}H_{18}F_3N_3O_2$, 365.36; m/z encontrada 366.0 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.39 (s, 1 H), 7.62 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 6.39 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.32 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 4.17 (brs, 1H), 3.94 (brs, 1H), 3.81 (brs, 3H), 3.71-3.67 (m, 1 H), 3.50 (br s, 2H), 3.11 (brs, 2H), 2.37 (s, 3H).

40 Ejemplo 354: (3-metilfurano-2-il)(5-(5-(trifluorometil)pirimidina-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.

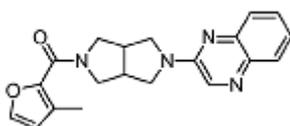
45



50 El compuesto profético del título podría ser preparado en forma análoga al ejemplo 15, utilizando a 5-(trifluorometil)pirimidina-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol y al ácido 3-metilfurano-2-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{17}H_{17}F_3N_4O_2$, 366.13.

Ejemplo 355: (3-metilfurano-2-il)(5-(quinoxalina-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.

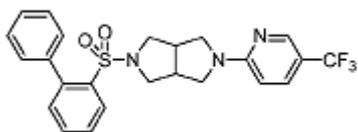
55



60 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15 utilizando el intermedio 35 y el ácido 3-metilfurano-2-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{20}H_{20}N_4O_2$, 348.16; m/z encontrada 349.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 356: 2-([1,1'-bifenil]-2-ilsulfonil)-5-(5-(trifluorometil)piridina-2-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol.

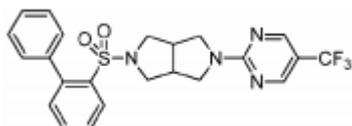
65



5

El compuesto del título podría ser preparado utilizando a bifenilsulfonilcloruro y 5-(trifluorometil)piridina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol. MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{22}F_3N_3O_2S$, 473.14; m/z encontrada 474.1 $[M+H]^+$.

10 Ejemplo 357: 2-([1,1'-bifenil]-2-ilsulfonil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

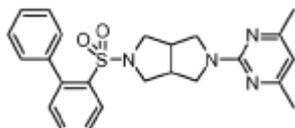


15

El compuesto profético del título podría ser preparado utilizando a bifenilsulfonilcloruro y 5-trifluorometil)pirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol. MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{21}F_3N_4O_2S$, 474.13.

20

Ejemplo 358: 2-([1,1'-bifenil]-2-ilsulfonil)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



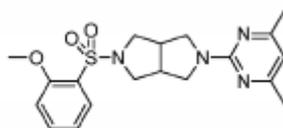
25

El compuesto del título fue preparado utilizando a bifenilsulfonilcloruro y 4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol. MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{26}N_4O_2S$, 434.18; m/z encontrada 435.2 $[M+H]^+$.

30

Ejemplo 359: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-((2-metoxifenil)sulfonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

35



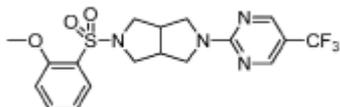
40

El compuesto del título fue preparado utilizando a 2-metoxifenil)sulfonilcloruro y al intermedio 23. MS (ESI) masa calculada para $C_{19}H_{24}N_4O_3S$, 388.16; m/z encontrada 389.2 $[M+H]^+$.

45

Ejemplo 360: 2-((2-metoxifenil)sulfonil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

45



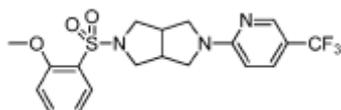
50

El compuesto profético del título podría ser preparado utilizando a 2-metoxifenil)sulfonilcloruro y 5-(trifluorometil)pirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol. MS (ESI) masa calculada para $C_{18}H_{19}F_3N_4O_3S$, 428.11.

55

Ejemplo 361: 2-((2-metoxifenil)sulfonil)-5-(5-(trifluorometil)piridina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

60



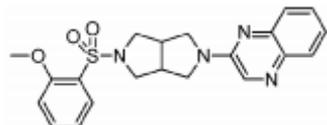
65

El compuesto de título fue preparado utilizando 2-metoxifenil)sulfonilcloruro y 5-(trifluorometil)piridina-2-

il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol. MS (ESI) masa calculada para $C_{19}H_{20}F_3N_3O_3S$, 427.12; m/z encontrada 428.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 362: 2-(5-((2-metoxifenil)sulfonyl)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)quinoxalina.

5



10

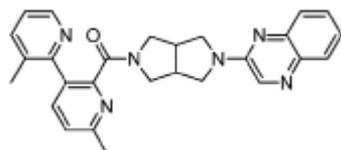
El compuesto de título fue preparado utilizando a 2-metoxifenil)sulfonylcloruro y al intermedio 35. MS (ESI) masa calculada para $C_{21}H_{22}N_4O_3S$, 410.14; m/z encontrada 411.1 $[M+H]^+$.

15

Los ejemplos proféticos 363-365 podrían ser preparados tal como se describió anteriormente.

Ejemplo 363: (3,6'-dimetil-[2,3'-bipiridina]-2'-il)(5-(quinoxalina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.

20

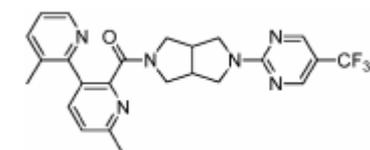


25

MS (ESI) masa calculada para $C_{27}H_{26}N_6O$, 450.22.

Ejemplo 364: (3,6'-dimetil-[2,3'-bipiridina]-2'-il)(5-(5-(trifluorometil)pirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.

30



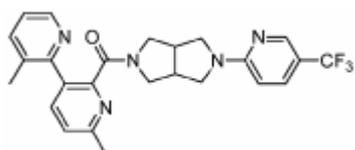
35

MS (ESI) masa calculada para $C_{27}H_{23}F_3N_6O$, 468.19.

40

Ejemplo 365: (3,6'-dimetil-[2,3'-bipiridina]-2'-il)(5-(5-(trifluorometil)piridina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.

45



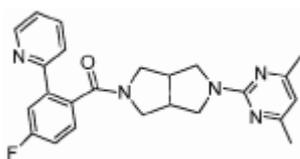
50

MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{24}F_3N_5O$, 467.19.

55

Ejemplo 366: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-fluoro-2-(piridina-2-il)fenil)metanona.

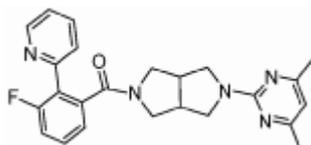
60



65

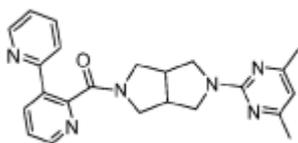
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 367 sustituyendo a la (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-fluoro-2-yodofenil)metanona para (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-fluoro-2-yodofenil)metanona, con la adición de CuI catalítico, sustituyendo a dioxano por DME, calentándose a 130 °C en microondas durante 60 minutos. La reacción fue filtrada a través de celite, enjuagada con EtOAc y concentrada entonces y purificada en un HPLC agilent RP y las fracciones fueron liofilizadas. MS (ESI) masa calculada para C₂₄H₂₄FN₅O, 417.20; m/z encontrada, 418.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 367: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-fluoro-2-(piridina-2-il)fenil)metanona.



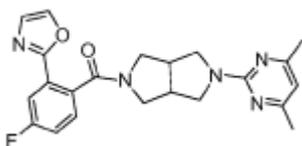
(5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-fluoro-2-(piridina-2-il)fenil)metanona. Se combinaron (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-fluoro-2-yodofenil)metanona (51 mg, 0.11 mmol) y piridina de 2-tributilestanano (57 mg, 0.13 mmol) y se disolvieron en DME desgasificado y luego se purgó con N₂ burbujeante durante 5 minutos. La reacción fue tratada con Pd(PPh₃)₄ y entonces purgada con burbujeo durante 5 minutos en un matraz sellado y luego se calentó a 160 °C en microondas durante 90 minutos. La reacción fue filtrada a través de celite, concentrada y purificada en 16 g de SiO₂ con 0-3.5 por ciento de NH₃ MeOH / CH₂Cl₂. MS (ESI) masa calculada para C₂₄H₂₄FN₅O, 417.49; m/z encontrada, 418.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.71 - 7.64 (m, 1 H), 7.57 - 7.52 (m, 1 H), 7.46 (dddd, J = 8.2, 5.6, 2.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.37 (td, J = 7.9, 5.5 Hz, 1 H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.20 (ddd, J = 9.0, 2.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.11 (tdd, J = 8.4, 2.6, 1.0 Hz, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 3.97 (dd, J = 12.7, 7.8 Hz, 1 H), 3.89 (dd, J = 11.5, 7.7 Hz, 1 H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 3.70 - 3.60 (m, 2H), 3.50 (dd, J = 11.5, 4.6 Hz, 1 H), 3.40 (dd, J = 10.9, 5.4 Hz, 1 H), 3.07 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.03 - 2.94 (m, 1 H), 2.30 (s, 6H).

Ejemplo 368: [2,3'-bipiridina]-2'-il(5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.



El ejemplo profético del título podría sintetizarse de acuerdo a un procedimiento descrito anteriormente. MS (ESI) masa calculada para C₂₃H₂₄N₆O, 400.48.

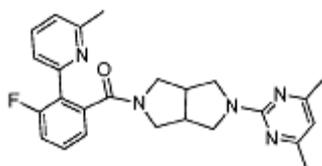
Ejemplo 369: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-fluoro-2-(oxazol-2-il)fenil)metanona.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 248, sustituyendo a 2-(tri-N-butilestanil)oxazol por pirimidina de 2-tributilestanano. MS (ESI) masa calculada para C₂₂H₂₂FN₅O₂, 407.18; encontrada 408.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 370: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-fluoro-2-(6-metilpiridina-2-il)fenil)metanona.

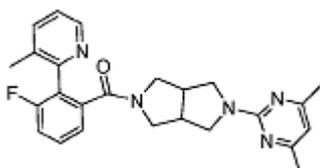
5



10 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 367, sustituyendo a 6-metil-2-(tributilestanil)piridina por piridinas de 2-tributilestanano. MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{26}FN_5O$ 431.51; m/z encontrada, 432.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.21 - 7.15 (m, J = 13.8, 4.5 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.84-3.73 (m, J = 20.1, 12.0, 7.6 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 11.5, 7.0 Hz, 1 H), 3.63 (s, 1 H), 3.53 (m, 1H), 3.40 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.10 (dd, J = 10.8, 5.7 Hz, 1 H), 2.98 - 2.84 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (s, 6H).

20 Ejemplo 371: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-fluoro-2-(3-metilpiridina-2-il)fenil)metanona.

20



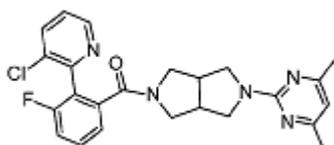
25

30 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 367. MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431.51; m/z encontrada, 432.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.37 (d, J = 40.0 Hz, 1 H), 7.56 - 7.49 (m, 1 H), 7.41 (td, J = 7.9, 5.3 Hz, 1 H), 7.23 - 7.04 (m, J = 19.5, 9.7 Hz, 3H), 6.30 (s, 1 H), 3.96 - 3.45 (m, 6H), 3.46 - 3.19 (m, J = 11.6, 7.6 Hz, 2H), 3.01 - 2.85 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.23 (s, 3H).

35

Ejemplo 372: (2-(3-cloropiridina-2-il)-3-fluorofenil)(5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.

40



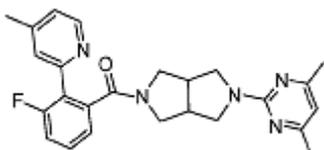
45

50 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 367. MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{23}ClFN_5O$, 451.93; m/z encontrada, 452.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.51 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.71 (dd, J = 28.1, 8.0 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 7.9, 5.3 Hz, 1 H), 7.25 - 7.14 (m, J = 10.6, 7.7 Hz, 3H), 6.30 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.72 - 3.59 (m, J = 23.3, 9.8 Hz, 2H), 3.59 - 3.53 (m, 1 H), 3.45 (dd, J = 33.2, 12.0 Hz, 2H), 3.37 - 3.11 (m, J = 59.6 Hz, 1 H), 3.02 - 2.88 (m, 2H), 2.31 (s, 6H).

55

Ejemplo 373: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-il)fenil)metanona.

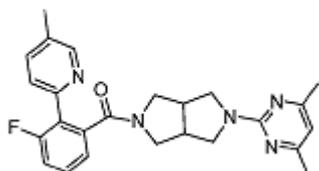
60



65

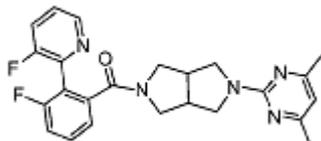
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 367. MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431.51; m/z encontrada, 432.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.44 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 7.43 - 7.40 (m, 1 H), 7.40 - 7.34 (m, 1 H), 7.21 - 7.14 (m, $J = 2.7, 1.1$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 6.29 (s, 1H), 3.79 (dd, $J = 11.5, 7.3$ Hz, 1 H), 3.69 (ddd, $J = 8.7, 7.1, 2.1$ Hz, 2H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.46 (dd, $J = 12.6, 4.3$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 10.9, 4.2$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 11.0, 5.1$ Hz, 1 H), 2.99 - 2.85 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 6H).

Ejemplo 374: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-fluoro-2-(5-metilpiridina-2-il)fenil)metanona.



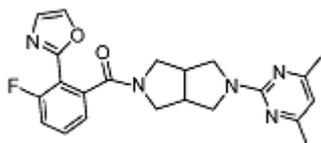
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 367. MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431.51; m/z encontrada, 432.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.42 (s, 1 H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 1 H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 6.29 (s, 1 H), 3.81 (dd, $J = 11.5, 7.3$ Hz, 1 H), 3.76 - 3.67 (m, $J = 11.3, 7.2, 4.3$ Hz, 2H), 3.58 - 3.39 (m, 4H), 3.28 (dd, $J = 10.9, 4.8$ Hz, 1 H), 3.01 - 2.86 (m, 2H), 2.31 (s, 9H).

Ejemplo 375: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-fluoro-2-(3-fluoropiridina-2-il)fenil)metanona.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 367 sustituyendo a 3-fluoro-2-(tributilestanil)piridina por piridina de 2-tributilestanano. MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{23}F_2N_5O$, 435.48; m/z encontrada, 436.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.45 (dt, $J = 4.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.29 - 7.16 (m, 3H), 6.30 (s, 1 H), 3.85 - 3.60 (m, 5H), 3.53 - 3.42 (m, 2H), 3.38 (dd, $J = 10.9, 4.4$ Hz, 1 H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 2.31 (s, 6H).

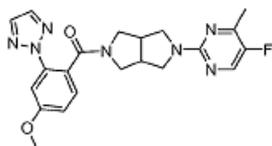
Ejemplo 376: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-fluoro-2-(oxazol-2-il)fenil)metanona.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 367 sustituyendo a 2-(tri-N-butilestanil)oxazol por piridina de 2-tributilestanano. MS (ESI) masa calculada para $C_{22}H_{22}FN_5O_2$, 407.45; m/z encontrada, 408.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.73 (d, $J = 0.6$ Hz, 1 H), 7.51 - 7.44 (m, 1 H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.18 (dd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 3.90 - 3.83 (m, 2H), 3.74-3.60 (m, 3H), 3.52 (dd, $J = 11.6, 4.4$ Hz, 1 H), 3.45 (dd, $J = 10.9, 7.5$ Hz, 1 H), 3.11 (dd, $J = 10.9, 5.4$ Hz, 1 H), 3.08 - 3.00 (m, 1 H), 3.00 - 2.93 (m, 1H), 2.30 (s, 6H).

Ejemplo 377: 2-(5-fluoro-4-metilpirimidina-2-il)-5-[[4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

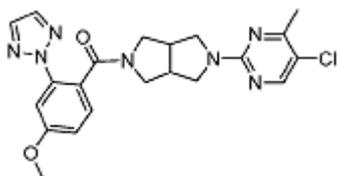
5



10 (Hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona (ejemplo 288 -paso B, 33 mg, 0.10 mmol), 2-cloro-5-fluoro-4-metilpirimidina (intermedio 55, 15 mg, 0.10 mmol) y DIPEA (54 mL, 0.3 mmol) en ACN (1 mL) fueron calentados en un reactor de microondas durante 2 horas a 200 °C. Entonces la mezcla de la reacción fue concentrada y purificada por medio de HPLC de preparación (Agilent, básico) generando el compuesto del título en forma de un aceite claro. MS (ESI) masa calculada $C_{21}H_{22}FN_7O_2$, 423.45; m/z encontrada 424.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.06 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.74 (s, 2H), 7.50 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.95 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1 H), 3.93 - 3.76 (m, 5H), 3.71 - 3.59 (m, 2H), 3.53 (dd, $J = 11.4, 5.2$ Hz, 1 H), 3.44 - 3.30 (m, 2H), 3.07 - 2.87 (m, 3H), 2.37 (t, $J = 4.9$ Hz, 3H).

15 Ejemplo 378: 2-(5-cloro-4-metilpirimidina-2-il)-5-[[4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

20



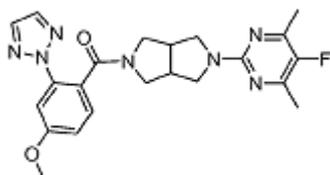
25

30 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 377, utilizando a 2,5-dicloro-4-metilpirimidina (intermedio 65) en lugar de la 2-cloro-5-fluoro-4-metilpirimidina. MS (ESI) masa calculada $C_{21}H_{22}ClN_7O_2$, 439.91; m/z encontrada 440.2 $[M+H]^+$ 1H NMR ($CDCl_3$): 8.13 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.51 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 6.94 (dd, $J = 20.6, 10.3$ Hz, 1 H), 3.93-3.78 (m, 5H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 3.59 - 3.50 (m, 1 H), 3.47 - 3.30 (m, 2H), 3.08 - 2.87 (m, 3H), 2.44 (s, $J = 11.6$ Hz, 3H).

35

40 Ejemplo 379: 2-(5-fluoro-4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

40



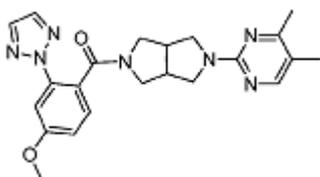
45

50 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 377, utilizando a 2-cloro-5-fluoro-4,6-dimetilpirimidina (intermedio 69) en lugar de la 2-cloro-5-fluoro-4-metilpirimidina. MS (ESI) masa calculada $C_{22}H_{24}FN_7O_2$, 437.48; m/z encontrada 438.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.74 (s, 2H), 7.50 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.35 - 7.30 (m, 1 H), 6.95 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1 H), 3.92 - 3.75 (m, 5H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 3.53 (dd, $J = 11.5, 5.2$ Hz, 1 H), 3.43 - 3.29 (m, 2H), 3.04 (m, 3H), 2.32 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

55

60 Ejemplo 380: 2-(4,5-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

60

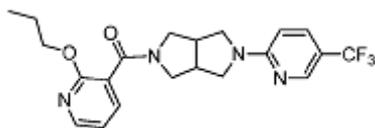


65

El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 377, utilizando a 2-cloro-4,5-dimetilpirimidina (intermedio 57) en lugar de 2-cloro-5-fluoro-4-metilpirimidina. MS (ESI) masa calculada $C_{22}H_{25}N_7O_2$, 419.49;

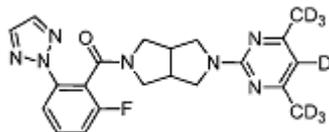
m/z encontrada 420.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.99 (s, 1 H), 7.74 (s, 2H), 7.49 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.94 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1 H), 3.92 - 3.78 (m, 5H), 3.72 - 3.61 (m, 2H), 3.54 (dd, $J = 11.4, 5.2$ Hz, 1 H), 3.42 (dd, $J = 11.4, 4.2$ Hz, 1 H), 3.34 (s, 1 H), 3.07 - 2.85 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

Ejemplo 381: 2-[(3-propoxipiridina-2-il)carbonil]-5-[5-(trifluorometil)piridina-2-il]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



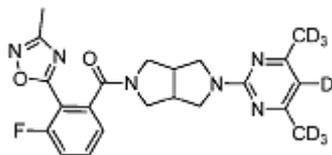
El compuesto del título fue preparado en una forma análoga, utilizando a 5-(trifluorometil)piridina-2-il]octahidropirrol[3,4-c]pirrol y el ácido 2-propoxinicotínico. MS (ESI) masa calculada $C_{21}H_{23}F_3N_4O_2$, 420.40; m/z encontrada 421.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD): 8.31 (s, 2H), 8.19 (dd, $J = 9.6, 2.3$ Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.26 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H), 4.22-4.17 (m, 2H), 4.07-3.93 (m, 3H), 3.79-3.60 (m, 4H), 3.44-3.35 (m, 3H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

Ejemplo 382: 2-{4,6-bis[(2H_3)metil](2H)pirimidina-2-il}-5-[[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



Una solución del intermedio 91 (150 mg, 0.26 milimoles) en DCM (2.6 mililitros) se agregó al intermedio 12 (55 mg, 0.26 milimoles) seguido por EDCI (76 mg, 0.4 milimoles), HOBt (54 mg, 0.4 mmol) y TEA (0.15 mL, 1.06 mmol). La mezcla fue agitada durante 14 horas a la temperatura del cuarto. El monto adicional de EDCI (76 mg, 0.4 milimoles) y de TEA (0.15 mililitros, 1.06 milimoles) fueron agregados. Después de unas 24 horas adicionales a la temperatura del cuarto, la mezcla fue concentrada al vacío y una cromatografía (Hex al 100% de EtOAc/Hex) generó al producto deseado en forma de espuma incolora (63 mg, 58%). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{15}D_7FN_7O$, 414.23; m/z encontrada 415.2 $[M+1]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1 H), 7.18 - 7.10 (m, 1 H), 4.01 - 3.50 (m, 7H), 3.32 - 3.21 (m, 1 H), 3.12 - 2.94 (m, 2H).

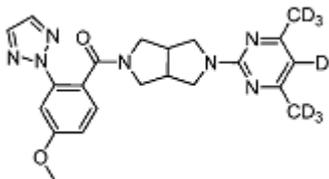
Ejemplo 383: 2-{4,6-bis[(2H_3)metil](2H)pirimidina-2-il}-5-[[3-fluoro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 382 sustituyendo al intermedio 63 por el intermedio 12. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{16}D_7FN_6O_2$, 429.23; m/z encontrada 430.2 $[M+1]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.63 - 7.57 (m, 1 H), 7.31 - 7.27 (m, 1 H), 7.24 - 7.21 (m, 1 H), 3.94 - 3.87 (m, 2H), 3.78 - 3.62 (m, 3H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 1 H), 3.12 - 2.96 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).

Ejemplo 384: 2-{4,6-bis[(2H_3)metil](2H)pirimidina-2-il}-5-[[4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

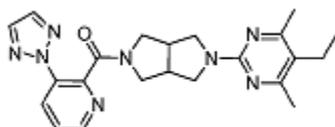
5



10 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 382, sustituyendo al intermedio 54 por el intermedio 12. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{18}D_7N_7O_2$, 426.25; m/z encontrada 427.3 $[M+1]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.73 (s, 2H), 7.50 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.95 (dd, J = 8.5 Hz, 2.5 Hz, 1 H), 3.94 - 3.80 (m, 5H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 3.61 - 3.55 (m, 1 H), 3.49 - 3.43 (m, 1 H), 3.38 - 3.29 (m, 1 H), 3.05 - 2.86 (m, 3H).

15 Ejemplo 385: 2-(5-etil-4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-il]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

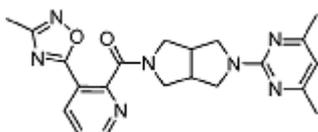
20



25 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 290, sustituyendo el intermedio 68 por el intermedio 20 y al intermedio 67 por el intermedio 55. MS (ESI) masa calculada para $C_{22}H_{26}N_8O$, 418.22; m/z encontrada, 419.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.62 (dd, J = 4.7 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 8.33 (dd, J = 8.3 Hz, 1.4 Hz, 1 H), 7.79 (s, 2H), 7.48 (dd, J = 8.3 Hz, 4.7 Hz, 1 H), 3.97 - 3.84 (m, 2H), 3.78 - 3.63 (m, 4H), 3.59 - 3.55 (m, 1 H), 3.29 - 3.23 (m, 1 H), 3.13 - 2.98 (m, 2H), 2.52 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38 (s, 6H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

30 Ejemplo 386: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridina-2-il]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

35



40

45 Paso A: Ácido 2-(metoxicarbonil)nicotínico. El anhídrido 2,3-piridinacarboxílico (2.32 g, 15.55 milimoles) fue disuelto en MeOH (11 ml) y calentado hasta hacer reflujos durante 14 horas. La mezcla se concentró al vacío a un sólido blanco que fue una mezcla del ácido 2-(metoxicarbonil)nicotínico y el ácido 3-(metoxicarbonil)picolínico. La mezcla fue usada en ese estado. MS (ESI) masa calculada para $C_8H_7NO_4$, 181.04; m/z encontrada, 181.9.

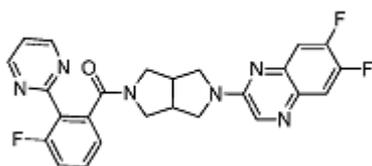
50 Paso B: (E)-metil 3-(((1-aminoetilideno)amino)oxi)carbonil)picolinato. Al producto del paso A (2:50 miligramos, 1.38 milimoles) en THF (7 ml) a 0 °C se agregó cloroformiato de etilo (0.17 mL, 1.38 mmol) seguido por TEA (0.29 mililitros, 2.07 milimoles). Después de 10 minutos, el baño de hielo fue removido y después de 2 horas se agregó N-hidroxiacetamida (102 mg, 1.38 mmol) en una porción. Después de 14 horas a la temperatura del cuarto la mezcla fue concentrada al vacío y una cromatografía (Hex al 100% de EtOAc/Hex) generó al (E)-metil 3-(((1-aminoetilideno)amino)oxi)carbonil)picolinato (200 mg, 70%) y 2-(((1-aminoetilideno)amino)oxi)carbonil)nicotinato de (E)-metilo deseados (60 mg, 18%). MS (ESI) masa calculada para $C_{10}H_{11}N_3O_4$, 237.08; m/z encontrada, 238.1. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.79 (dd, J = 4.8 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 8.28 (dd, J = 7.9 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.58 - 7.51 (m, 1 H), 3.99 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

60 Paso C: Ácido 3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)picolínico. Al producto del paso B (180 mg, 0.76 milimoles) se agregó t-BuOH (4 mL) seguido por NaOAc (94 mg, 1.14 mmol) y la mezcla fue calentada a 100 °C durante 14 horas. A la mezcla se le permitió enfriarse a la temperatura del cuarto y filtrarse para generar al ácido 3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)picolínico (60 mg, 39%) en forma de un sólido blanco.

65 Paso D: 2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)-5-[[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridina-2-il]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol. A una solución del producto del paso C (60 mg, 0.30 milimoles) en DCM (3 ml)

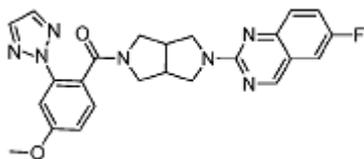
se agregó el intermedio 23 (65 mg, 0.30 milimoles) seguido por EDCI (85 mg, 0.44 milimoles), HOBt (60 mg, 0.44 mmol) y TEA (0.08 mL, 0.59 mmol). La mezcla fue agitada la temperatura del cuarto durante 14 horas y entonces se concentró al vacío. Una cromatografía (DCM al 8% de 2 M de NH₃ en MeOH/DCM) generó al compuesto deseado en forma de una espuma incolora (49 mg, 41%). MS (ESI) masa calculada para C₂₁H₂₃N₇O₂, 405.19; m/z encontrada, 406.2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.82 - 8.75 (m, 1 H), 8.42 - 8.36 (m, 1 H), 7.52 - 7.47 (m, 1 H), 6.31 - 6.26 (m, 1 H), 4.02 - 3.90 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 1 H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.66 - 3.54 (m, 2H), 3.24 - 3.18 (m, 1 H), 3.14 - 2.99 (m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 6H).

10 Ejemplo 387: (5-(6,7-difluoroquinoxalina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-yl)feil)metanona.



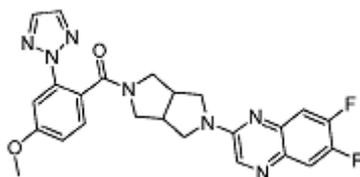
El compuesto de título fue preparado una forma análoga al ejemplo 15, utilizando el intermedio 44 y al intermedio 50 en el último paso. MS (ESI): masa calculada para C₂₅H₁₉F₃N₆O, 476.16; m/z encontrada 477.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.74 (t, J = 12.5, 2H), 8.25 (d, J = 20.5, 1 H), 7.65 (dd, J = 10.5, 8.4, 1 H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.26 - 7.12 (m, 3H), 3.97 - 3.74 (m, 3H), 3.73-3.52 (m, 4H), 3.38 (dd, J = 11.1, 4.6, 1 H), 3.22 - 3.02 (m, 2H).

30 Ejemplo 388: (5-(6,7-difluoroquinoxalina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenil)metanona.



40 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando el intermedio 43 y al intermedio 54 en el último paso. MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₂₂F₂N₇O₂, 459.18; m/z encontrada 460.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.97 (s, 1 H), 7.71 (s, 2H), 7.59 (dd, J = 9.0, 4.7, 1 H), 7.47 (ddd, J = 17.7, 9.5, 2.6, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 8.5, 2.5, 1H), 4.01 - 3.85 (m, 5H), 3.74 (ddt, J = 17.0, 11.6, 8.8, 3H), 3.64 - 3.33 (m, 2H), 3.12-2.93 (m, 3H).

45 Ejemplo 389: (5-(6,7-difluoroquinoxalina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

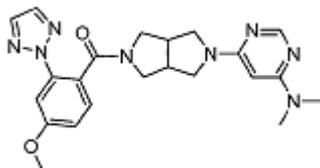


60 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 15, utilizando el intermedio 44 y intermedio 54 en el último paso. Masa calculada para C₂₄H₂₁F₂N₇O₂, 477.17; m/z encontrada 478.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.26 (d, J = 14.7, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.63 (dd, J = 10.6, 8.5, 1 H), 7.49 (t, J = 7.1, 1 H), 7.41 (dd, J = 11.4, 8.0, 1 H), 7.33 (t, J = 6.7, 1 H), 6.95 (dt, J = 8.4, 4.2, 1 H), 3.99 - 3.85 (m, 5H), 3.83 - 3.69 (m, 2H), 3.70 - 3.57 (m, 1 H), 3.52 (dd, J = 11.0, 3.5, 1H), 3.44 (s, 1 H), 3.19 - 3.09 (m, 1 H), 3.09 - 2.97 (m, 2H).

65 Ejemplo 390: (5-(6-(dimetilamino)pirimidina-4-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

il)fenil)metanona.

5



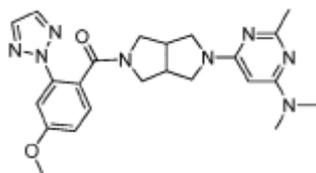
10

El compuesto del título fue preparado utilizando a (hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona (ejemplo 288, producto del paso B) y a 6-cloro-N,N-dimetilpirimidina-4-amina. MS (ESI)

15 masa calculada $C_{22}H_{26}N_8O_2$, 434.49; m/z encontrada 435.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 391: (5-(6-(dimetilamino)-2-metilpirimidina-4-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

20



25

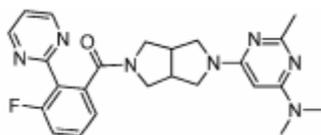
El compuesto del título fue preparado utilizando (hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona (ejemplo 288, producto del paso B) y 6-cloro-N,N,2-trimetilpirimidina-4-amina. MS (ESI) masa calculada $C_{23}H_{28}N_8O_2$, 448.52; m/z encontrada 449.2 $[M+H]^+$.

30

Los ejemplos proféticos 392-398 podrían ser hechos utilizando los procedimientos ya descritos.

35 Ejemplo 392: (5-(6-(dimetilamino)-2-metilpirimidina-4-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenil)metanona.

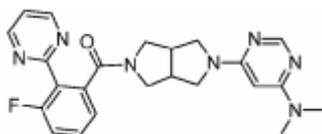
40



45 El compuesto profético del título podría ser sintetizado utilizando 6-cloro-N,N,2-trimetilpirimidina-4-amina y MS (ESI) masa calculada $C_{24}H_{26}FN_7O$, 447.51.

50 Ejemplo 393: (5-(6-(dimetilamino)pirimidina-4-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenil)metanona.

55



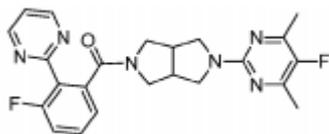
60 El compuesto profético del título podría ser sintetizado utilizando al ácido 3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)benzoico y 6-cloro-N,N-dimetilpirimidina-4-amina. MS (ESI) masa calculada $C_{23}H_{24}FN_7O$, 433.48.

60

Ejemplo 394: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenil)(5-(5-fluoro-4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.

65

5

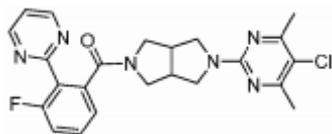


El compuesto profético del título podría ser sintetizado utilizando al ácido 3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)benzoico y a 2-cloro-5-fluoro-4,6-dimetilpirimidina. MS (ESI) masa calculada $C_{23}H_{22}F_2N_6O$, 436.46.

10

Ejemplo 395: (5-(5-Chloro-4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenil)metanona.

15



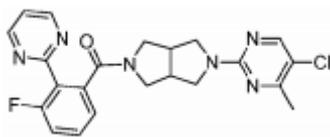
20

El compuesto profético del título podría ser sintetizado utilizando al ácido 3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)benzoico y a 2,5-dicloro-4,6-dimetilpirimidina. MS (ESI) masa calculada $C_{23}H_{22}Cl_2FN_6O_2$, 452.91.

25

Ejemplo 396: (5-(5-cloro-4-metilpirimidina-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenil)metanona.

30



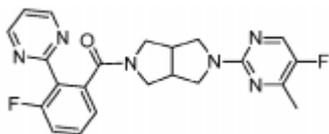
35

El compuesto profético del título podría ser sintetizado utilizando al ácido 3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)benzoico y a 2,5-dicloro-4-metilpirimidina. MS (ESI) masa calculada $C_{22}H_{20}Cl_2FN_6O$, 438.89.

40

Ejemplo 397: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenil)(5-(5-fluoro-4-metilpirimidina-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.

45

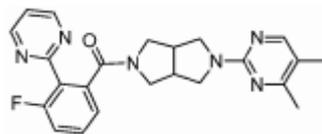


El compuesto profético del título podría ser sintetizado utilizando al ácido 3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)benzoico y a 5-fluoro-4-metilpirimidina. MS (ESI) masa calculada $C_{22}H_{20}F_2N_6O$, 434.49.

50

Ejemplo 398: (5-(4,5-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenil)metanona.

55



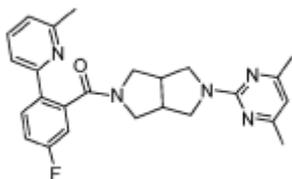
60

MS (ESI) masa calculada $C_{23}H_{23}FN_6O$, 418.47.

Ejemplo 399: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-fluoro-2-(6-metilpiridina-2-il)fenil)metanona.

65

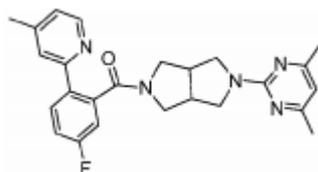
5



10 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 248, sustituyendo a (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-fluoro-2-yodofenil)metanona por (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-fluoro-2-yodofenil)metanona y 6-metil-2-(tributilestanil)piridina por pirimidina de 2-tributilestanano, con la adición de Cul. MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431.21; m/z encontrada 432.2 $[M+1]^+$.

15 Ejemplo 400: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-il)fenil)metanona.

20

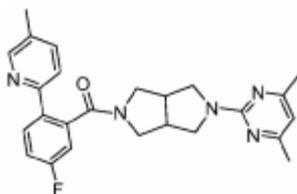


25

30 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 399, sustituyendo a 4-metil-2-(tributilestanil)piridina por 6-metil-2-(tributilestanil)piridina. MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431.21; m/z encontrada 432.2 $[M+1]^+$.

35 Ejemplo 401: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-fluoro-2-(5-metilpiridina-2-il)fenil)metanona.

40

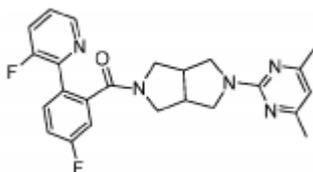


45

45 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 399, sustituyendo a 5-metil-2-(tributilestanil)piridina por 6-metil-2-(tributilestanil)piridina. MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431.21; m/z encontrada 432.2 $[M+1]^+$.

50 Ejemplo 402: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-fluoro-2-(3-fluoropiridina-2-il)fenil)metanona.

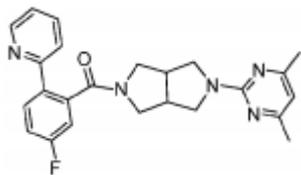
55



60 El compuesto de título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 399 sustituyendo a 3-fluoro-2-(tributilestanil)piridina por 6-metil-2-(tributilestanil)piridina. MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{23}F_2N_5O$, 435.19; m/z encontrada 436.2 $[M+1]^+$.

65 Ejemplo 403: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-fluoro-2-(piridina-2-il)fenil)metanona.

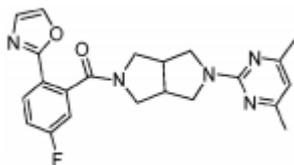
5



10 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 399, sustituyendo a 2-tri-N-butilestanilpiridina por 6-metil-2-(tributilestanil)piridina. MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{24}FN_5O$, 417.20; m/z encontrada 418.2 $[M+1]^+$.

15 Ejemplo 404: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-fluoro-2-(oxazol-2-il)fenil)metanona.

20



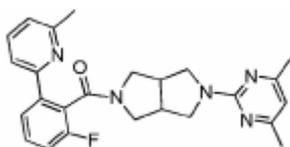
25 El compuesto del título fue preparado en una forma análoga al ejemplo 399, sustituyendo a 2-(tri-N-butilestanil)oxazol por 6-metil-2-(tributilestanil)piridina. MS (ESI) masa calculada para $C_{22}H_{22}FN_5O_2$, 407.18; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.04 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 3.95 (dd, J = 12.6, 7.6 Hz, 1 H), 3.88 (dd, J = 11.6, 7.6 Hz, 1 H), 3.78 - 3.63 (m, 3H), 3.51 - 3.45 (m, 1 H), 3.41 (dd, J = 10.8, 7.5 Hz, 1 H), 3.11 - 3.02 (m, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 1 H), 2.29 (s, 6H).

30

Los ejemplos proféticos 405-410 podrían ser hechos utilizando los procedimientos ya descritos.

35 Ejemplo 405: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(6-fluoro-2-(6-metilpiridina-2-il)fenil)metanona.

40

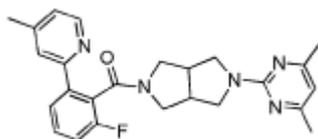


MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431.21;

45

Ejemplo 406: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(6-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-il)fenil)metanona.

50



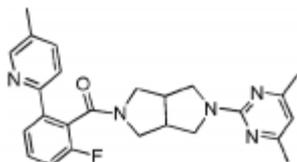
55

MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431.21;

60 Ejemplo 407: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(6-fluoro-2-(5-metilpiridina-2-il)fenil)metanona.

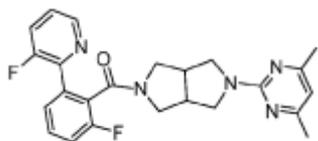
60

65



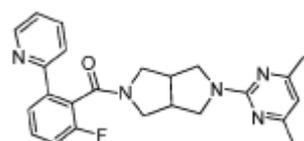
MS (ESI) masa calculada para $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431.21;

Ejemplo 408: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(6-fluoro-2-(3-fluoropiridina-2-il)fenil)metanona.



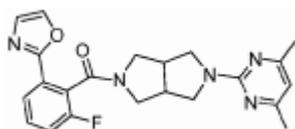
MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{23}F_2N_5O$, 435.19;

Ejemplo 409: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(6-fluoro-2-(piridina-2-il)fenil)metanona.



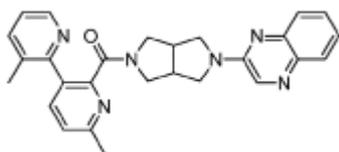
MS (ESI) masa calculada para $C_{24}H_{24}FN_5O$, 417.20;

Ejemplo 410: (5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(6-fluoro-2-(oxazol-2-il)fenil)metanona.



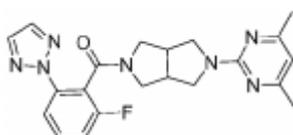
MS (ESI) masa calculada para $C_{22}H_{22}FN_5O_2$, 407.18;

Ejemplo 411: (3,6'-dimetil-[2,3'-bipiridina]-2'-il)(5-(quinoxalina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona.



MS (ESI) masa calculada para $C_{27}H_{26}N_6O$, 450.22.

Ejemplo 412: [5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona·HCl·1.65H₂O.



A una mezcla de [5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona (200 mg, 0.47 mmol) y IPA (1.5 mL) a la temperatura del cuarto se agregaron 6 M de HCl(aq) (83

mL, 0.5 mmol). La mezcla fue calentada a 75 °C y entonces se enfrió lentamente a 35 °C. La mezcla fue sembrada nuevamente con sólidos formaron previamente [las semillas fueron formadas de la siguiente forma: a una mezcla de [5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona (200 mg, 0.47 mmol) e IPA (2 mL) a la temperatura del cuarto se agregaron 5 M de HCl en IPA (100 µl, 0.5 milimoles). La mezcla se volvió homogénea y fue agitada a la temperatura del cuarto durante 3 semanas. Los sólidos se formaron cuando al solvente se le permitió evaporarse bajo una atmósfera ambiental]. Una vez sembrada, la mezcla fue enfriada a la temperatura del cuarto y agitada durante 3 días. Los sólidos resultantes fueron filtrados y lavados con IPA (0.5 mL). Los sólidos fueron secados entonces en un horno al vacío durante 2 horas a 25 °C para generar al compuesto del título en forma de un sólido blanco (201.9 miligramos, 91%). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): 8.16 (s, 0.8H), 8.05 (s, 1.2H), 7.83 (d, *J* = 8.2, 0.4H), 7.79 (d, *J* = 8.2, 0.6H), 7.70 - 7.64 (m, 1 H), 7.48 - 7.41 (m, 1 H), 6.71 (bs, 1 H), 4.0-3.4 (m, 7H), 3.25 - 2.96 (m, 3H), 2.48 - 2.33 (m, 6H). Anal. Calcd. para C₂₁H₂₂FN₇O•HCl•1.65H₂O C, 53.25; H, 5.60; N, 20.70; Cl, 7.49; encontrada C, 53.54; H, 5.64; N, 21.04; Cl, 7.10. Agua calculada, 6.28%; encontrada mediante una trituración Karl-Fisher, 6.32%.

15 *Ensayos biológicos*

La afinidad in vitro de los compuestos para los receptores de orexina-1 y orexina-2 humanas se determinó mediante enlaces competitivos de radio - ligandos usando [³H]SB SB674042 (1-(5-(2-fluorofenil)-2-metil-tiazol-4-il)-1-(S)-2-(5-fenil-(1,3,4)oxadiazol-2-ilmetil)-pirrolidina-1-il)-metanona) (Langmead et al., British Journal of Pharmacology (Revista Británica de Farmacología) 2004, 141:340-346.) y (acetamida de N-etil-2[(6-metoxi-piridina-3-il)-(tolueno-2-sulfonil)-amino]-N-piridina-3-ilmetil) de [³H]EMPA (Malherbe et al., British Journal of Pharmacology (Revista Británica de Farmacología), 2009, 156(8), 1326-1341), respectivamente.

El antagonismo funcional in vitro de los compuestos en los receptores de orexina-1 y orexina-2 humanas se determinó utilizando el lector de placas de imágenes fluorométricas (FLIPR - fluorometric imaging plate reader) que se basa en ensayos de calcio.

Estudios de enlaces de radio-ligandos del receptor de orexina uno humana

Células de ovarios chinos (CHO - Chinese ovary cells) que expresan establemente al receptor de orexina 1 humana (Acceso del Banco Genético (Genebank) número NM_001526) fueron cultivadas hasta la confluencia en DMEM/F12 (Gibco, Cat #11039), con un medio de 10% de FBS, 1X de Pen/Strep, 600 mg/mL de G418 en placas de cultivo de tejidos de 150 cm², lavadas con 5 mM de EDTA en PBS (sustancia salina amortiguada de fosfato de HyClone Dulbecco 1X con calcio y magnesio, Cat # SH30264.01, denominada desde este punto simplemente como PBS) y colocada en tubos de 50 ml. Después de la centrifugación (2K xG, 10 minutos a 4 °C), el sobrenadante fue aspirado y los peletes fueron congelados y almacenados a -80 °C. Las células fueron re-suspendidas en PBS en la presencia de una tableta de un cóctel inhibidor de proteasas (Roche, Cat. #11836145001) por cada 50 ml. Cada pelete celular proveniente de una placa de 15 cm fue re - suspendido en 10 ml, se almacenó en hielo, y se agitó durante 35 segundos antes de la adición a las reacciones. Experimentos de enlaces de competición en placas de polipropileno de 96 pozos fueron realizados utilizando [³H]-SB674042 (Moravek Corporation, actividad específica = 35.3 Ci/mmol), diluidas a una concentración de 10 nM en PBS (4 nM final). Los compuestos fueron solubilizados en un 100% de DMSO (Acros Organics, Cat. #61042-1000) y examinados en un rango de 7 concentraciones (de 0.1 nM a 10 µM). La concentración final de DMSO en las reacciones es igual a, o menor que, el 0.1%. Enlaces totales y no específicos fueron determinados en la ausencia y la presencia de 10 µM de (1-(6,8-difluoro-2-metilquinolina-4-il)-3-[4-(dimetilamino)fenil]urea, CAS # de registro 288150-92-5). El volumen total de cada reacción es de 200 µl (20 µl de compuestos diluidos, 80 µl de [³H]-SB674042 diluidos en PBS y 100 µl de la suspensión celular). Las reacciones fueron ejecutadas durante 60 minutos a la temperatura del cuarto y finalizaron mediante la filtración a través de placas de filtración GF/C (PerkinElmer, Cat. #6005174) empapadas previamente en un 0.3 por ciento de polietilenimina usando el cosechador celular (PerkinElmer Filtermate). Las placas fueron lavadas 3 veces al aspirar 30 µl de PBS a través de las placas. Las placas fueron secadas en un horno a 55 °C durante 60 minutos, se agregó un fluido de centelleo, y la radiactividad fue contada en un Topcount (Packard).

Los valores IC₅₀ (es decir, la concentración del compuesto no marcado requerido para completar el 50% de los enlaces específicos al radio - ligando) fueron calculados utilizando el software GraphPad Prism (GraphPad Prism Software Inc., San Diego, CA) cuadrándose a una curva de sigmoideo de respuestas de dosis. Los valores K_i aparentes fueron calculados con la fórmula $K_i = IC_{50}/(1+C/K_d)$, en la cual C es la concentración de radio - ligandos y K_d = 4 nM.

Estudios de enlaces de radio - ligandos de receptores de orexina 2 humana

HEK293 que expresan establemente a receptores de orexina-2 humana (acceso del banco genético (Genebank) número NM_001526) fueron cultivadas hasta la confluencia en DMEM/F12 (Gibco, Cat #11039), en un medio con un 10% de FBS, 1X de Pen/Strep, 1X de NaPiruvato, 1X de HEPES, 600 µg/ml de G418 en placas de cultivos de tejidos de 150 cm², fueron lavadas con 5 mM de EDTA en PBS (sustancia salina amortiguada de fosfato de HyClone Dulbecco 1X con calcio y magnesio, Cat # SH30264.01, denominada desde este punto simplemente

como PBS) y colocadas en tubos de 50 ml. Después de la centrifugación (2K xG, 10 min a 4°C), el sobrenadante fue aspirado y los peletes fueron congelados y almacenados a -80 °C. Las células fueron re-suspendidas en PBS en la presencia de una tableta de un cóctel inhibidor de proteasas (Roche, Cat. #11836145001) por cada 50 ml. Cada pelete celular de una placa de 15 cm fue re-suspendida en 10 ml, almacenada en hielo, y agitada durante 45 segundos justo antes de la adición a las reacciones. Los experimentos de enlaces de competición en placas de polipropileno de 96 pozos fueron realizados utilizando [³H]-EMPA (Moravek Corporation, actividad específica = 27 Ci/mmol), diluidas a una concentración de 20 nM en PBS (concentración final de 5 nM). Los compuestos fueron solubilizados en un 100% de DMSO (Acros Organics, Cat. #61042-1000) y examinados en un rango de 7 concentraciones (desde 0.1 nM a 10 µM). La concentración final del DMSO en las reacciones es igual a, o menor que, un 0.1 por ciento. Los enlaces totales y no específicos fueron determinados en la ausencia y en la presencia de 10 µM de (N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-N-metilnaftaleno-1-carboxamida, registro de CAS número 1089563-88-1). El volumen total de cada reacción es de 200 µl (20 µl de compuestos diluidos, 80 µl de [³H]-EMPA diluidos en PBS y 100 µl de la suspensión celular). Las reacciones fueron ejecutadas durante 60 minutos a la temperatura del cuarto y terminadas mediante filtraciones a través de las placas de filtros GF/C (PerkinElmer, Cat. #6005174) empapadas previamente en un 0.3 por ciento de polietilenimina usando el cosechador celular (PerkinElmer Filtermate). Las placas fueron lavadas 3 veces al aspirar 30 ml de PBS a través de las placas. Las placas fueron secadas en un horno a 55 °C durante 60 minutos, se agregó fluido de centelleo, y la radiactividad fue contada en un Topcount (Packard). Los valores IC₅₀ (es decir la concentración de los compuestos no marcados requerida para completar el 50% de los enlaces específicos del radio - ligando) fueron calculados usando el software GraphPad Prism (GraphPad Prism Software Inc., San Diego, CA) encuadrándose en una curva de sigmoides de respuestas a dosis. Los valores Ki aparentes fueron calculados con la fórmula $K_i = IC_{50}/(1+C/K_d)$, en la cual C es la concentración de radio - ligandos y K_d = 2 nM.

Ensayo de movilización de Ca²⁺ del receptor de orexina 1 humana

Células CHO transfectadas establemente con el receptor de orexina-1 humana (acceso del banco genético (Genebank) número NM_001526) fueron cultivadas hasta la confluencia en DMEM/F12, 10% de FBS, 1X de Piruvato de Na, 1X de pen-strep, 400 mg/ml de G418. Las células fueron sembradas en placas visibles de 96 pozos de Packard a una densidad de 50,000 células/pozo e incubadas durante la noche a 37 °C, con un 5% de CO₂. Las células fueron cargadas con colorantes, 4 µM de Ca²⁺ colorante Fluo-3AM en DMEM/F-12 con 2.5 mM de probenecid e incubadas a 37 °C con un 5% de CO₂ durante una hora. Las células fueron incubadas previamente con compuestos (diluidos en DMEM/F-12) durante 30 minutos antes de la estimulación de agonistas (orexina A, 10 nM). La liberación de Ca²⁺ inducida por ligandos fue medida utilizando un lector de placas de toma de imágenes fluorométricas (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las respuestas funcionales fueron medidas en forma de intensidad de fluorescencia pico menos intensidad de fluorescencia basal. La concentración del agonista que produjo una respuesta media máxima es representada por el valor EC₅₀. Los valores de potencia antagonista fueron convertidos a valores pKB aparentes usando una corrección modificada de Cheng-Prusoff. $pKB = -\log IC_{50}/1+[conc\ agonista/EC_{50}]$. Los datos fueron expresados como la media ± S.E.M.

Ensayo de movilización de Ca²⁺ del receptor de orexina 2 humana

Las células PFSK que expresan endógenamente al receptor de orexina 2 humana fueron cultivadas hasta la confluencia en RPM11640, un 10% de FBS, 1X de pen-strep. Las células fueron sembradas en placas visuales de 96 pozos de Packard a una densidad de 50,000 células/pozo e incubadas durante la noche a 37 °C, con un 5% de CO₂. Las células fueron cargadas con colorantes con 4 µM de colorante Ca²⁺ Fluo-3AM en DMEM/F-12 libre de sueros con 2.5 mM de probenecid y fueron incubadas a 37 °C con un 5% de CO₂ durante una hora. Las células fueron incubadas previamente con compuestos (diluidos en DMEM/F-12) durante 30 minutos antes de la estimulación de agonistas (orexina B, 100 nM). La liberación de Ca²⁺ inducida por ligandos fue medida utilizando un Lector de Placas de Imágenes Fluorométricas (FLIPR - Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las respuestas funcionales fueron medidas como intensidad pico de fluorescencia menos la intensidad basal de fluorescencia. La concentración de agonistas que produjo una respuesta media-máxima es representada por el valor EC₅₀. Los valores de potencia agonista fueron convertidos a valores pKB aparentes utilizando la corrección modificada de Cheng-Prusoff. $pKB\ aparente = -\log IC_{50}/1+[conc\ agonista/EC_{50}]$. Los datos son expresados como media ± S.E.M, la designación de medias NT no fue examinada.

ES 2 735 411 T3

Ex #	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)	Ex #	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
1	37	10	100	193	1156	NT	814
2	33	16	189	194	10000	NT	NT
3	42	14	127	195	1099	NT	646
4	65	32	447	196	10000	NT	NT
5	14	5	63	197	1163	NT	NT
6	67	25	154	198	1312	NT	2012
7	42	13	139	199	3777	NT	NT
8	542	NT	10000	200	10000	NT	10000
9	101	56	691	201	1372	NT	10000
10	170	NT	6708	202	5000	NT	10000
11	1438	NT	10000	203	5000	NT	10000
12	46	32	4378	204	50	20	169
13	89	79	10000	205	3189	NT	10000
14	28	9	2780	206	1266	NT	10000
15	13	2	1824	207	8999	NT	10000
16	300	NT	10000	208	2100	NT	10000
17	730	NT	NT	209	8999	NT	10000
18	519	NT	1264	210	3000	NT	10000
19	24	31	77	211	44	25	10000
20	92	129	263	212	33	32	5000
21	352	NT	1091	213	56	50	10000
22	70	158	303	214	1227	NT	1077
23	364	NT	677	215	5000	NT	10000
24	415	NT	1544	219	404	NT	10000
25	110	99	162	220	500	NT	10000
26	8999	NT	NT	221	2211	NT	10000
27	740	NT	NT	222	3621	NT	10000
28	575	NT	1787	223	340	NT	10000
29	135	NT	1009	224	635	NT	10000
30	790	NT	NT	225	423	NT	10000
31	425	NT	651	226	836	NT	10000
32	47	32	8999	227	1472	NT	10000
33	250	NT	488	228	184	NT	10000
34	79	NT	143	229	319	NT	10000
35	722	NT	4370	230	254	NT	10000

ES 2 735 411 T3

(Continuación)

Ex #	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)	Ex #	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
36	449	NT	1459	231	68	7	1613
37	181	NT	137	232	52	7	2078
38	515	NT	887	233	2100	NT	10000
39	8999	NT	10000	234	10000	NT	10000
40	559	NT	1433	235	560	NT	10000
41	356	NT	2512	236	10000	NT	10000
42	616	NT	5000	237	69	18	8247
43	7	10	422	238	243	NT	10000
44	142	63	10000	239	7	4	173
45	36	10	723	240	7	3	460
46	132	NT	294	241	17	7	978
47	38	32	1124	242	39	13	633
48	716	NT	10000	243	16	6	358
49	78	32	1692	244	18	5	660
50	215	NT	10000	245	58	15	369
51	644	NT	10000	246	11	11	208
52	65	50	8999	247	650	NT	4399
53	5000	NT	10000	248	170	NT	1400
54	769	NT	5000	249	NT	NT	NT
55	744	NT	8999	250	NT	NT	NT
56	80	40	800	251	25	2	1470
57	167	NT	2323	252	10000	NT	10000
58	227	NT	5000	253	5000	NT	10000
59	778	NT	8999	254	2200	NT	10000
60	173	NT	2644	255	10000	NT	10000
61	224	NT	2272	256	10000	NT	10000
62	42	40	689	257	19	5	1843
63	44	20	2171	258	46	25	927
64	579	NT	10000	259	8	3	335
65	228	NT	207	260	90	16	8999
66	449	NT	415	261	477	NT	10000
67	119	NT	10000	262	500	NT	10000
68	13	16	225	263	10000	NT	10000
69	17	8	3082	264	10000	NT	10000
70	52	40	2630	265	8999	NT	10000
71	1000	NT	10000	266	127	NT	8999
72	318	NT	8999	267	10000	NT	10000
73	7	5	69	268	265	NT	10000

ES 2 735 411 T3

(Continuación)

Ex #	OR 2 KJ (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)	Ex #	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 KJ (nM)
74	14	10	4275	269	10000	NT	10000
75	119	32	9226	270	1033	NT	10000
76	237	NT	10000	271	5000	NT	10000
77	25	16	547	272	33	7	598
78	550	NT	10000	273	5000	NT	10000
79	480	NT	8999	274	61	16	8999
80	314	NT	8999	275	487	NT	10000
81	1223	NT	6708	276	2947	NT	10000
82	379	NT	10000	277	680	NT	10000
83	12	4	1766	278	2274	NT	10000
84	53	25	1322	279	23	10	1603
85	98	63	1162	280	41	63	71
86	256	NT	2603	281	8999	NT	10000
87	509	NT	10000	282	858	NT	1436
88	75	25	8999	283	10	2	978
89	452	NT	10000	284	8	2	587
90	38	25	1734	285	1500	NT	10000
91	541	NT	10000	286	10000	NT	10000
92	766	NT	8999	287	1400	NT	10000
93	64	40	5000	288	11	3	1606
94	551	NT	847	289	1800	NT	10000
95	215	NT	774	290	19	7	2150
96	68	50	2429	291	266	NT	10000
97	25	16	354	292	428	NT	10000
98	28	10	275	293	19	79	2186
99	15	16	180	294	4	3	125
100	238	NT	10000	295	24	10	1100
101	48	25	4234	296	9	3	235
102	17	6	463	297	6	NT	261
103	38	32	2280	298	9	NT	160
104	42	25	3604	299	15	NT	389
105	20	20	2451	300	290	NT	2800
106	26	20	212	301	36	20	114
107	9	2	868	302	17	8	173
108	57	25	80	303	1700	NT	10000
109	46	25	65	304	3100	NT	10000
110	52	32	350	305	7	NT	775
111	28	16	153	306	39	13	2300

ES 2 735 411 T3

(Continuación)

Ex #	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)	Ex #	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
112	95	20	122	307	10000	NT	10000
113	50	63	90	308	26	5	1743
114	224	NT	3061	309	7	6	414
115	5000	NT	10000	310	64	15	4996
116	22	13	61	311	7	3	312
117	24	8	42	312	79	11	3472
118	19	5	1843	313	7	3	128
119	51	13	3568	314	13	4	958
120	71	13	2867	315	38	10	2837
121	15	13	42	316	10	8	306
122	865	NT	10000	317	3	3	34
123	44	79	10000	318	5	3	89
124	422	NT	10000	319	18	7	537
125	901	NT	8999	320	4	2	54
126	95	100	75	321	29	10	816
127	55	20	40	322	10	5	378
128	18	4	1250	323	25	4	2474
129	111	100	1538	324	16	4	388
130	32	16	3438	325	16	2	1662
131	75	79	131	326	8	4	151
132	125	79	7071	327	103	50	5500
133	291	NT	390	328	112	40	6345
134	102	12	2722	329	10000	NT	10000
135	90	40	10000	330	10000	NT	10000
136	104	50	8999	331	81	32	3791
137	50	25	891	332	114	63	10000
138	30	40	231	333	10000	NT	10000
139	63	63	83	334	277	NT	10000
140	119	NT	1538	335	59	NT	3200
141	1034	NT	415	336	288	NT	10000
142	315	NT	2318	337	513	NT	10000
143	81	79	150	338	1604	NT	10000
144	87	63	537	339	8999	NT	10000
145	45	32	70	340	1521	NT	10000
146	27	16	137	341	10000	NT	10000
147	85	63	2946	342	9486	NT	10000
148	129	NT	947	343	36	NT	2900
149	173	NT	142	344	1500	NT	10000

(Continuación)

Ex #	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)	Ex #	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)	
5	150	92	40	5000	346	25	NT	1800
	151	184	NT	504	347	3100	NT	10000
	152	125	NT	10000	349	10000	NT	10000
	153	75	40	2645	351	1200	NT	10000
10	154	241	NT	9654	352	10000	NT	3111
	155	33	16	8999	353	10000	NT	10000
	156	39	16	5000	355	10000	NT	10000
	157	69	16	5000	356	10000	NT	10000
15	158	55	8	5000	358	230	NT	10000
	159	45	8	2447	359	180	NT	10000
	160	58	20	659	361	4399	NT	10000
	161	46	7	5317	362	1800	NT	2700
20	162	43	5	5000	366	23	NT	1900
	163	380	501	NT	367	15	3	839
	164	289	200	722	369	19	NT	1200
	165	852	NT	4637	370	84	7	7874
	166	465	NT	752	371	3400	NT	10000
25	167	411	631	2803	372	109	NT	8000
	168	66	126	851	373	42	5	10000
	169	595	NT	1784	374	73	12	1049
	170	945	NT	NT	375	21	4	3186
30	171	780	NT	NT	376	17	NT	1591
	172	450	NT	NT	377	17	2	2186
	173	950	NT	NT	378	10	2	508
	174	729	NT	NT	379	9	5	202
35	175	669	NT	1391	380	15	5	2039
	176	236	158	923	381	10000	NT	10000
	177	339	NT	NT	382	14	3	854
	178	123	126	762	383	13	4	920
	179	8999	NT	NT	384	10	5	1385
40	180	2300	NT	NT	385	42	8	3688
	181	3564	NT	8999	386	940	NT	10000
	182	2198	NT	10000	387	16	9	437
	183	5000	NT	NT	388	30	NT	694
45	184	1037	NT	879	389	22	14	492
	185	8999	NT	NT	390	190	NT	10000
	186	10000	NT	NT	391	28	NT	1200
	187	2283	NT	NT	399	570	NT	10000
50	188	2608	NT	NT	400	510	NT	10000
	189	1600	NT	NT	401	830	NT	10000
	190	1300	NT	5000	402	120	NT	10000
55	191	2658	NT	NT	403	180	NT	10000
	192	1015	NT	NT	404	19	NT	1200

Difracción de polvos de rayos X

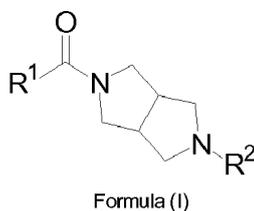
60 [5-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona.

La difracción de polvos de rayos X del compuesto referencial fue realizada en un X'PERT PRO de Philips con un X'Celerator detector de Cu equipado con una tecnología de detección de rayos X de tiras múltiples en tiempo real para obtener los patrones de polvos de rayos X en la figura 1. Las muestras fueron examinadas desde 4 ° hasta 65 40° 2θ, con un tamaño de paso de 0.0167 ° 2θ y un tiempo por paso de 29.8450 segundos. El voltaje y la corriente

del tubo fue de 45 kW y 40 mA, respectivamente. Las muestras fueron colocadas en sostenedores nuevos y analizados en una etapa de centrifugación.

REIVINDICACIONES

1. Una entidad química que es un compuesto de Fórmula (I):



en donde:

15 R^1 es fenilo sustituido o no sustituido con uno o dos miembros R^a y sustituido en la posición orto con R^b ;

R^a es halo, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ;

R^b es triazol o pirimidina sustituido o no sustituido con halo o alquilo C_{1-4} ;

20 R^2 es un anillo de heteroarilo de 6 miembros que contiene dos miembros de nitrógeno sustituidos con uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste de: halo, alquilo C_{1-4} , CD_3 , D, alcoxi C_{1-4} , ciclopropilo, morfolin-2-ilo, CO_2 alquilo C_{1-4} , CO_2H , CH_2OH , $C(O)N$ (alquilo C_{1-4})₂, CF_3 , CN, OH, NO_2 , N (alquilo C_{1-4})₂, fenilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y pirrolidin-1-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I).

25 **2.** La entidad química de la reivindicación 1, en la que R^1 es (1-metiletil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenilo, 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 3-fluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenilo, 3-metoxi-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenilo, 3-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 3-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 3-metil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenilo, 4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 4-metoxi-2-(1H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 4,5-dimetoxi-2-[1,2,3]triazol-1-il-fenilo, 4,5-dimetoxi-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenilo, 5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 5-yodo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo, 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilo, 2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenilo, 2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenilo, 2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenilo, 2-(4H-1),2,4-triazol-3-il)fenilo, 2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenilo, o 4,5-difluoro-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenilo).

35 **3.** La entidad química de la reivindicación 1 o 2, en donde R^2 es pirimidina sustituida con uno o más miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste de -Cl, -F, - CH_3 , - CF_3 , - $N(CH_3)_2$, -D, o - CD_3 .

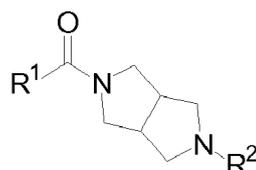
40 **4.** La entidad química de la reivindicación 1 o 2, en donde R^2 es 4,6-dimetilpirimidin-2-ilo, 4,5-dimetilpirimidin-2-ilo, 4,6-dimetoxipirimidin-2-ilo, 4-fenil-pirimidin-2-ilo, 4-furan-2-ilpirimidin-2-ilo, 4-metilpirimidin-2-ilo, 4-metoxipirimidin-2-ilo, 4-tiofen-2-ilpirimidin-2-ilo, N,N,6-trimetil-pirimidin-4-amina, 4-(trifluorometil)pirimidin-2-ilo, 4,5,6-trimetilpirimidin-2-ilo, 4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato, ácido 4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxílico, 5-nitro-pirimidin-2-ilo, ácido 6-metilpirimidina-4-carboxílico, N,N-dimetil-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida, N,N,6-trimetilpirimidina-carboxamida, 6-metilpirimidina-4-carbonitrilo, 4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-ilo, 6-metil-pirimidin-4-ol, 4-(furan-2-il)-6-metilpirimidin-2-ilo, 5-fluoro-4-metilpirimidin-2-ilo, 5-fluoropirimidin-2-ilo, 4-metoxi-6-metilpirimidin-2-ilo, 4-etil-6-metilpirimidin-2-ilo, 4-isopropil-6-metilpirimidin-2-ilo, 4-tercbutil-6-metilpirimidin-2-ilo, 4-ciclopropil-6-metilpirimidin-2-ilo, 4-metil-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-ilo, 5-cloro-4-metilpirimidin-2-ilo, 5-cloro-4,6-dimetilpirimidin-2-ilo, 5-fluoro-4,6-dimetilpirimidin-2-ilo, 5-trifluorometilpirimidin-2-ilo, 4,6-bis[(2H)metil](2H)pirimidin-2-ilo, o 5-etil-4,6-dimetilpirimidin-2-ilo.

50 **5.** La entidad química de la reivindicación 1 o 2, en el que R^2 es 4,6-dimetilpirimidin-2-ilo, 4,5-dimetilpirimidin-2-ilo, 4,6-dimetoxipirimidin-2-ilo, 4-metilpirimidin-2-ilo, 4-metoxipirimidin-2-ilo, N,N,6-trimetil-pirimidin-4-amina, 4-(trifluorometil)pirimidin-2-ilo, 4,5,6-trimetilpirimidin-2-ilo, 4,6bis(trifluorometil)pirimidin-2-ilo, 6-metil-pirimidin-4-ol,5-fluoro-4-metilpirimidin-2-ilo, 5-fluoropirimidin-2-ilo, 4-metoxi-6-metilpirimidin-2-ilo, 5-cloro-4-metilpirimidin-2-ilo, 5-cloro-4,6-dimetilpirimidin-2-ilo, 5-fluoro-4,6-dimetilpirimidin-2-ilo, 5-trifluorometilpirimidin-2-ilo, o 4,6-bis[(2H)metil](2H)pirimidin-2-ilo.

60 **6.** Una composición farmacéutica para tratar una enfermedad, trastorno o afección médica mediada por la actividad de orexina que comprende:

(a) una cantidad eficaz de por lo menos una entidad química de Fórmula (I):

65



Fórmula (I)

5

10 en donde:

R¹ es fenilo sustituido o no sustituido con uno o dos miembros R^a y sustituido en la posición orto con R^b;

15

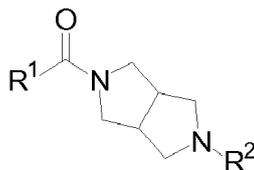
R^a es halo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

R^b es triazol o pirimidina sustituido o no sustituido con halo o alquilo C₁₋₄;

20

R² es un anillo de heteroarilo de 6 miembros que contiene dos miembros de nitrógeno sustituidos con uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste de: halo, alquilo C₁₋₄, CD₃, D, alcoxi C₁₋₄, ciclopropilo, morfolin-2-ilo, CO₂alquilo C₁₋₄, CO₂H, CH₂OH, C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, CF₃, CN, OH, NO₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, fenilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y pirrolidin-1-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I); y

(b) por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 **7.** Por lo menos una entidad química de un compuesto de Fórmula (I):

Fórmula (I)

30

35

en donde:

R¹ es fenilo sustituido o no sustituido con uno o dos miembros R^a y sustituido en la posición orto con R^b;

40

R^a es halo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

R^b es triazol o pirimidina sustituido o no sustituido con halo o alquilo C₁₋₄;

45

R² es un anillo de heteroarilo de 6 miembros que contiene dos miembros de nitrógeno sustituidos con uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste de: halo, alquilo C₁₋₄, CD₃, D, alcoxi C₁₋₄, ciclopropilo, morfolin-2-ilo, CO₂alquilo C₁₋₄, CO₂H, CH₂OH, C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, CF₃, CN, OH, NO₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, fenilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y pirrolidin-1-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I); y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece o se le ha diagnosticado una enfermedad, trastorno o afección médica mediada por la actividad del receptor de orexina.

50

8. La por lo menos una entidad química y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para el uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicha enfermedad, trastorno o afección médica es un trastorno de transición sueño-vigilia, insomnio, síndrome de piernas inquietas, desfase horario, sueño alterado y trastornos del sueño secundarios a trastornos neurológicos.

55

9. La por lo menos una entidad química y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicha enfermedad, trastorno o afección médica es insomnio.

60

10. La por lo menos una entidad química y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicha enfermedad, trastorno o afección médica es un trastorno del sueño secundario a la depresión.

65

11. La por lo menos una entidad química y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicha enfermedad, trastorno o afección médica es un trastorno del sueño secundario a la demencia.

- 5 **12.** La por lo menos una entidad química y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicha enfermedad, trastorno o afección médica es un trastorno del sueño secundario a la enfermedad de Alzheimer.
- 10 **13.** La por lo menos una entidad química y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-12, en donde dicha entidad química es [5-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(2-fluoro-6-[1,2,3]-triazol-2-il-fenil)metanona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 15 **14.** La por lo menos una entidad química y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-12, en donde dicha entidad química es la sal de HCl de [5-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(2-fluoro-6-[1,2,3]-triazol-2-il-fenil)metanona.
- 20 **15.** La por lo menos una entidad química y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-12, en donde dicha entidad química es [5-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(2-fluoro-6-[1,2,3]-triazol-2-il-fenil)metanona.
- 25 **16.** La por lo menos una entidad química y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-12, en la que dicha entidad química es 2-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-5-[[4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 **17.** La por lo menos una entidad química y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-12, en donde dicha entidad química es 2-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-5-[[4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

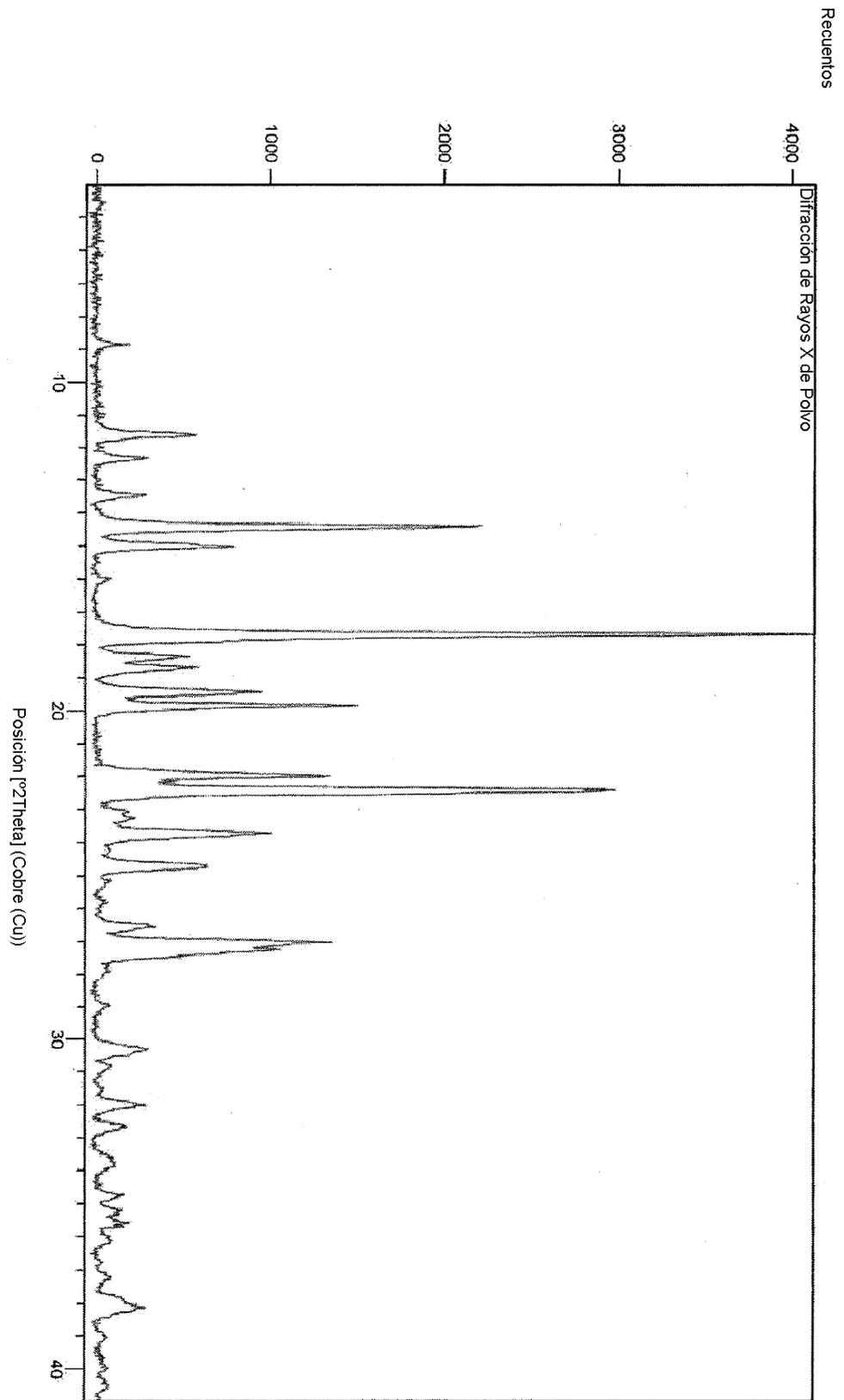


Figura 1