



Traduzione del testo del Brevetto Europeo N° 2825542 avente per titolo: "Modulatori del recettore X del fegato"

CORRELATE

La presente domanda rivendica il beneficio della data di deposito della domanda provvisoria di brevetto statunitense No. 61/612.063, depositata in data 16 marzo 2012.

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione è relativa a composti che modulano l'attività dei recettori X del fegato.

CONOSCENZE DI BASE DELL'INVENZIONE

La aterosclerosi è la principale causa di morte nel mondo sviluppato, e la aterosclerosi è previsto che diventi la principale causa di morte nel mondo in fase di sviluppo nel 21° secolo. I recettori X del fegato - liver X receptor (LXR) – sono dei fattori di trascrizione attivati dal legante che svolgono un ruolo cruciale nella regolazione dell'espressione di geni implicati nel metabolismo dei lipidi e nella omeostasi cellulare del colesterolo. Gli agonisti di LXR si è visto che intensificano il trasporto inverso del colesterolo (reverse cholesterol transport- RCT), facilitando il traffico del colesterolo dalla periferia indietro al fegato per l'elaborazione e la escrezione. Lo RCT si verifica attraverso una regolazione verso l'alto dei trasportatori del colesterolo (cassette leganti ATP - ATP-Binding Cassette: ABCA1 e ABCG1) nei macrofagi periferici. Lo RCT attivo ha la capacità potenziale di inibire la progressione dell'aterosclerosi.

Esistono due isoforme di LXR, LXR α (NR1H3) e LXR β (NR1H2) che sono codificate da geni separati. L'espressione di LXR α è selettiva di tessuto, e può essere individuata nel fegato, nell'intestino, nel rene, nel tessuto adiposo e nelle ghiandole surrenali, che sono tutti importanti per la omeostasi dei lipidi, mentre lo LXR β viene espresso in maniera ubiquitaria. Entrambi gli LXR richiedono il recettore X dei retinoidi - retinoid X receptor (RXR) - nella forma di un compagno eterodimero obbligato per riconoscere e legarsi cooperativamente ad elementi di risposta a LXR - LXR response element (LXRE) – che sono costituiti da due ripetizioni dirette di una sequenza esamerica di nucleo (core) distanziate da quattro nucleotidi (DR4). I domini di legame con il legante dei due LXR sono piuttosto ben conservati (circa 78% di omologia

con gli amminoacidi) e rispondono a leganti endogeni costituiti da derivati ossidati del colesterolo (ossisteroli) che servono da intermedi nella sintesi degli ormoni steroidei e degli acidi biliari. Tra di essi, 22(R)-idrossicolesterolo, 24(S)-idrossicolesterolo, e 24(S), 25-epossicolesterolo sono i più potenti. Questi dati hanno fatto pensare che gli LXR probabilmente svolgano un ruolo importante nella regolazione del colesterolo, cosa che è stata successivamente confermata attraverso studi di knock-out (abbattimento) genico in topi. Leganti non steroidei sono stati anch'essi identificati e, utilizzandoli in qualità di sonde chimiche, sono stati scoperti molti geni regolati da LXR. Parecchi geni contenenti LXRE sono implicati in metabolismo del colesterolo, trasporto inverso del colesterolo (RCT) e lipogenesi. Altri geni implicati in infiammazione e metabolismo dei carboidrati mancano di LXRE, ma sono repressi dagli LXR in una modalità dipendente dal legante. Sulla base di queste scoperte, i recettori X del fegato sono emersi di recente come bersagli senza precedenti che agiscono da sensori intracellulari del colesterolo, fornendo la base per il trattamento di una varietà di malattie, includenti aterosclerosi, diabete, morbo di Alzheimer, disturbi della pelle, disturbi riproduttivi e cancro (Viennois et al., 2011, Expert Opin. Ther. Targets, 15(2):219-232). Aggiuntivamente, è stato determinato che agonisti di LXR modulano i trasportatori intestinali e renali del fosfato di sodio (NaPi) e, a loro volta, i livelli di fosfato nel siero (Caldas et al., 2011, Kidney International, 80:535-544). Pertanto, lo LXR è anche un bersaglio per disturbi dei reni, e in particolare per la prevenzione di iperfosfemia e di complicazioni cardiovascolari associate. Recentemente, gli LXR sono stati identificati come bersagli nel trattamento di osteoporosi e malattie correlate (Kleyer et al., 2012, J. Bone Miner. Res., 27(12):2442-51).

Il morbo di Alzheimer è una delle forme più comuni di demenza, ed è caratterizzato dall'accumulo e dal deposito di peptidi beta-amiloidi (A β) nel cervello, il che porta alla perturbazione della funzione sinaptica e a perdita neuronale nel cervello degli individui colpiti. I neuroni nel cervello producono i peptidi A β attraverso la scissione della proteina precursore di amiloide - amyloid precursor protein (APP), e i peptidi A β normalmente vengono eliminati attraverso l'efflusso nella circolazione periferica e per degradazione da parte delle proteinasi all'interno del cervello.

La apolipoproteina E (apoE) è associata con un rischio correlato con l'età di morbo di Alzheimer e



svolge dei ruoli critici nella omeostasi di A β . Lo LXR aumenta l'espressione di apoE e aumenta la lipidazione di apoE. La degradazione di A β sia in posizione intracellulare che in posizione extra-cellulare viene intensificata da apoE lipidato. Il trattamento con agonisti di LXR ha stimolato la degradazione proteolitica di A β , ha ridotto la patologia delle placche ed ha migliorato la memoria in topi transgenici che esprimono APP (Jiang et al., 2008, Neuron, 58:681-693).

Nella pelle, i cheratinociti sono un componente critico dell'epidermide. Lo strato esterno, strato corneo, è il responsabile primario della barriera di permeabilità nei confronti del transito di acqua e elettroliti. I cheratinociti nell'epidermide subiscono una differenziazione che culmina nella cornificazione dei cheratinociti ("i mattoni") e nella formazione delle membrane lamellari extra-cellulari arricchite di lipidi ("la malta") nello strato corneo. Sia LXR α che LXR β vengono espressi nei cheratinociti, e l'espressione e attivazione di LXR promuove la funzione di barriera dell'epidermide. L'attivazione di LXR è implicata nella differenziazione dei cheratinociti, nella formazione della membrana lamellare e nel miglioramento complessivo della funzione epidermica di barriera. Pertanto, l'attivazione del LXR ci si attende che produca come risultato una aumentata differenziazione dei cheratinociti, aumentata secrezione di lipidi (attraverso ABCA1, ABCA12), e aumentata formazione di corpi lamellari, il che porta ad una epidermide sana (pelle liscia).

La potenziale utilità terapeutica di agonisti dello LXR ha portato allo sviluppo di parecchi leganti di LXR di elevata affinità con un potente agonismo per tutti e due i sottotipi di recettore. L'utilità terapeutica degli agonisti di LXR è vincolata dal loro potenziale di indurre geni lipogeni includenti la proteina 1c di legame con elementi di risposta agli steroli - sterol response element binding protein-1c (SREBP1c) - e la acido grasso sintasi - fatty acid synthase (FAS). Studi preclinici hanno dimostrato che modulatori sintetici degli LXR riducono la progressione della lesione in modelli nel topo della aterosclerosi con un aumento limitato della lipogenesi epatica. Sussiste un chiaro bisogno di nuovi chemiotipi di LXR che mantengano l'efficacia anti-aterosclerotica degli attuali agonisti di LXR ma che siano privi di attività lipogena. Composti che presentano un profilo farmacologico con effetti positivi su RCT mentre nello stesso tempo sono neutri o soppressivi sui geni lipogeni saranno degli agenti terapeutici di grande valore in ammalati che soffrono di



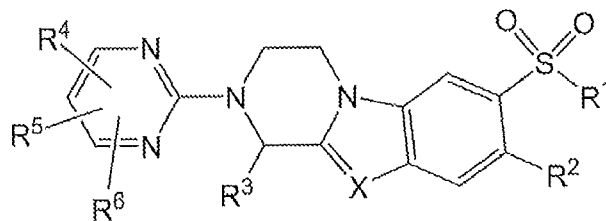
dislipidemia aterosclerotica. La pubblicazione brevettuale internazionale WO2009/086129 descrive modulatori basati sulla pirazolo [1,5-a] pirimidina dei recettori X del fegato.

La presente invenzione mette a disposizione composti che sono agonisti del recettore X del fegato e sono utili come agenti terapeutici per la promozione del trasporto inverso del colesterolo e la soppressione della lipogenesi epatica, e per la prevenzione, l'alleviazione o il trattamento di malattie o disturbi includenti aterosclerosi, morbo di Alzheimer, dermatite, e dislipidemia in un paziente.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

Vengono divulgati modulatori di LXR che sono utili come agenti terapeutici per la promozione del trasporto inverso del colesterolo e la soppressione della lipogenesi epatica, e per la prevenzione, l'alleviazione o il trattamento di malattie o disturbi includenti aterosclerosi e dislipidemia in un soggetto. I modulatori di LXR divulgati sono selettivi per il sottotipo LXR β rispetto al sottotipo LXR α (si vedano per esempio, Esempio 6, isomero 1; Esempio 7, isomero 1; e Esempio 13, isomero 1).

Una forma di realizzazione della presente invenzione è un composto rappresentato mediante la formula di struttura I:



I

o un suo sale accettabile da un punto di vista farmaceutico.

X è N o CR^c.

R¹ è alchile o -NR^aR^b.

R² è H; alogeno; -CN; -NRC(O)R; -C(O)O; -C(O)NR^aR^b; gruppo eteroaromatico monociclico eventualmente sostituito con uno o più gruppi scelti tra alchile, -CN, -NRC(O)R, -C(O)O, -C(O)NR^aR^b e alogeno; eterociclo non aromatico monociclico eventualmente sostituito con uno o più gruppi scelti tra alchile, alogeno,



no, -CN e =O; o alchile eventualmente sostituito mediante uno o più gruppi scelti tra alogeno, idrossile, alcossile, -NR^aR^b, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alchile), -NRC(O)N(R)₂, -C(O)O, tiolo, alchiltiolo, nitro, -CN, =O, -OC(O)H, -OC(O)(alchile), -OC(O)O(alchile), -OC(O)N(R)₂ e -C(O)NR^aR^b.

R³ è alchile, alogenoalchile, idrossialchile, alcossialchile, cicloalchile, eterociclo non aromatico monociclico, gruppo eteroaromatico monociclico o fenile, in cui il fenile, l'eterociclo non aromatico monociclico e il gruppo eteroaromatico monociclico rappresentato mediante R³ sono eventualmente sostituiti con uno o più gruppi scelti tra alchile, alogeno, alogenoalchile, alcossile, alogenoalcossile, nitro e -CN.

R⁴ e R⁵ indipendentemente uno dall'altro sono alogeno, -CN, -O, -SR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)O, -OC(O)O(alchile), -C(O)O(alogenoalchile), -OC(O)R, -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alchile), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂N(R)₂, alogenoalchile, alogenoalcossile, cicloalcossile, cicloalchile, eterociclo non aromatico monociclico, gruppo eteroaromatico monociclico o alchile, in cui l'alchile, l'eterociclo non aromatico monociclico e il gruppo eteroaromatico monociclico rappresentato mediante R⁴ o R⁵ sono eventualmente sostituiti con uno o più gruppi scelti tra -CN, -O, -SR, -N(R)₂, =O, -C(O)R, -C(O)O, -C(O)O(alogenoalchile), -OC(O)R, -OC(O)O(alchile), -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alchile), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R, -NRC(O)N(R)₂ e -NRSO₂N(R)₂.

R⁶ è H, alogeno, -CN, -O, -SR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)O, -OC(O)O(alchile), -C(O)O(alogenoalchile), -OC(O)R, -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alchile), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂N(R)₂, alogenoalchile, alogenoalcossile, cicloalcossile, cicloalchile o alchile, in cui il gruppo alchilico rappresentato mediante R⁶ è eventualmente sostituito con uno o più gruppi scelti tra -CN, -O, -SR, -N(R)₂, =O, -C(O)R, -C(O)O, -C(O)O(alogenoalchile), -OC(O)R, -OC(O)O(alchile), -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alchile), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R -NRC(O)N(R)₂ e -NRSO₂N(R)₂; oppure R⁵ e R⁶, presi insieme con gli atomi di carbonio a cui essi sono legati, formano un eterociclo non aromatico monociclico eventualmente sostituito con uno o più gruppi scelti tra alchile, alogeno, idrossialchile, alcossialchile, alogenoalchile e =O.

Ciascun R è indipendentemente H o alchile.

R^a e R^b sono indipendentemente uno dall'altro H, alchile, oppure R^a e R^b possono essere presi insieme con l'azoto a cui essi sono attaccati a formare un eterociclo non aromatico monociclico.

R^c è H, alchile, o alogeno.

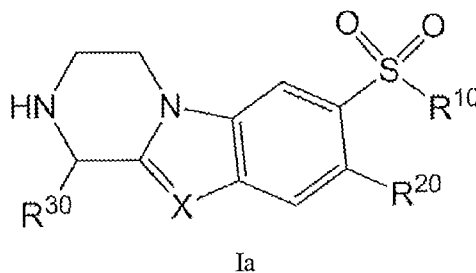
Un altro aspetto della presente invenzione è una composizione farmaceutica comprendente un composto della presente invenzione e un carrier (supporto o veicolo) o diluente accettabile da un punto di vista farmaceutico.

La presente domanda descrive ulteriormente un metodo per il trattamento di un soggetto che soffre di una malattia o un disturbo che può essere trattata o trattato mediante la regolazione verso l'alto dell'attività di LXR. Il metodo comprende la somministrazione di una quantità efficace di un composto della presente invenzione o di un suo sale accettabile da un punto di vista farmaceutico al soggetto che ne ha bisogno.

Viene anche messo a disposizione nella presente invenzione l'utilizzo di un composto della presente invenzione per la produzione di un medicinale per il trattamento di un soggetto che soffre di una malattia o un disturbo che può essere trattata o trattato mediante la regolazione verso l'alto dell'attività di LXR in un soggetto che ne ha bisogno.

Nel presente brevetto viene rivelato anche un composto della presente invenzione per l'utilizzo nel trattamento di una malattia o un disturbo che può essere trattata o trattato mediante la regolazione verso l'alto dell'attività di LXR in un soggetto che ne ha bisogno.

Un'altra forma di realizzazione della presente invenzione è un composto intermedio utilizzato nella preparazione di un modulatore di LXR e è rappresentata mediante la formula di struttura la:

o un suo sale.

X è N o CR^c.

R¹⁰ è alchile o -NR^aR^b.

R²⁰ è H; alogeno; -CN; -NRC(O)R; -C(O)O; -C(O)NR^aR^b; gruppo eteroaromatico monociclico eventualmente sostituito con uno o più gruppi scelti tra alchile, -CN, -NRC(O)R, -C(O)O, -C(O)NR^aR^b e alogeno; eterociclo non aromatico monociclico eventualmente sostituito con uno o più gruppi scelti tra alchile, alogeno, -CN e =O; o alchile eventualmente sostituito mediante uno o più gruppi scelti tra alogeno, idrossile, alcossile, -NR^aR^b, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alchile), -NRC(O)N(R)₂, -C(O)O, tiolo, alchiltiolo, nitro, -CN, =O, -OC(O)H, -OC(O)(alchile), -OC(O)O(alchile), -OC(O)N(R)₂, -C(O)NR^aR^b, e -O (gruppo di protezione).

R³⁰ è alchile, alogenoalchile, idrossialchile, alcossialchile, cicloalchile o fenile, in cui il gruppo fenilico rappresentato mediante R³⁰ è eventualmente sostituito con uno o più gruppi scelti tra alchile, alogeno, alogenoalchile, alcossile, alogenoalcossile, nitro e -CN.

Ciascun R è indipendentemente H o alchile.

R^a e R^b sono indipendentemente uno dall'altro H, alchile, oppure R^a e R^b possono essere presi insieme con l'azoto a cui essi sono attaccati a formare un eterociclo non aromatico monociclico.

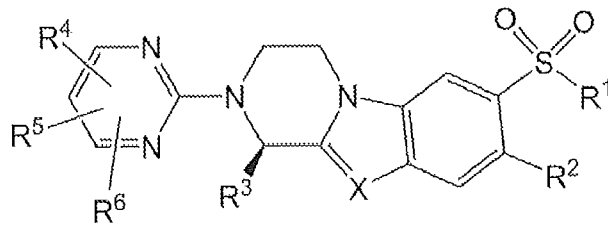
R^c è H, alchile, o alogeno.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

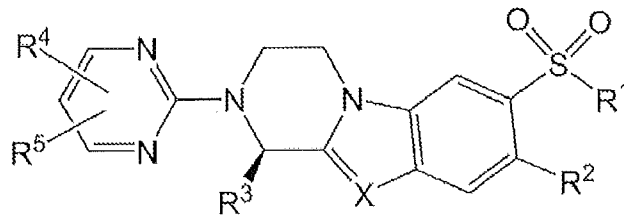
A. COMPOSTI

Il composto/i composti della presente invenzione messi a disposizione nel presente brevetto (o intermedio/intermedi utilizzati nella loro preparazione) includono sia la forma neutra che un suo sale accettabile da un punto di vista farmaceutico.

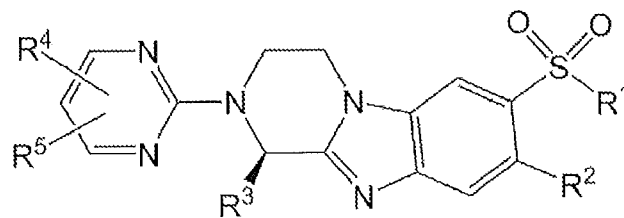
In una forma di realizzazione, il composto è rappresentato mediante la formula di struttura II, III, IV, V, VI, o VII o un suo sale accettabile da un punto di vista farmaceutico in cui i valori per le variabili sono come definiti per la Formula I vista sopra.



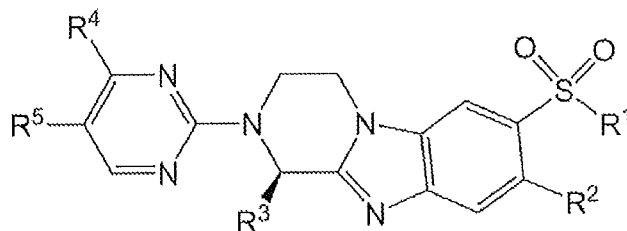
II



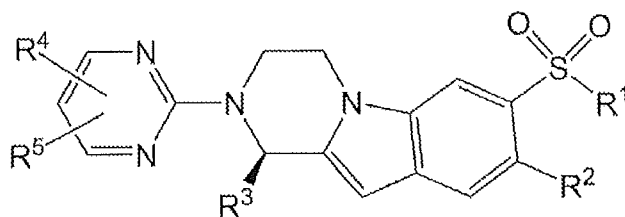
III



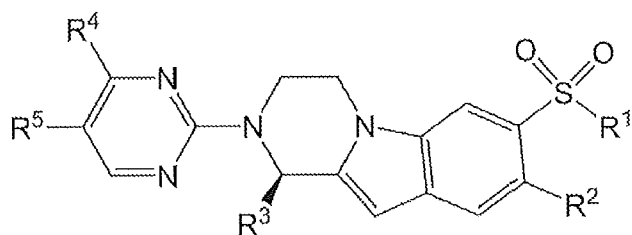
IV



V

VI



VII

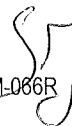
In una prima forma di realizzazione alternativa di qualunque composto delle formule da I a VII, le variabili sono definite nella maniera seguente.

R^3 è alchile, alogenoalchile, idrossialchile, alcossialchile, cicloalchile, o fenile, in cui il gruppo fenilico rappresentato mediante R^3 è eventualmente sostituito con uno o più gruppi scelti tra alchile, alogeno, alogenoalchile, alcossile, alogenoalcossile, nitro e -CN;

R^4 e R^5 indipendentemente uno dall'altro sono alogeno, -CN, -O, -SR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)O, -OC(O)O(alchile), -C(O)O(alogenoalchile), -OC(O)R, -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alchile), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂N(R)₂, alogenoalchile, alogenoalcossile, cicloalcossile, cicloalchile o alchile, in cui l'alchile rappresentato mediante R^4 o R^5 è eventualmente sostituito con uno o più gruppi scelti tra -CN, -O, -SR, -N(R)₂, =O, -C(O)R, -C(O)O, -C(O)O(alogenoalchile), -OC(O)R, -OC(O)O(alchile), -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alchile), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R -NRC(O)N(R)₂ e -NRSO₂N(R)₂;

R^6 è H, alogeno, -CN, -O, -SR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)O, -OC(O)O(alchile),

-C(O)O(alogenoalchile), -OC(O)R, -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alchile), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂N(R)₂, alogenoalchile, alogenoalcossile, cicloalcossile, cicloalchile o alchile, in cui il gruppo alchilico rappresentato mediante R^6 è eventualmente sostituito con uno o più gruppi scelti tra -CN, -O, -SR, -N(R)₂, =O, -C(O)R, -C(O)O,



-C(O)O(alogenoalchile), -OC(O)R, -OC(O)O(alchile), -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alchile), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R -NRC(O)N(R)₂ e -NRSO₂N(R)₂.

In una seconda forma di realizzazione alternativa di qualunque composto delle formule da I a VII, le variabili sono definite nella maniera seguente.

R¹ è metile o -NH₂.

R² è H o metile, in cui il gruppo metilico rappresentato mediante R² è eventualmente sostituito con uno o più gruppi scelti tra alogeno, idrossile, alcossile, -NR^aR^b, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alchile), -NRC(O)N(R)₂, -C(O)O, tiolo, alchiltiolo, nitro, -CN, =O, -OC(O)H, -OC(O)(alchile), -OC(O)O(alchile), -C(O)NR^aR^b e -OC(O)N(R)₂. Preferenzialmente, R² è H o -CH₂OH.

R³ è metile, etile, propile, isopropile, *tert*-butile, *sec*-butile, *iso*-butile, -CH₂CF₃, -CH(CH₂F)₂, -CH(CHF₂)₂, -CH(CF₃)₂, -CF(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, -C(OH)(CH₃)₂, -CH(OH)(CH₃), o fenile, in cui il gruppo fenilico rappresentato mediante R³ è eventualmente sostituito con uno o più gruppi scelti tra alchile, alogeno, alogenoalchile, alcossile, alogenoalcossile, nitro e -CN.

R^c, quando presente, è H.

I valori per le restanti variabili sono come definiti per la Formula I o per la prima forma di realizzazione alternativa.

In una terza forma di realizzazione alternativa di qualunque composto delle formule da I a VII, R¹ è metile; R² è -CH₂OH; e R³ è isopropile. I valori per le restanti variabili sono come definiti per la Formula I o per la prima o seconda forma di realizzazione alternativa.

In una quarta forma di realizzazione alternativa di qualunque composto delle formule da I a VII, R⁴ e R⁵ indipendentemente uno dall'altro sono alogeno, idrossile, alchile, cicloalchile, cicloalcossile, alcossile, alogenoalcossile, alogenoalchile, -N(R)₂, -C(O)OH, -C(O)O(alchile), -C(O)O(alogenoalchile), -C(O)(alchile), -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -SO₂N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -CN, idrossialchile o diidrossialchile. I valori per le restanti variabili sono come definiti per la Formula I o per la prima, seconda o terza forma di realizzazione alternativa.



In una quinta forma di realizzazione alternativa di qualunque composto delle formule da I a VII, R⁴ è alchile, alogenoalchile, cicloalchile, alcossile, o alogenoalcossile. I valori per le restanti variabili sono come definiti per la Formula I o per la prima, seconda, terza o quarta forma di realizzazione alternativa.

In una sesta forma di realizzazione alternativa di qualunque composto delle formule da I a VII, R⁴ e R⁵ indipendentemente uno dall'altro sono metile, etile, idrossile, -CF₃, isopropile, ciclopropile, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₂)(OH), -C(OH)(CH₃)₂, -CH(OH)(CH₃), -CH(OH)(CH₂)(CH₃), -CH(OH)(CH₂)₂(CH₃), -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)OH, -C(O)NH(CH₃), -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, -C(O)O(CH₂)(CH₃), -C(O)O(tert-butile), -C(O)O(C)(CH₃)₂(CF₃), -NHC(O)CH₃, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ o -OCH₃. Preferenzialmente, R⁴ è come appena descritto e R⁵ è -C(OH)(CH₃)₂. I valori per le restanti variabili sono come definiti per la Formula I o per la prima, seconda, terza, quarta o quinta forma di realizzazione alternativa.

In una settima forma di realizzazione alternativa di qualunque composto delle formule da I a VII, R⁴ è metile, metile alogenato, ciclopropile, -OCHF₂ o -OCH₃. Preferenzialmente, R⁴ è CF₃. I valori per le restanti variabili sono come definiti per la Formula I o per la prima, seconda, terza, quarta, quinta o sesta forma di realizzazione alternativa.

Un'altra forma di realizzazione della presente invenzione è un composto rappresentato mediante le formule I, II, III, IV, V, VI o VII o un suo sale accettabile da un punto di vista farmaceutico, in cui le variabili sono come definite per la Formula I o nella prima, seconda, terza, quarta, quinta, sesta o settima forma di realizzazione alternativa, con la condizione che il composto comprenda almeno un gruppo rappresentato mediante -C(O)O.

Un'altra forma di realizzazione della presente invenzione è un composto rappresentato mediante la formula I, II, III, IV, V, VI o VII o un suo sale accettabile da un punto di vista farmaceutico, in cui le variabili sono come definite per la Formula (I) o nella prima, seconda, terza, quarta, quinta, sesta o settima forma di realizzazione alternativa, con la condizione che il composto non comprenda gruppi rappresentati mediante -C(O)O.

I composti della presente invenzione (o intermedio/intermedi utilizzati nella loro preparazione) con-



tengono almeno un centro chirale e, conseguentemente, esistono nella forma di enantiomeri. Quando composti della presente invenzione sono illustrati o denominati senza indicare la stereochimica, si deve intendere che sono abbracciate le forme enantiomeriche pure e le miscele di enantiomeri, includenti miscele racemiche.

Quando un composto è designato per mezzo di un nome o di una struttura che indica un singolo enantiomero, salvo che venga indicato diversamente, il composto è almeno al 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,5% o 99,9% otticamente puro (ad esso si fa anche riferimento come "enantiomericamente puro"). La purezza ottica è il peso, all'interno della miscela, dell'enantiomero denominato o illustrato diviso per il peso totale nella miscela di tutti e due gli enantiomeri.

Quando un composto è designato per mezzo di un nome o di una struttura che indica una stereochimica specifica su un centro chirale, salvo che venga indicato in maniera differente, il composto è almeno al 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,5% o 99,9% stereochimicamente puro. La purezza stereochimica è il peso nella miscela dello stereoisomero o degli stereoisomeri denominati o illustrati diviso per il peso totale nella miscela di tutti gli stereoisomeri.

In un'ottava forma di realizzazione alternativa, un composto della presente invenzione è illustrato mediante una formula di struttura presentata in Tabella 1 o un suo sale accettabile da un punto di vista farmaceutico. In un'ottava forma di realizzazione alternativa, un composto della presente invenzione è scelto tra uno qualunque dei composti E6a, E7a, 13a, E18 e E27a o un suo sale accettabile da un punto di vista farmaceutico.

Tabella 1.

Composto No.	Esempio No.	Struttura
-------------------------	--------------------	------------------



Composto No.	Esempio No.	Struttura
E1	Esempio 01	
E2	Esempio 02	
E3	Esempio 03	
E4	Esempio 04	
E5	Esempio 05	
E6a	Esempio 06, isomero 1	
E6b	Esempio 06, isomero 2	
E7a	Esempio 07, isomero 1	



Composto No.	Esempio No.	Struttura
E7b	Esempio 07, isomero 2	
E8a	Esempio 08, isomero 1	
E8b	Esempio 08, isomero 2	
E8c	Esempio 08, isomero 3	
E8d	Esempio 08, isomero 4	
E9a	Esempio 09, isomero 1	
E9b	Esempio 09, isomero 2	
E10a	Esempio 10, isomero 1	



Composto No.	Esempio No.	Struttura
E10b	Esempio 10, isomero 2	
E10c	Esempio 10, isomero 3	
E10d	Esempio 10, isomero 4	
E11a	Esempio 11, isomero 1	
E11b	Esempio 11, isomero 2	
E12	Esempio 12	
E13a	Esempio 13, isomero 1	
E13b	Esempio 13, isomero 2	

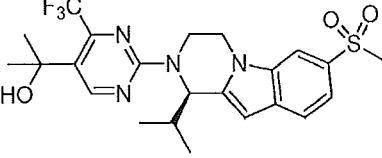
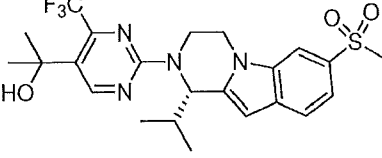
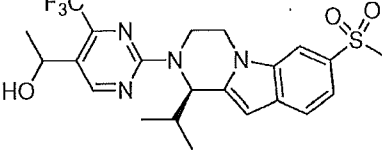
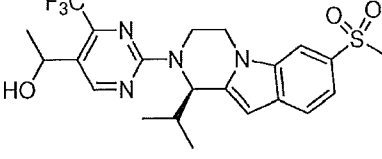
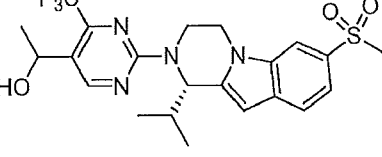
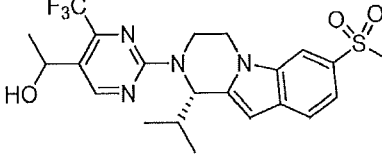
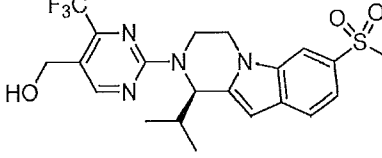
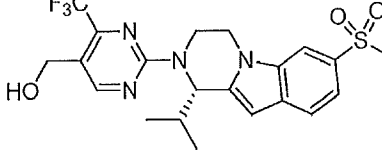


Composto No.	Esempio No.	Struttura
E14a	Esempio 14, isomero 1	
E14b	Esempio 14, isomero 2	
E15a	Esempio 15, isomero 1	
E15b	Esempio 15, isomero 2	
E16a	Esempio 16, isomero 1	
E16b	Esempio 16, isomero 2	
E17a	Esempio 17, isomero 1	
E17b	Esempio 17, isomero 2	



Composto No.	Esempio No.	Struttura
E18	Esempio 18	
E19	Esempio 19	
E20a	Esempio 20, isomero 1	
E20b	Esempio 20, isomero 2	
E21	Esempio 21	
E22a	Esempio 22, isomero 1	
E22b	Esempio 22, isomero 2	

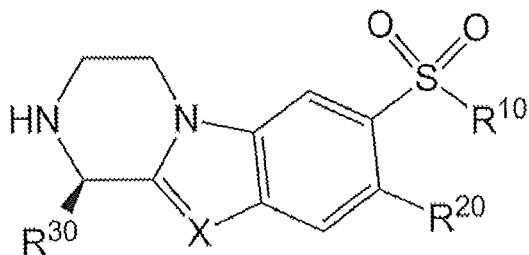


Composto No.	Esempio No.	Struttura
E23a	Esempio 23, isomero 1	
E23b	Esempio 23, isomero 2	
E24a	Esempio 24, isomero 1	
E24b	Esempio 24, isomero 2	
E24c	Esempio 24, isomero 3	
E24d	Esempio 24, isomero 4	
E25a	Esempio 25, isomero 1	
E25b	Esempio 25, isomero 2	

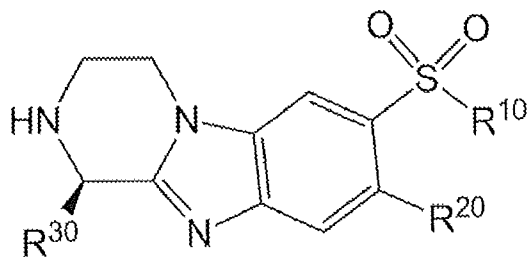


Composto No.	Esempio No.	Struttura
E26	Esempio 26	
E27a	Esempio 27, isomero 1	
E27b	Esempio 27, isomero 2	
E28	Esempio 28	
E29a	Esempio 29, isomero 1	
E29b	Esempio 29, isomero 2	
E30	Esempio 30	

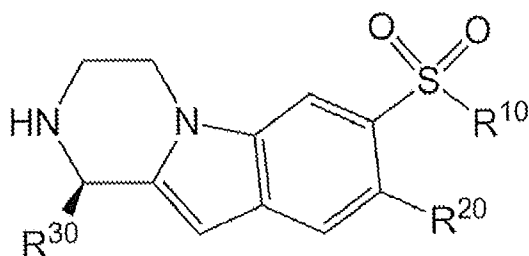
Viene anche divulgato nella presente domanda un composto intermedio utilizzato nella preparazione dei modulatori di LXR che è rappresentato mediante la formula di struttura VIII, IX, o X o un suo sale in cui i valori per le variabili sono come definiti per la Formula la vista sopra.



VIII



IX



X

In una prima forma di realizzazione alternativa di un composto intermedio delle formule da VIII a X, R^{10} è $-CH_3$. I valori per le restanti variabili sono come definiti per la Formula Ia.

In una seconda forma di realizzazione alternativa di un composto intermedio delle formule da VIII a X, R^{20} è $-CH_2OH$, $-CH_2O$ (gruppo di protezione), $-COOH$, o $-C(O)O$ (alchile). I valori per le restanti variabili sono come definiti per la Formula Ia o nella prima forma di realizzazione alternativa per le formule da VIII a X.

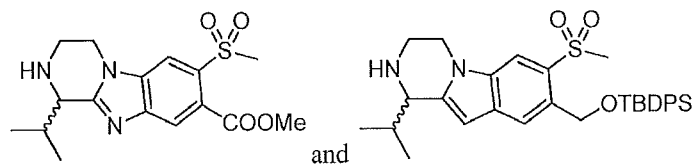
In una terza forma di realizzazione alternativa di un composto intermedio delle formule da VIII a X, R^{30} è isopropile. I valori per le restanti variabili sono come definiti per la Formula Ia o per la prima o seconda forma di realizzazione alternativa per le formule da VIII a X.

In una quarta forma di realizzazione alternativa di un composto intermedio delle formule da VIII a



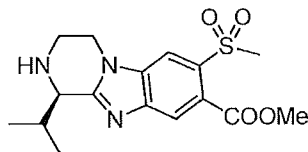
X, R²⁰ è -CH₂O(TBDPS) o -C(O)OCH₃. I valori per le restanti variabili sono come definiti per la Formula Ia o per la prima o terza forma di realizzazione alternativa di qualunque composto delle formule da VIII a X.

In una quinta forma di realizzazione alternativa di un composto intermedio delle formule da VIII a X, un composto intermedio è scelto tra



o un suo sale.

In una sesta forma di realizzazione alternativa di un composto intermedio delle formule da VIII a X, un composto intermedio è



o un suo sale.

B. DEFINIZIONI

Salvo che venga specificato in maniera differente, i termini che seguono utilizzati nel presente brevetto sono definiti nella maniera seguente.

"Soggetto", "paziente" e "mammifero" vengono utilizzati in maniera intercambiabile nel presente brevetto. In una forma di realizzazione, il soggetto è un animale non umano come un primate non umano (per esempio, una scimmia, uno scimpanzé), un animale da fattoria (per esempio un cavallo, una mucca, un maiale, un pollo o una pecora), un animale da laboratorio (per esempio, un ratto o un topo), o un animale da compagnia (per esempio, un cane, un gatto, una cavia o un coniglio). In una forma di realizzazione preferita, il soggetto è un essere umano.



"Composto/composti della presente invenzione" è riferito a composti rappresentati mediante la Formula di struttura I, II, III, IV, V, VI, VII; un composto illustrato in Tabella 1; un composto denominato o illustrato negli esempi descritti nel presente brevetto come composto/composti finali dell'esempio; o un suo sale accettabile da un punto di vista farmaceutico. "Composto/composti della presente invenzione" include anche la forma neutra dei composti come sono illustrati nel presente brevetto.

"Accettabile da un punto di vista farmaceutico" è riferito a un componente che, nell'ambito di un saggio giudizio medico, è adatto per l'utilizzo in contatto con i tessuti del soggetto, come esseri umani e altri mammiferi, senza una indebita tossicità, irritazione, risposta allergica e simili, ed è adeguato con un rapporto beneficio/rischio ragionevole.

Nella presente invenzione sono inclusi sali accettabili da un punto di vista farmaceutico dei composti rivelati nel presente brevetto. I composti rivelati possiedono dei gruppi amminici basici e conseguentemente possono formare dei sali accettabili da un punto di vista farmaceutico con acido o acidi accettabili da un punto di vista farmaceutico. Adatti sali accettabili da un punto di vista farmaceutico di addizione di acido dei composti della presente invenzione includono sali di acidi inorganici (come gli acidi cloridrico, bromidrico, fosforico, metafosforico, nitrico, e solforico) e di acidi organici (come acido acetico, acidi benzensolfonico, benzoico, citrico, etansolfonico, fumarico, gluconico, glicolico, isetionico, lattico, lattobionico, maleico, malico, metansolfonico, succinico, p-toluensolfonico, e tartarico). Composti della presente invenzione con gruppi acidi come gli acidi carbossilici possono formare dei sali accettabili da un punto di vista farmaceutico con una o più basi accettabili da un punto di vista farmaceutico. Adatti sali basici accettabili da un punto di vista farmaceutico includono sali di ammonio, sali di metallo alcalino (come i sali di sodio e di potassio) e sali di metallo alcalino-terroso (come sali di magnesio e di calcio). Elenchi di sali adatti si trovano in Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a edizione, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, pagina 1445.

"Recettori X del fegato LXR" include tutti e due i sottotipi α e β del recettore X del fegato. In una forma di realizzazione, i composti rivelati si legano in maniera selettiva a e regolano verso l'alto l'attività del



sottotipo LXR β rispetto al sottotipo LXR α . "Modulare" un recettore significa che vi è un cambiamento o una alterazione nell'attività di una molecola che interessa, per esempio, l'attività biologica del recettore X. La modulazione può essere una regolazione verso l'alto (aumento) o una regolazione verso il basso (riduzione) dell'ampiezza (intensità) di una certa attività o funzione della molecola che interessa. Attività e funzioni esemplificative di una molecola includono, ma senza che ciò costituisca una limitazione, caratteristiche di legame, attività enzimatica, attività di recettori cellulari, attività di trascrizione e trasduzione del segnale. In una forma di realizzazione, i composti della presente invenzione sono agonisti di LXR che per esempio regolano verso l'alto o regolano verso il basso geni che sono bersagli di trascrizione di LXR (cioè "geni bersaglio di LXR").

"Trattare" o "trattamento" includono sia trattamenti terapeutici che profilattici e significano alleviare, ridurre, sopprimere, attenuare, diminuire, arrestare o stabilizzare lo sviluppo o la progressione di una malattia (per esempio, una malattia o un disturbo delineati nel presente brevetto), ridurre la gravità della malattia o migliorare i sintomi associati con la malattia.

"Malattia" o "disturbo" significa qualunque condizione che è modulata o in altra maniera influenzata dall'attività di LXR o in cui l'attività di LXR è implicata. Le malattie o disturbi includono quelli che sono associati con, o sintomi che hanno origine da, le complicazioni di un trasporto del colesterolo alterato, un alterato trasporto inverso del colesterolo, metabolismo degli acidi grassi, assorbimento del colesterolo, riassorbimento del colesterolo, secrezione del colesterolo, escrezione del colesterolo, o metabolismo del colesterolo.

"Quantità efficace" è la quantità del composto che è sufficiente per trattare (terapeuticamente o profilatticamente) il disturbo bersaglio o grazie a cui si ottiene un esito clinico favorevole quando il composto viene somministrato ad un soggetto in un regime di dosaggio opportuno. Le dosi efficaci inoltre varieranno, come riconosciuto da una persona di ordinaria esperienza nel mestiere, in funzione della malattia che viene trattata, della gravità della malattia, della via di somministrazione, del sesso, dell'età e della condizione generale di salute del paziente, dell'utilizzo di eccipienti, della possibilità di co-utilizzarlo con altri



trattamenti terapeutici, come l'utilizzo di altri agenti, e del parere del medico che esegue il trattamento o di altro fornitore medico. Per esempio, una quantità efficace è sufficiente per ridurre o alleviare la gravità, la durata o la progressione del disturbo che viene trattato, prevenire l'avanzamento del disturbo che viene trattato, provocare la regressione del disturbo che viene trattato, o intensificare o migliorare l'effetto o gli effetti profilattici o terapeutici di un'altra terapia. Per esempio, quando un composto della presente invenzione viene somministrato ad un soggetto che soffre di un cancro, un "esito clinico favorevole" o "esito clinico benefico" include una riduzione della massa del tumore, una riduzione delle metastasi, una riduzione della gravità dei sintomi associati con il cancro e/o un aumento della longevità del soggetto in confronto con l'assenza del trattamento. Quando un composto della presente invenzione viene somministrato ad un soggetto che soffre di un disturbo come aterosclerosi, un "esito clinico favorevole" include la riduzione della gravità o del numero dei sintomi associati con il disturbo, un più basso colesterolo, o un aumento della longevità del soggetto in confronto con l'assenza di trattamento. I dosaggi raccomandati degli agenti attualmente utilizzati per il trattamento di un disturbo possono essere ottenuti da vari riferimenti del mestiere che includono, ma senza che ciò costituisca una limitazione, Hardman et al., curatori, 1996, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics 9^a edizione, Mc-Graw-Hill, New York; Physician's Desk Reference (PDR) 57^a edizione, 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ. In certe forme di realizzazione, una quantità efficace di un composto della presente invenzione è compresa in un intervallo da 0,5 mg a 2000 mg, o da 0,5 mg a 1000 mg, o da 0,5 mg a 500 mg, o da 0,5 mg a 100 mg, o da 100 mg a 1000 mg, o da 20 mg a 2000 mg per trattamento. Il trattamento viene somministrato tipicamente da una a tre volte al giorno.

"Alo" o "alogeno" significa cloro, bromo, fluoro, o iodo. In una forma di realizzazione, alo è fluoro.

"Alchile" significa un gruppo idrocarburico lineare o ramificato avente da 1 a 15 atomi di carbonio nella catena. In una forma di realizzazione, i gruppi alchilici hanno da 1 a 12 atomi di carbonio nella catena. In un'altra forma di realizzazione, i gruppi alchilici hanno da 1 a 6 atomi di carbonio. Esempi di gruppi alchilici includono, ma senza che ciò costituisca una limitazione, metile, etile, n-propile, isopropile, n-butile, *tert*-



butile, sec-butile, n-pentile, 3-pentile, eptile, ottile, nonile, decile, e dodecile.

"Alcossile" è un gruppo alchilico che è attaccato a un altro raggruppamento attraverso un ossigeno come gruppo di raccordo (-O(alchile)). Esempi non limitativi includono metossile, etossile, propossile, e butossile.

"Alogenoalchile" o "alchile alogenato" significa un gruppo alchilico in cui uno o più, inclusi tutti, i radicali idrogeno sono sostituiti da un gruppo alogeno, in cui ciascun gruppo alogeno è scelto, indipendentemente uno dall'altro, tra -F, -Cl, -Br, e -I. Per esempio, il termine "alogenometile" o "metile alogenato" significa un metile in cui da uno a tre radicali idrogeno sono stati sostituiti mediante un gruppo alogeno. Gruppi alogenoalchilici rappresentativi includono fluorometile, difluorometile, trifluorometile, bromometile, 1,2-dicloroetile, 4-iodobutile, 2-fluoropentile, e simili. Altri esempi includono gruppi come, ma senza che ciò costituisca una limitazione, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})_2$, $-\text{CH}(\text{CHF}_2)_2$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$.

"Alogenoalcossile" è un gruppo alogenoalchilico che è attaccato a un altro raggruppamento attraverso un ossigeno come gruppo di raccordo (linker - concatenatore) come, ma senza che ciò costituisca una limitazione, $-\text{OCHCF}_2$ o $-\text{OCF}_3$.

"Alcossialchile" è un gruppo alcossilico che è attaccato a un altro raggruppamento attraverso un gruppo di raccordo alchilico. "Idrossialchile" o "diidrossialchile" è uno o due gruppi idrossilici, rispettivamente, che sono attaccati a un altro raggruppamento attraverso un gruppo di raccordo alchilico. Gruppi "idrossialchile" o "diidrossialchile" rappresentativi includono $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)(\text{OH})$, $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OH})$, e simili.

"Cicloalchile" significa un sistema anulare non aromatico monociclico da 3 a 10 atomi di carbonio. In una forma di realizzazione, il gruppo cicloalchilico ha da 3 a 6 atomi di carbonio. Esempi di anelli cicloalchilici includono ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, e cicloesile.

"Cicloalcossile" significa un gruppo cicloalchilico che è attaccato a un altro raggruppamento attraverso un ossigeno come gruppo di raccordo (-O(cicloalchile)).

"Eterociclo non aromatico monociclico" significa un singolo anello eterociclico saturo, avente tipi-



camente da 3 a 10 componenti e più tipicamente da 3 a 7 componenti nell'anello, in cui almeno un atomo nell'anello è un eteroatomo come, per esempio, azoto, ossigeno, zolfo, includente solfossido e solfone. Un eterociclo non aromatico monociclico tri-atomico o tetra-atomico può contenere fino a 2 eteroatomi; un eterociclo monociclico penta-atomico o esa-atomico può contenere fino a 3 eteroatomi e un eterociclo da epta-atomico a deca-atomico non aromatico monociclico può contenere fino a 4 eteroatomi. L'eterociclo non aromatico monociclico può essere attaccato a un altro gruppo attraverso qualunque eteroatomo o atomo di carbonio dell'eterociclo non aromatico monociclico. Eterocicli non aromatici monociclici rappresentativi includono morfolinile, tiomorfolinile, pirrolidinone, pirrolidinile, piperidinile, piperazinile, imidazolidinile, pirazolidinile, ossazolidinile, isotiazolidinile, idantoinile, valerolattamile, ossiranile, ossetanile, tetraidrofuranile, tetraidropiranile, tetraidropiridinile, tetraidropirimidinile, tetraidrotiofenile, tetraidrotiopiranile, e simili. In una forma di realizzazione, un eterociclo non aromatico monociclico è un anello eterociclico con 4, 5, 6, o 7 componenti.

"Gruppo eteroaromatico monociclico" comprende componenti dell'anello costituiti da atomi di carbonio e uno o più componenti dell'anello costituiti da eteroatomi. Ciascun eteroatomo è scelto, indipendentemente uno dall'altro, tra azoto, ossigeno, e zolfo, includente solfossido e solfone. Il punto di collegamento di un anello eteroaromatico monociclico ad un altro gruppo può essere o su un atomo di carbonio o su eteroatomo del gruppo eteroaromatico. In una forma di realizzazione, l'anello eteroaromatico monociclico è scelto tra anelli eteroaromatici monociclici da pentaatomico a ottaatomico. Gruppi eteroaromatici monociclici rappresentativi includono piridile, 1-osso-piridile, furanile, tienile, pirrolile, ossazolile, imidazolile, tiazolile, isossazolile, pirazolile, isotiazolile, piridazinile, pirimidinile, pirazinile, un triazinile, triazolile, tiadiazolile, e tetrazolile.

Un gruppo di protezione è un gruppo che è legato ad un gruppo funzionale reattivo in un composto allo scopo di convertire il gruppo funzionale reattivo in un altro gruppo non reattivo per consentire per esempio di svolgere una o più reazioni su un'altra parte della molecola senza interferenza dal gruppo funzionale reattivo. Una volta che la reazione o le reazioni sull'altra parte della molecola sono state completa-

te, i gruppi di protezione vengono rimossi per rigenerare il gruppo funzionale reattivo originale. Gruppi di protezione per un gruppo idrossilico (-OH) e reazioni e condizioni per la protezione e la deprotezione del gruppo idrossilico sono ben noti nel mestiere e sono rivelati per esempio in Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons (2007), capitolo 2 e riferimenti citati in esso. Per esempio, un gruppo di protezione può proteggere un gruppo idrossilico nella forma di un etere. Tali gruppi di protezione includono, ma senza che ciò costituisca una limitazione, metile, metossimetile, metiltiomietile, (fenildimetilsilil)metossimetile, benzilossimetile, p-metossibenzilossimetile, [3,4-dimetossibenzil)ossi]metile, p-nitrobenzilossi-metile, o-nitrobenzilossimetile, [(R)-1-(2-nitrofenil)etossi]metile, (4-metossifenossi)metile, guaiacolmetile, [(p-fenilfenil)ossi]metile, t-butossimetile, 4-pentenilossimetile, silossimetile, 2-metossietossimetile, 2-cianoetossimetile, bis(2-cloroetossi)metile, 2,2,2-tricloroetossimetile, 2-(trimetilsilil)etossimetile, mentossimetile, O-bis(2-acetossietossi)metile, tetraidropiranile, tetraidropiranile fluorurato, 3-bromotetraidropiranile, tetraidrotiopiranile, 1-metossicicloesile, 4-metossitetraidropiranile, 4-metossitetraidrotio-piranile, 4-metossitetraidrotiopiranile, S,S-diossido, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metossipiperidin-4-ile, 1-(2-fluorofenil)-4-metossipiperidin-4-ile, 1-(4-clorofenil)-4-metossipiperidin-4-ile, 1,4-diossan-2-ile, tetraidrofuranile, tetraidrotiofuranile, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-ottaidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ile, 1-etossietile, 1-(2-cloroetossi)etile, 2-idrossietile, 2-bromoetile, 1-[2-(trimetilsilil)etossi]etile, 1-metil-1-metossietile, 1-metil-1-benzilossietile, 1-metil-1-benzilossi-2-fluoroetile, 1-metil-1-fenossietile, 2,2,2-tricloroetile, 1,1,-dianisil-2,2,2-tricloroetile, 1,1,1,3,3,3-esafluoro-2-fenilisopropile, 1-(2-cianoetossi)etile, 2-trimetilsililetile, 2-(benziltio)etile, 2-(fenilselenil)etile, t-butile, cicloesile, 1-metil-1'-ciclopropilmetile, allile, prenile, cinnamile, 2-fenallile, propargile, p-clorofenile, p-metossi-fenile, p-nitrofenile, 2,4-dinitrofenile, 2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenile, benzile, p-metossibenzile, 3,4-dimetossibenzile, 2,6-dimetossibenzile, o-nitrobenzile, p-nitrobenzile, pentadienilnitrobenzile, pentadienilnitropiperonile, alogenobenzile, 2,6-diclorobenzile, 2,4-diclorobenzile, 2,6-difluorobenzile, p-cianobenzile, fluorobenzile, 4-fluoroalcoossibenzile, trimetilsililxile, p-fenilbenzile, 2-fenil-2-propil (cumile), p-acilamminobenzile, p-azidobenzile, 4-azido-3-clorobenzile, 2- e 4-trifluorometilbenzile, p-(metilsolfinil)benzile, p-siletanilbenzile,



4-acetossibenzile, 4-(2-trimetilsilil)etossimetossi-benzile, 2-naftilmetile, 2- e 4-picolile, 3-metil-2-picolil N-ossido, 2-chinolinilmetile, 6-metossi-2-(4-metilfenil)-4-chinolinmetile, 1-pirenilmetile, difenilmetile, 4-metossidifenilmetile, 4-fenildifenilmetile, p,p'-dinitrobenzidride, 5-dibenzosuberile, trifenilmetile, tris(4-t-butilfenil)metile, α -naftildifenilmetile, p-metossi-fenildifenilmetile, di(p-metossifenil)-fenilmetile, tri(p-metossifenil)metile, 4-(4'-bromofenacilossi)-fenildifenilmetile, 4,4',4''-tris(4,5-dicloro-ftalimidofenil)metile, 4,4',4''-tris(levulinolossi-fenil)metile, 4,4',4''tris(benzoilossifenil)metile, 4,4'-dimetossi-3''-[N-(imidazolimetil)trilitile, 4,4'-dimetossi-3''-[N-(imidazoliletile)carbammoil]trilitile, bis(4-metossifenil)-1'-pirenilmetile, 4-(17-tetrabenzo[a,c,g,i]fluorenilmetil)-4,4''-dimetossitrilitile, 9-antrile, 9-(9-fenil)xantenile, 9-feniltiossantile, 9-(9-fenil-10-osso)antrile, 1,3-benzoditiolan-2-ile, 4,5-bis(etossicarbonil-[1,3]-diossolan-2-ile, benzisotiazolil S,S-diossido, trimetilsilile, trietilsilile, triisopropilsilile, dimetilisopropilsilile, dietilisopropilsilile, dimetilesilile, 2-norbornildimetilsilile, t-butildimetilsilile, t-butildifenilsilile (TBDPS), tribenzilsilile, tri-p-xililsilile, trifenilsilile, difenilmetilsilile, di-t-butilmetilsilile, bis(t-butil)-1-pirenilmetossisilile, tris(trimetilsilil)silile, silile, (2-idrossistiril)dimetilsilile, (2-idrossistiril)diisopropilsilile, t-butilmetossifenil-silile, t-butossidifenilsilile, 1,1,3,3-tetraisopropil-3-[2-(trifenilmetossi)etossi]-disilossan-1-ile, silile fluorurato.

Alternativamente, adatti gruppi di protezione proteggono il gruppo idrossilico nella forma di esteri, per esempio, formiato, benzoilformato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, tricloroacetamidato, trifluoroacetato, metossiacetato, trifenilmetossiacetato, fenossiacetato, p-clorofenossiacetato, fenilacetato, p-P-fenilacetato, difenilacetato, 3-fenilpropionato, propanoile di tipo a catena bisfluoro (Bfp-O), 4-pentenoato, 4-ossopentanoato (levulinato), 4,4-(etilenditio)-pentanoato, 5-[3-bis(4-metossifenil)idrossimetil-fenossi]levulinato, pivaloato, 1-adamantoato, crotonato, 4-metossicrotonato, benzoato, p-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato), 4-bromobenzoato, 2,5-difluorobenzoato, p-nitrobenzoato, picolinato, nicotinato, 2-(azidometil)benzoato, 4-azidobutirrato, (2-azidometil)fenilacetato, 2-[[trilitio]ossi]metil]benzoato, 2-[[4-metossitrilitio]ossi]metil]benzoato, 2-[[metil(trilitio)ammino]metil]benzoato, 2-[[4-metossitrilitio]metilammino]-metil]benzoato, 2-(allilossi)fenilacetato, 2-(prenilossimetil)benzoato, 6-(levulinilossimetil)-3-metossi-2- e 4-nitrobenzoato, 4-benzilossibutirrato, 4-



trialchilsilossibutirrato, 4-acetossi-2,2-dimetilbutirrato, 2,2-dimetil-4-pentenoato, 2-iodobenzoato, 4-nitro-4-metilpentanoato, o-(dibromometil)benzoato, 2-formilbenzensolfonato, 4-metiltiometossi)butirrato, 2-metiltiometossimetil)-benzoato, 2-(cloroacetossimetil)benzoato, 2[(2-cloroacetossi)etil]benzoato, 2-[2-(benzilossi)etil]-benzoato, 2-[2-(4-metossibenzilossi)etil]benzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenossiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenossiacetato, 2,4-bis(1,1-imetilpropil)fenossiacetato, clorodifenilacetato, isobutirrato, monosuccinato, (E)-2-metil-2-butenato tigloato), o-(metossicarbonil)benzoato, p-P-benzoato, α -naftoato, nitrato, alchile N,N,N',N'-tetrametilfosfordiammidato, 2-clorobenzoato, nella forma di solfonati, solfenati e solfinati come solfato, allilsolfonato, etansolfonato (mesilato), benzilsolfonato, tosilato, 2-[(4-nitrofenil)etil]-solfonato, 2-trifluorometilsolfonato, 4-monometossitritilsolfenato, alchile 2,4-nitrofenilsolfenato, 2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-on-1-solfinato, borato, dimetilfosfinotioile, nella forma di carbonati come alchil metil carbonato, metossimetil carbonato, 9-fluorenilmetil carbonato, etil carbonato, bromoetil carbonato, 2-(metiltiometossi)etil carbonato, 2,2,2-tricloroetil carbonato, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetil carbonato, 2-(trimetilsilil)etil carbonato, 2-[dimetil(2-naftilmetil)silil]etil carbonato, 2-(fenilsolfonil)-etil carbonato, 2-(trifenilfosfonio)etil carbonato, cis-[4-[[(-metossitritil)solfenil]ossi] tetraidrofuran-3-il]ossi carbonato, isobutil carbonato, t-butil carbonato, vinil carbonato, allil carbonato, cinnamil carbonato, propargil carbonato, p-clorofenil carbonato, p-nitrofenil carbonato, 4-etossil-1-naftil carbonato, 6-bromo-7-idrossicumarin-4-ilmetil carbonato, benzil carbonato, o-nitrobenzil carbonato, p-nitrobenzil carbonato, p-metossibenzil carbonato, 3,4-dimetossibenzil carbonato, antrachinone 2-ilmetil carbonato, 2-dansiletil carbonato, 2-(4-nitrofenil)etile, 2-(2,4-nitrofenil)etile, 2-(2-nitrofenil)propile, 2-(3,4-metilendioossi-6-nitrofenil)propile, 2-ciano-1-fenilettil carbonato, 2-(2-piridil)ammio-1-fenilettil carbonato, 2-[N-metil-N-(2-piridil)]ammio-1-fenilettil carbonato, fenacil carbonato, 3',5'-dimetossibenzoin carbonato, metil ditiocarbonato, S-benzil tiocarbonato, e nella forma di carbammati come dimetiltiocarbammato, N-fenilcarbammato, e N-metil-N-(o-nitrofenil) carbammato.

C. COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE, FORMULAZIONI E DOSAGGI

In una forma di realizzazione, viene messa a disposizione nel presente brevetto una composizione farmaceutica comprendente un composto della presente invenzione e un supporto o veicolo o diluente ac-



cettabile da un punto di vista farmaceutico.

Nelle composizioni farmaceutiche della presente invenzione, il composto della presente invenzione è presente in una quantità efficace. La relazione reciproca dei dosaggi per animali e esseri umani (sulla base dei milligrammi per metro quadrato di superficie corporea) è descritta in Freireich et al., *Cancer Chemother. Rep.*, 1966, 50: 219. L'area superficiale del corpo può venire determinata in maniera approssimativa dall'altezza e dal peso del paziente. Vedere per esempio *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 1970, 537.

I modulatori di LXR descritti nel presente brevetto (per esempio, composto/composti della presente invenzione) possono essere formulati nella forma di composizioni farmaceutiche ed essere somministrati ad un soggetto come per esempio un essere umano, in una varietà di forme adatte per la via di somministrazione scelta. Vie tipiche per la somministrazione di tali composizioni farmaceutiche includono, senza limitazione, le vie orale, topica, buccale, transdermica, per inalazione, parenterale, sublinguale, rettale, vaginale, e intranasale. Il termine parenterale secondo l'utilizzo effettuato nel presente brevetto include iniezioni sottocutanee, oppure tecniche di iniezione o di infusione endovenosa, intramuscolare, intratecale, intrasternale. Metodi per la formulazione delle composizioni farmaceutiche sono ben noti nel mestiere, per esempio come sono rivelati in "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," University of the Sciences in Philadelphia, curatori, 21^a edizione, 2005, Lippincott, Williams & Wilkin, Philadelphia, PA. Ciascuno dei modulatori di LXR può essere utilizzato da solo o in combinazione nella forma di una parte di una composizione farmaceutica della presente invenzione.

Le composizioni farmaceutiche della presente invenzione possono venire preparate mediante il fatto di combinare un composto della presente invenzione con un supporto o veicolo (carrier), diluente o eccipiente appropriato accettabile da un punto di vista farmaceutico, e possono essere formulate a dare delle preparazioni in forma solida, semi-solida, liquida, o gassosa, come compresse, capsule, polveri, granuli, unguenti, soluzioni, supposte, iniezioni, inalanti, gel, microsfere e aerosol. Pertanto, i presenti composti possono essere somministrati per via sistemica, per esempio per via orale, in combinazione con un ecci-



piante accettabile da un punto di vista farmaceutico come un diluente inerte o un supporto o veicolo commestibile assimilabile. Essi possono essere racchiusi in capsule di gelatina a guscio duro o molle, possono essere pastigliati a dare delle compresse, oppure possono essere incorporati direttamente nel cibo della dieta di un paziente. Per la somministrazione terapeutica orale, il composto attivo può essere combinato con uno o più eccipienti e può essere utilizzato nella forma di compresse ingeribili, compresse buccali, pastiglie, capsule, elisiri, sospensioni, sciroppi, cialde e simili.

Compresse adatte possono essere ottenute per esempio mediante la miscelazione di uno o più composti della presente invenzione con eccipienti noti, per esempio diluenti inerti, supporti o veicoli, disintegranti, coadiuvanti, tensioattivi, leganti e/o lubrificanti. Le compresse possono anche essere costituite da parecchi strati.

I composti della presente invenzione possono essere formulati opportunamente a dare delle composizioni farmaceutiche per la somministrazione ad un soggetto. Le composizioni farmaceutiche della presente invenzione includono facoltativamente uno o più supporti o veicoli e/o diluenti accettabili da un punto di vista farmaceutico per le stesse, come lattosio, amido, cellulosa e destrosio. Altri eccipienti, come agenti aromatizzanti, dolcificanti e conservanti, come metil, etil, propil e butil parabeni, possono anch'essi venire inclusi. Elenchi più completi di adatti eccipienti si possono trovare nello Handbook of Pharmaceutical Excipients (5^a edizione, Pharmaceutical Press (2005)). Una persona esperta del mestiere dovrebbe conoscere come preparare delle formulazioni adatte per vari tipi di vie di somministrazione. Procedure e ingredienti convenzionali per la selezione e la preparazione di adatte formulazioni sono descritti per esempio, in Remington's Pharmaceutical Sciences (2003 – 20^a edizione) e nella farmacopea statunitense - The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19) pubblicata nel 1999. I supporti o veicoli, i diluenti e/o gli eccipienti sono "accettabili" nel senso di essere compatibili con gli altri ingredienti della composizione farmaceutica e di non essere deleteri per il soggetto che li riceve.

Tipicamente, per una somministrazione terapeutica orale, un composto della presente invenzione può essere incorporato con un eccipiente e può essere utilizzato nella forma di compresse ingeribili, com-



presse buccali, pastiglie, capsule, elisiri, sospensioni, sciroppi, cialde e simili.

Tipicamente per la somministrazione parenterale, soluzioni di un composto della presente invenzione possono generalmente venire preparate in acqua miscelata opportunamente con un tensioattivo come la idrossipropilcellulosa. Possono anche essere preparate delle dispersioni in glicerolo, polietilen glicoli liquidi, DMSO e loro miscele con o senza alcol, e in oli. Nelle condizioni normali di conservazione e di utilizzo, queste preparazioni contengono un conservante allo scopo di evitare la crescita di microorganismi.

Tipicamente, per l'utilizzo iniettabile, soluzioni o dispersioni acquose sterili e polveri sterili, di un composto della presente invenzione per la preparazione estemporanea di soluzioni o dispersioni iniettabili sterili.

Per la somministrazione nasale, i composti della presente invenzione possono essere formulati nella forma di aerosol, gocce, gel e polveri. Le formulazioni aerosol comprendono tipicamente una soluzione o una sospensione fine della sostanza attiva in un solvente acquoso o non acquoso accettabile da un punto di vista fisiologico e solitamente vengono presentate in quantità a dose singola o a dose multipla in forma sterile in un contenitore sigillato che può assumere la forma di una cartuccia o di una ricarica da utilizzarsi con un dispositivo atomizzante. Alternativamente, il contenitore sigillato può essere un dispositivo di erogazione unitario per esempio nella forma di un inalatore nasale a dose singola o di un erogatore di aerosol provvisto di una valvola dosatrice che è previsto per lo smaltimento dopo l'utilizzo. Nel caso in cui la forma galenica di dosaggio comprenda un erogatore di aerosol, esso conterrà un propellente che può essere un gas compresso, come aria compressa, oppure un propellente organico come un fluorocloroidrocarburo. Le forme galeniche di dosaggio in aerosol possono anche assumere la forma di un atomizzatore a pompa.

Per la somministrazione buccale o sublinguale, i composti della presente invenzione possono essere formulati con un supporto o veicolo come zucchero, gomma arabica (acacia), gomma adragante o gelatina e glicerina, nella forma di compresse, losanghe o pastiglie.

Per la somministrazione rettale, i composti della presente invenzione possono essere formulati nel-



la forma di supposte contenenti una base convenzionale per supposte come il burro di cacao.

La somministrazione topica e/o locale dei composti della presente invenzione può essere ottenuta in una varietà di maniere includenti ma senza che ciò costituisca una limitazione unguenti, lozioni, paste, creme, gel, polveri, gocce, spray (forme nebulizzabili), soluzioni, inalanti, cerotti, supposte, enteroclistmi a ritenzione, compresse masticabili o succhiabili, oppure pellet (pastiglie) e aerosol. La somministrazione topica e/o locale può anche implicare l'utilizzo della somministrazione transdermica, come cerotti transdermici o dispositivi per iontoforesi. Per la somministrazione topica e/o locale, i composti della presente invenzione possono essere formulati come unguenti, creme, latti, linimenti, polveri, tamponi impregnati, syndet, soluzioni, gel, spray, schiume, sospensioni, lozioni, bastoncini (stick), shampoo o basi lavanti. I composti della presente invenzione possono anche essere somministrati nella forma di sospensioni di vescicole lipidiche o polimeriche o di nanosfere o microsfele o di cerotti polimerici e idrogel per una liberazione controllata.

D. METODI DI TRATTAMENTO E UTILIZZO DEI MODULATORI DI LXR

La presente domanda illustra un metodo per il trattamento di un soggetto che soffre di una malattia o un disturbo che è trattabile mediante la modulazione di LXR. In una forma di realizzazione, lo LXR è modulato mediante regolazione verso l'alto dell'attività di LXR. Il metodo comprende la somministrazione di una quantità efficace del composto della presente invenzione. Per di più, nel presente brevetto viene messo a disposizione l'utilizzo di un composto della presente invenzione per la produzione di un medicinale per il trattamento di un soggetto che soffre di una malattia o un disturbo che può essere trattata o trattato mediante la regolazione verso l'alto dell'attività di LXR in un soggetto che ne ha bisogno.

I metodi messi a disposizione nel presente brevetto possono essere utili per disturbi trattabili mediante la modulazione di LXR, in particolare agonismo nei confronti di LXR.

Composti della presente invenzione sono utili per il trattamento o la prevenzione di malattie o disturbi associati con un trasporto alterato del colesterolo, trasporto inverso del colesterolo, metabolismo degli acidi grassi, assorbimento del colesterolo, ri-assorbimento del colesterolo, secrezione del colesterolo,



escrezione del colesterolo, o metabolismo del colesterolo. Malattie o disturbi rappresentativi includono, ma senza che ciò costituisca una limitazione, un disturbo dei lipidi; cancro, in particolare forme di cancro dipendenti da ormoni, includenti il cancro ovarico, del seno e della prostata; condizioni acneiformi della pelle; malattia infiammatoria della pelle; disturbo immunologico; condizione caratterizzata da una funzione di barriera perturbata dell'epidermide; condizione di differenziazione disturbata o eccesso di proliferazione dell'epidermide o della membrana mucosa; malattia cardiovascolare; disturbi del tratto riproduttivo; patologia del nervo ottico e della retina; neuropatia degenerativa che si verifica in una malattia; malattia autoimmune; danno traumatico al sistema nervoso centrale o periferico; malattia neurodegenerativa; o un processo degenerativo dovuto all'invecchiamento; malattie o disturbi del rene; e osteoporosi e malattie correlate.

In un'altra forma di realizzazione, la malattia o il disturbo è iperlipidemia, ipercolesterolemia, iperlipoproteinemia, ipertrigliceridemia, lipodistrofia, steatosi epatica, steatoepatite non alcolica - nonalcoholic steatohepatitis (NASH), malattia del fegato grasso non alcolico (nonalcoholic fatty liver disease - NAFLD), iperglicemia, resistenza all'insulina, diabete mellito, dislipidemia, aterosclerosi, calcolosi biliare, acne volgare, dermatite (tra cui ma senza che ciò costituisca una limitazione, psoriasi, dermatite da contatto, dermatite atopica, e eczema), ferite della pelle, invecchiamento della pelle, invecchiamento dovuto all'influenza delle radiazioni luminose, formazione di rughe, diabete, morbo di Niemann-Pick tipo C, morbo di Parkinson, morbo di Alzheimer, infiammazione, xantoma, obesità, sindrome metabolica, sindrome X, colpo apoplettico, malattia occlusiva periferica, perdita della memoria, neuropatie diabetiche, proteinuria, glomerulopatie (tra cui ma senza che ciò costituisca una limitazione, nefropatia diabetica, nefropatia ipertensiva, nefropatia IGA, glomerulosclerosi focale segmentale), iperfosfatemia, complicazioni cardiovascolari dell'iperfosfatemia associate, cancro, sclerosi multipla o osteoporosi.

In un'altra forma di realizzazione, la malattia o il disturbo è acne volgare; comedoni; polimorfi; rosacea; acne nodulocistica; acne conglobata; acne senile; acne secondaria, tra cui ma senza che ciò costituisca una limitazione acne solare, da medicinali e occupazionale; ittiosi; condizioni ittiosiformi; malattia di Darier; cheratoderma palmoplantare; leucoplachia; condizioni leucoplachiformi; lichen cutaneo o delle mu-



cose (orale); condizioni dermatologiche o sofferenze dovute ad una componente infiammatoria immunoallergica, con o senza un disturbo della proliferazione cellulare, tra cui, ma senza che ciò costituisca una limitazione, psoriasi cutanea, psoriasi delle mucose, psoriasi delle unghie, reumatismo psoriatco, atopia cutanea, includente eczema, atopia respiratoria e ipertrofia delle gengive; proliferazioni benigne o maligne del derma o dell'epidermide, di origine virale o non virale, tra cui, ma senza che ciò costituisca una limitazione, verruche comuni, verruche piatte, epidermodisplasia verruciformis, papillomatosi orali o floride, e linfoma T o linfoma delle cellule T cutanee; proliferazioni che possono essere indotte dalla luce ultravioletta, tra cui ma senza che ciò costituisca una limitazione epitelioma basocellulare e epitelioma spinocellulare; lesioni precancerose della pelle, includenti ma senza che ciò costituisca una limitazione cheratoacantomi; dermatiti immuni, includenti ma senza che ciò costituisca una limitazione lupus eritematoso; malattie immunitarie bollose; malattie del collagene, includenti ma senza che ciò costituisca una limitazione scleroderma; condizioni dermatologiche o sistemiche o sofferenze dermatologiche o sistemiche con una componente immunologica; disturbi della pelle dovuti a esposizione alla radiazione ultravioletta; invecchiamento fotoindotto o cronologico della pelle; pigmentazioni attiniche; cheratosi; patologia associata con l'invecchiamento cronologico o attinico, tra cui ma senza che ciò costituisca una limitazione xerosi; disturbi della funzione sebacea, includenti ma senza che ciò costituisca una limitazione iperseborroea dell'acne, seborrea semplice e dermatite seborroica; disturbi della cicatrizzazione, includenti ma senza che ciò costituisca una limitazione smagliature; disturbi della pigmentazione, includenti ma senza che ciò costituisca una limitazione iperpigmentazione, melasma, ipopigmentazione, e vitiligine; e alopecia, tra cui ma senza che ciò costituisca una limitazione alopecia associata alla chemioterapia e alopecia associata a radiazioni.

In una forma di realizzazione, la malattia o il disturbo è ipercolesterolemia, aterosclerosi o dislipidemia. In un'altra forma di realizzazione, la malattia o il disturbo è aterosclerosi o dislipidemia. In ancora un'altra forma di realizzazione, la malattia o il disturbo è aterosclerosi, morbo di Alzheimer o dermatite.

La presente domanda illustra un metodo per incrementare il trasporto inverso del colesterolo e/o per inibire la progressione o promuovere la regressione dell'aterosclerosi.



La presente domanda illustra un metodo per il trattamento di malattie o disturbi associati con un bisogno di aumentare i livelli di lipoproteine ad elevata densità - high density lipoprotein (HDL) -colesterolo comprendente la somministrazione di una quantità efficace di un composto della presente invenzione a un mammifero (in particolare un essere umano) che ne ha bisogno.

La presente domanda illustra un metodo per il trattamento di una malattia o un disturbo associati con il bisogno di ridurre i livelli di lipoproteine a bassa densità - low density lipoprotein (LDL) -colesterolo comprendente la somministrazione di una quantità efficace di un composto della presente invenzione a un mammifero (in particolare un essere umano) che ne ha bisogno.

Aggiuntivamente, la presente domanda illustra un metodo per aumentare l'espressione di una proteina di cassetta legante lo ATP - ATP-Binding Cassette – nelle cellule di un soggetto, aumentando in questa maniera il trasporto inverso del colesterolo in un soggetto, in cui si utilizzano i composti della presente invenzione e composizioni fornite nel presente brevetto.

Procedure fisiologiche, farmacologiche e biochimiche standard sono note nel mestiere e sono disponibili per la valutazione dei composti della presente invenzione per quanto riguarda la capacità di modulare l'attività di LXR. Tali saggi includono per esempio saggi di legame, saggi di polarizzazione della fluorescenza, saggi di reclutamento del co-attivatore basati su FRET, e saggi di cotrasfezione basati su cellule. I composti della presente invenzione possono essere valutati per quanto riguarda la loro capacità di modulare l'espressione di geni che notoriamente sono modulati da LXR. Modelli animali consolidati possono essere utilizzati allo scopo di studiare i profili di composti della presente invenzione in relazione a parametri direttamente pertinenti per malattie o disturbi, includenti aterosclerosi, morbo di Alzheimer, e condizioni della pelle. Pertanto, i composti della presente invenzione possono essere controllati in modelli animali in vivo per mezzo di una varietà di vie di somministrazione, per esempio la somministrazione mediante sonda orale. Tipicamente, l'esposizione in vivo ad un composto può essere esaminata nel plasma e in tessuti che interessano. L'attività di LXR (come viene rilevata per mezzo dell'espressione genica di geni che rispondono a LXR) può essere esaminata in sangue intero oppure in tessuti che interessano. I lipidi possono essere



quantificati nel plasma e nel fegato.

In particolare, composti della presente invenzione possono essere sottoposti ad un controllo della loro attività sui trasportatori del colesterolo di tipo ATP-Binding Cassette (ABC), come ABCA1 e ABCG1, e su marcanti lipogenici, come SREBP1c al livello di espressione di geni e di proteine. Le conseguenze funzionali dell'induzione del trasportatore ABC possono essere esaminate in modelli cellulari per l'efflusso del colesterolo e in modelli animali per il percorso inverso del colesterolo e la aterosclerosi. I marcanti lipogenici possono essere esaminati in modelli animali mediante il fatto di misurare i livelli di trigliceridi nel plasma e nel fegato.

I composti della presente invenzione possono essere utilizzati da soli (cioè nella forma di una monoterapia) o in combinazione con uno o più altri agenti terapeutici efficaci per il trattamento di una qualunque delle indicazioni di cui sopra. Le composizioni farmaceutiche possono comprendere i composti rivelati da soli come unico agente ad attività farmaceutica, oppure possono comprendere uno o più agenti farmaceuticamente attivi addizionali.

La presente invenzione mette inoltre a disposizione una terapia combinata per il trattamento o l'alleviazione di una malattia o un disturbo descritti nel presente brevetto. In alcune forme di realizzazione, la terapia combinata comprende la somministrazione di almeno un composto rappresentato mediante la formula di struttura I, II, III, IV, V, o VI in combinazione con uno o più agenti per il trattamento o l'alleviazione di una malattia o un disturbo descritti nel presente brevetto. In alcune forme di realizzazione, la terapia combinata comprende la somministrazione di almeno un composto rappresentato mediante la formula di struttura I, II, III, IV, V, o VI in combinazione con uno o più agenti per il trattamento di malattie includenti iperlipidemia, ipercolesterolemia, iperlipoproteinemia, ipertrigliceridemia, lipodistrofia, steatosi epatica, NASH, NAFLD, iperglicemia, resistenza all'insulina, diabete mellito, dislipidemia, aterosclerosi, calcolosi biliare, acne volgare, dermatite (tra cui ma senza che ciò costituisca una limitazione, psoriasi, dermatite da contatto, dermatite atopica, e eczema), ferite della pelle, invecchiamento della pelle, invecchiamento dovuto all'influenza delle radiazioni luminose, formazione di rughe, diabete, morbo di Niemann-Pick tipo C, mor-



bo di Parkinson, morbo di Alzheimer, infiammazione, xantoma, obesità, sindrome metabolica, sindrome X, colpo apoplettico, malattia oclusiva periferica, perdita della memoria, neuropatie diabetiche, proteinuria, glomerulopatie (tra cui ma senza che ciò costituisca una limitazione, nefropatia diabetica, nefropatia ipertensiva, nefropatia IGA, glomerulosclerosi focale segmentale), iperfosfatemia, complicazioni cardiovascolari dell'iperfosfatemia associate, cancro, sclerosi multipla o osteoporosi.

In alcune forme di realizzazione, i composti della presente invenzione vengono utilizzati in combinazione con uno o più agenti addizionali per il trattamento di diabete, dislipidemia, malattia cardiovascolare, ipertensione, o obesità. Agenti per il trattamento di diabete includono insuline, come Humulin® (Eli Lilly), Lantus® (Sanofi Aventis), Novolin® (Novo Nordisk), e Exubera® (Pfizer); agonisti di PPAR gamma, come Avandia® (rosiglitazone maleato, GSK) e Actos® (pioglitazone cloridrato, Takeda/Eli Lilly); solfoniluree, come Amaryl® (glimepiride, Sanofi Aventis), Diabeta® (gliburide, Sanofi Aventis), Micronase® /Glynase® (gliburide, Pfizer), e Glucotrol® /Glucotrol XL® e (glipizide, Pfizer); meglitinidi, come Prandin®/NovoNorm® (repaglinide, Novo Nordisk), Starlix® (nateglinide, Novartis), e Glufast® (mitiglinide, Takeda); biguanidi, come Glucophage®/Glucophage XR® (metformina HCl, Bristol Myers Squibb) e Glumetza® (compresse di metformina HCl a liberazione estesa, Depomed); tiazolidindioni; analoghi della amilina, analoghi o agonisti di GLP-1 (tra cui Byetta® (exenatide, Amylin/Eli Lilly) e Victoza® (liraglutide ricombinante, Novo Nordisk)); inibitori di DPP-IV includenti Tradjenta™ (Eli Lilly/Boehringer Ingelheim), Januvia® (Merck), Galvus® (Novartis), e Onglyza® (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca); inibitori di PTB-1 B; inibitori delle proteina chinasi (inclusi inibitori delle proteina chinasi AMP-attivati); antagonisti del glucagone, inibitori della glicogeno sintasi chinasi-3 beta; inibitori della glucosio-6-fosfatasi; inibitori della glicogeno fosforilasi; inibitori dei trasportatori di sodio glucosio, e inibitori della alfa-glucosidasi, come Precose®/Glucobay®/Prandase®/Glucor® (acarbiosio, Bayer) e Glyset® (migliolo, Pfizer). Agenti per il trattamento di dislipidemia e malattia cardiovascolare includono statine, fibrati, e ezetimbe. Agenti per il trattamento dell'ipertensione includono alfa-bloccanti, beta-bloccanti, bloccanti del canale del calcio, diuretici, inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina - angiotensin converting enzyme (ACE), inibitori doppi di ACE e

endopeptidasi neutra - neutral endopeptidase (NEP), bloccanti del recettore dell'angiotensina - angiotensin-receptor blockers (ARB), inibitori della aldosterone sintasi, antagonisti del recettore dell'aldosterone, o antagonisti del recettore delle endoteline. Agenti per il trattamento dell'obesità includono orlistat, fentermina, sibutramina e rimonabant.

Una forma di realizzazione della presente invenzione include la somministrazione di un composto modulatore di LXR della presente invenzione o una sua composizione in una terapia combinata con prodotti di combinazione, come Avandamet® (metformina HCl e rosiglitazone maleato, GSK); Avandaryl® (glimepiride e rosiglitazone maleato, GSK); Metaglip® (glipizide e metformina HCl, Bristol Myers Squibb); e Glucovance® (gliburide e metformina HCl, Bristol Myers Squibb).

In alcune forme di realizzazione, la terapia combinata comprende la somministrazione di almeno un composto della presente invenzione in combinazione con uno o più composti scelti all'interno del gruppo di, per esempio, inibitori della beta secretasi (BACE1); inibitori della gamma-secretasi; inibitori dell'aggregazione della amiloide (per esempio, ELND-005); sostanze neuroprotettive e/o modificanti la malattia agenti direttamente o indirettamente; anti-ossidanti (per esempio, vitamina E o ginkgolide); sostanze anti-infiammatorie (per esempio, inibitori di Cox, FAINS); inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine); inibitori della acetilcolinesterasi (per esempio, donepezil, rivastigmina, tacrina, galantamina, memantina; tacrina); antagonisti del recettore di NMDA (per esempio, memantina); agonisti del recettore di AMPA; modulatori positivi del recettore di AMPA, AMPAchine, inibitori del riassorbimento dei recettori delle monoammine; sostanze modulanti la concentrazione o il rilascio di neurotrasmettitori; sostanze che inducono la secrezione dell'ormone della crescita (per esempio, ibutamorene mesilato e capromorelina); antagonisti del recettore CB-1 o suoi agonisti inversi; antibiotici (per esempio, minociclina o rifampicina); inibitori di PDE2, PDE4, PDE5, PDE9, PDE10, agonisti inversi del recettore di GABAA, antagonisti del recettore di GABAA, agonisti del recettore nicotinico o agonisti parziali o modulatori positivi, agonisti del recettore nicotinico alfa4beta2 o agonisti parziali o modulatori positivi, agonisti o agonisti parziali o modulatori positivi del recettore nicotinico alfa7; antagonisti della istamina H3, agonisti o agonisti parziali di 5 HT-4, antagonisti di 5H-6, antagonisti



dello alfa2-adrenorecettore, calcio-antagonisti, agonisti del recettore muscarinico M1 o agonisti parziali o modulatori positivi, antagonisti del recettore muscarinico M2, antagonisti del recettore muscarinico M4, modulatori positivi del recettore 5 del glutammato metabotropico, antidepressivi, come citalopram, fluossetina, parossetina, sertralina e trazodone; ansiolitici, come lorazepam e ossazepam; antipsicotici, come aripiprazolo, clozapina, aloperidolo, olanzapina, quetiapina, risperidone e ziprasidone, e altre sostanze che modulano recettori o enzimi in una maniera tale che l'efficacia e/o la sicurezza dei composti conformi alla presente invenzione risultino aumentate e/o vengano ridotti effetti collaterali indesiderati. I composti conformi alla presente invenzione possono anche essere utilizzati in combinazione con immunoterapie per il trattamento di una malattia o un disturbo rivelati nel presente brevetto.

La terapia combinata include la co-somministrazione di un composto della presente invenzione e uno o più altri agenti, la somministrazione sequenziale di un composto della presente invenzione e uno o più altri agenti, la somministrazione di una composizione contenente un composto della presente invenzione e uno o più altri agenti, o la somministrazione simultanea di composizioni separate contenenti un composto della presente invenzione e uno o più altri agenti.

E. SINTESI ESEMPLIFICATIVA

DESCRIZIONE GENERALE DI METODI DI SINTESI

I composti della presente invenzione possono venire facilmente preparati in conformità con i seguenti schemi di reazione ed esempi, o loro modifiche, con l'utilizzo di materiali di partenza facilmente disponibili, reagenti e procedure di sintesi convenzionali. Molte delle reazioni possono anche essere condotte in condizioni di microonde oppure con l'utilizzo di tecnologie di riscaldamento convenzionali o altre tecnologie, come reagenti/sequestranti in fase solida o chimica a flusso continuo. In queste reazioni è anche possibile fare uso di varianti che sono a loro volta note alle persone di normale esperienza nel mestiere, ma che non sono citate in maggior dettaglio. Per di più, altri metodi per la preparazione di composti della presente invenzione risulteranno del tutto evidenti ad una persona di normale esperienza nel mestiere alla luce degli schemi di reazione e degli esempi che seguono. Nei casi in cui gli intermedi sintetici e i prodotti



finali contengano potenzialmente dei gruppi funzionali reattivi, per esempio gruppi amminici, idrossilici, tiolici e gruppi acido carbossilico, che possono interferire con la reazione desiderata, può essere vantaggioso impiegare forme protette dell'intermedio. Metodi per la selezione, l'introduzione e la successiva rimozione di gruppi di protezione sono ben noti alle persone esperte del mestiere. Nella discussione che segue, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e R⁶ hanno i significati indicati in quanto precede, salvo che venga indicato in maniera differente. Le abbreviazioni utilizzate in questi dettagli sperimentali sono elencate nel seguito, e abbreviazioni aggiuntive dovrebbero essere note ad una persona esperta nel mestiere della sintesi. In aggiunta, è possibile fare riferimento ai seguenti riferimenti per adatti metodi di sintesi come sono descritti in March, *Advanced Organic Chemistry*, terza edizione, John Wiley & Sons, 1985, Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, seconda edizione, John Wiley & Sons, 1991, e Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, quarta edizione, VCH publishers Inc., 1989.

Generalmente, i reagenti negli schemi di reazione vengono utilizzati in quantità equimolari; tuttavia, in certi casi può essere desiderabile utilizzare un eccesso di un reagente allo scopo di spingere al completamento una reazione. Questo caso si verifica specialmente quando il reagente in eccesso può essere rimosso facilmente mediante evaporazione o estrazione. Le basi impiegate per la neutralizzazione di HCl nelle miscele di reazione vengono generalmente utilizzate in un eccesso da leggero a sostanziale (1,05 - 5 equivalenti).

Dove sono presentati dati di NMR, gli spettri sono stati ottenuti su uno strumento Varian 400 (400 MHz) o 300 (300 MHz) e sono stati riportati come ppm di spostamento verso il basso del campo da tetrametilsilano con numero di protoni, molteplicità e costanti di accoppiamento indicati tra parentesi insieme con il riferimento ad un solvente deuterato.

I dati di LC-MS sono stati ottenuti utilizzando le seguenti condizioni cromatografiche:

Metodo 1 (10-80, 2 min)



Colonna	Xtimate™ C18 2,1*30 mm, 3 µm		
Fase mobile	A: acqua (4 l) + TFA (1,5 ml)		
	B: acetonitrile (4 l) + TFA (0,75 ml)		
	TEMPO(min)	A%	B%
	0	90	10
	0,9	20	80
	1,5	20	80
	1,51	90	10
	2	90	10
Portata	1,2 ml/min		
lunghezza d'onda	UV 220 nm		
Temp. forno	50°C		
MS ionizzazione	ESI		

Metodo 2 (30-90, 2 min)

Colonna	Xtimate™ C18 2,1*30 mm, 3 µm		
Fase mobile	A: acqua (4 l) + TFA (1,5 ml)		
	B: acetonitrile (4 l) + TFA (0,75 ml)		
	TEMPO(min)	A%	B%
	0	70	30
	0,9	10	90
	1,5	10	90
	1,51	70	30
	2	70	30



Portata	1,2 ml/min
lunghezza d'onda	UV 220 nm
Temp. forno	50°C
MS ionizzazione	ESI

Metodo 3 (0-60, 2 min)

Colonna	Xtimate™ C18 2,1*30 mm, 3 μm		
	A: acqua (4 l) + TFA (1,5 ml)		
	B: acetonitrile (4 l) + TFA (0,75 ml)		
	TEMPO(min)	A%	B%
Fase mobile	0	100	0
	0,9	40	60
	1,5	40	60
	1,51	100	0
	2	100	0
Portata	1,2 ml/min		
lunghezza d'onda	UV 220 nm		
Temp. forno	50°C		
MS ionizzazione	ESI		

Metodo 4:

Sistema HPLC: Waters ACQUITY; Colonna: Waters ACQUITY CSH™ C18 1,7 μM; Colonna di guardia: Waters Assy. Frit, 0,2 μM, 2,1 mm; Temperatura della colonna: 40°C Fase mobile: A: TFA: Acqua (1:1000, v:v) Fase mobile B: TFA: ACN (1:1000, v:v); Portata: 0,65 ml/min; Volume di iniezione: 2 μl; Tempo di acquisizione: approssimativamente 1,5 minuti.



Programma di gradiente:

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

Parametri dello spettrometro di massa

Spettrometro di massa: Waters SQD; Ionizzazione: ionizzazione a elettrospruzzatura positiva - Positive Electrospray Ionization (ESI); Modalità scansione (100-1400 m/z ogni 0,2 secondi); Capillare ES: tensione 3,5 kv; Cono ES: tensione 25 v; Temperatura della fonte: 120°C; Temperatura di desolvatazione: 500°C; Portata di gas di desolvatazione: azoto regolazione su 650 (L/h); Flusso di gas nel cono: Azoto regolazione 50 (L/h)

La separazione per SFC di composti della presente invenzione è stata condotta con i seguenti metodi.

Metodo A:

Strumento: Thar SFC 80; Colonna: AD 250 mm*30 mm, 5 µm; Fase mobile: A: CO₂ supercritica, B: IPA (0,05% DEA), A: B =80:20 a 60 ml/min; Temperatura della colonna: 38°C; Pressione all'ugello: 100 Bar; Temperatura dell'ugello: 60°C; Temperatura dell'evaporatore: 20°C; Temperatura del trimmer: 25°C; Lunghezza d'onda: 220 nm.

Metodo B:

Strumento: SFC MG2; Colonna: OJ 250 mm*30 mm, 5 µm; Fase mobile: A: CO₂ supercritica, B: MeOH(0,05% DEA), A:B =90:10 a 70 ml/min; Temperatura della colonna: 38°C; Pressione dell'ugello: 100 Bar; Temperatura dell'ugello: 60°C; Temperatura dell'evaporatore: 20°C; Temperatura del trimmer: 25°C; Lunghezza d'onda: 220 nm



HPLC chirale analitica

La purezza chirale di composti della presente invenzione è stata determinata mediante HPLC chirale analitica, che è stata condotta con l'utilizzo di colonne Chiralcel® o Chiralpak®, con l'utilizzo di CO₂, insieme con dal 5% al 40% di metanolo, etanolo o isopropanolo, contenente lo 0,05% di DEA, come eluenti.

Metodo	Informazioni dettagliate
O J-H_3_5_40_2,35ML	Colonna: Chiralcel® OJ-H 250x4,6mm I.D., 5µm Fase mobile: metanolo (0,05% DEA) in CO ₂ da 5% a 40% Portata: 2,35 ml/min Lunghezza d'onda: 220 nm
OJ-H_3_5_40_2,5ML	Colonna: Chiralcel® OJ-H 250x4,6mm I.D., 5µm Fase mobile: metanolo (0,05% DEA) in CO ₂ da 5% a 40% Portata: 2,5 ml/min Lunghezza d'onda: 220 nm
AS-H_3_5_40_2,35ML	Colonna: Chiralpak® AS-H 250x4,6mm I.D., 5µm Fase mobile: metanolo (0,05% DEA) in CO ₂ da 5% a 40% Portata: 2,35 ml/min Lunghezza d'onda: 220 nm
AS-H_4_5_40_2,5ML	Colonna: Chiralpak® AS-H 250x4,6mm I.D., 5µm Fase mobile: iso-propanolo (0,05% DEA) in CO ₂ da 5% a 40% Portata: 2,5 ml/min Lunghezza d'onda: 220 nm
AS-H_5_5_40_2,35ML	Colonna: Chiralpak® AS-H 250x4,6mm I.D., 5µm Fase mobile: etanolo (0,05% DEA) in CO ₂ da 5% a 40% Portata: 2,35 ml/min Lunghezza d'onda: 220 nm



Metodo	Informazioni dettagliate
AS-H_3_5_40_2,5ML	Colonna: Chiralpak® AS-H 250x4,6mm I.D., 5µm Fase mobile: metanolo (0,05% DEA) in CO ₂ da 5% a 40% Portata: 2,5 ml/min Lunghezza d'onda: 220 nm
AD-H_3_5_40_2,35ML	Colonna: Chiralpak® AD-H 250x4,6mm I.D., 5µm Fase mobile: metanolo (0,05% DEA) in CO ₂ da 5% a 40% Portata: 2,35 ml/min Lunghezza d'onda: 220 nm
AD-H_5_5_40_2,35ML	Colonna: Chiralpak® AD-H 250x4,6mm I.D., 5µm Fase mobile: etanolo (0,05% DEA) in CO ₂ da 5% a 40% Portata: 2,35 ml/min Lunghezza d'onda: 220 nm
OD-3_3_5_40_2,5ML	Colonna: Chiralcel® OD-3 150x4,6mm I.D., 3µm Fase mobile: metanolo (0,05% DEA) in CO ₂ da 5% a 40% Portata: 2,5 ml/min Lunghezza d'onda: 220 nm
OD-3_4_5_40_2,5ML	Colonna: Chiralcel® OD-3 150x4,6mm I.D., 3µm Fase mobile: iso-propanolo (0,05% DEA) in CO ₂ da 5% a 40% Portata: 2,5 ml/min Lunghezza d'onda: 220 nm
OD-3_5_5_40_2,5ML	Colonna: Chiralcel® OD-3 150x4,6mm I.D., 3µm Fase mobile: etanolo (0,05% DEA) in CO ₂ da 5% a 40% Portata: 2,5 ml/min Lunghezza d'onda: 220 nm
AD-3_3_5_40_2,5ML	Colonna: Chiralpak® AD-3 150x4,6mm I.D., 3µm Fase mobile: metanolo (0,05% DEA) in CO ₂ da 5% a 40% Portata: 2,5 ml/min Lunghezza d'onda: 220 nm

SY

Metodo	Informazioni dettagliate
AD-3_4_5_40_2,5ML	Colonna:Chiralpak® AD-3 150x4,6mm I.D., 3µm Fase mobile: iso-propanolo (0,05% DEA) in CO ₂ da 5% a 40% Portata: 2,5 ml/min Lunghezza d'onda: 220 nm
AD-3_5_5_40_2,5ML	Colonna:Chiralpak® AD-3 150x4,6mm I.D., 3µm Fase mobile: etanolo (0,05% DEA) in CO ₂ da 5% a 40% Portata: 2,5 ml/min Lunghezza d'onda: 220 nm
OD-H_3_5_40_2,35ML	Colonna: Chiralcel® OD-H 250x4,6mm I.D., 5µm Fase mobile: metanolo (0,05% DEA) in CO ₂ da 5% a 40% Portata: 2,35 ml/min Lunghezza d'onda: 220 nm
OD-H_5_5_40_2,35ML	Colonna: Chiralcel® OD-H 250x4,6mm I.D., 5µm Fase mobile: etanolo (0,05% DEA) in CO ₂ da 5% a 40% Portata: 2,35ml/min Lunghezza d'onda: 220 nm

La presente invenzione viene illustrata per mezzo dei seguenti esempi, nei quali possono essere impiegate le seguenti abbreviazioni:

Abbreviazione	Significato
ACN, MeCN, CH ₃ CN	acetone nitrile
aq.	acquoso
Boc	<i>tert</i> -butossi carbonile o <i>t</i> -butossi carbonile
salamoia	NaCl acquoso saturo
Cbz	benzilossi carbonile



Abbreviazione	Significato
CeCl ₃	cloruro cerico
Cs ₂ CO ₃	cesio carbonato
CuI	ioduro rameoso
DCM o CH ₂ Cl ₂	cloruro di metilene
DIEA	diisopropil etil ammina
DMF	dimetil formammide
DMS/Me ₂ S	dimetil solfuro
DMSO	dimetil solfossido
EDCI	1-(3-dimetilamminopropil)-3-etilcarbodiimmide cloridrato
Etl	etil ioduro
Et	Etile
Et ₂ O	etil etere
Et ₃ SiH	Trietilsilano
Et ₃ N	Trietilammina
EtOAc, EA, AcOEt	acetato d'etile
EtOH	Etanolo
FeCl ₃	cloruro ferrico
h, hr	Ora/ore
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio-



Abbreviazione	Significato
	esafluorofosfato
HBTU	O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio- esafluorofosfato
HCl	acido cloridrico
H ₂ O	acqua
H ₂ O ₂	perossido di idrogeno
HPLC	cromatografia liquida a prestazioni elevate
i-BuOCOCI	iso-butossicarbonil cloruro
ICI	iodocloruro
K ₂ CO ₃	potassio carbonato
K ₃ PO ₄	fosfato tripotassico
LC-MS	cromatografia liquida – spettrometria di massa
LDA	litio diisopropilammide
LiCl	litio cloruro
LiOH	litio idrossido
MCPBA, m-CPBA	acido meta-cloroperossibenzoico
MeOH	metanolo
Mel	metil ioduro
Me	Metile
mg	milligrammi

Abbreviazione	Significato
Mg_2SO_4	solfo di magnesio (anidro)
min	Minuti
ml	Millilitri
mmol	Millimoli
mp, p.f.	punto di fusione
MS	spettrometria di massa
MW	Microonde
$NaBH_4$	boridruo di sodio
$NaBH_3CN$	cianoboridruo di sodio
NaH	idruo di sodio
$NaHCO_3$	sodio bicarbonato
$NaOH$	sodio idrossido
$NaOMe$	sodio metossido
$Na_2S_2O_3$	sodio tiosolfato
$Na_2S_2O_5$	sodio ditionato
Na_2SO_4	solfo di sodio
NH_4OH	ammonio idrossido
$(NH_4)_2CO_3$	ammonio carbonato
NH_4Cl	cloruro d'ammonio

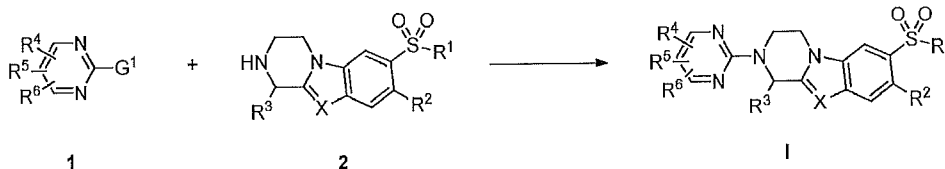


Abbreviazione	Significato
Na ₂ CO ₃	sodio carbonato
NaHCO ₃	sodio bicarbonato
NaH	sodio idruro
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butillitio
NMM	<i>N</i> -metil-morfolina
NMP	<i>N</i> -metil-pirrolidin-2-one
OTf	trifluorometansolfonato
OTs	Tosilato
PdCl ₂ dppf	[1,1-bis(difenilfosfino)ferrocene] dicloropalladio(ii)
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibenzilidenacetone)dipalladio(0)
PE	etere di petrolio
rt	temperatura ambiente
sat.	saturo
SFC	cromatografia a fluido supercritico
<i>t</i> -BuOK	potassio tert butossido
<i>t</i> -BuLi	tert butil litio
<i>t</i> -BuOOH	tert butil perossido
TBAF	tetrabutylammonio fluoruro
TFA	acido trifluoroacetico



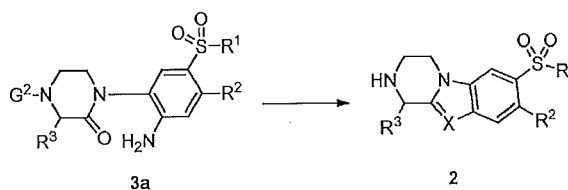
Abbreviazione	Significato
THF	Tetraidrofurano
TLC	cromatografia a strato sottile
Ti(OEt) ₄	tetra etossido di titanio
Zn	Zinco
Zn(CN) ₂	cianuro di zinco

Nel primo procedimento, un composto di Formula 1 può venire preparato mediante reazioni catalizzate mediante S_NAr o palladio di reagenti 1, in cui G¹ è Cl, Br, I, OTf o OTs, con intermedi di Formula 2. I reagenti 1 o sono disponibili commercialmente oppure possono venire preparati facilmente da precursori disponibili commercialmente sulla base di precedenti di letteratura.



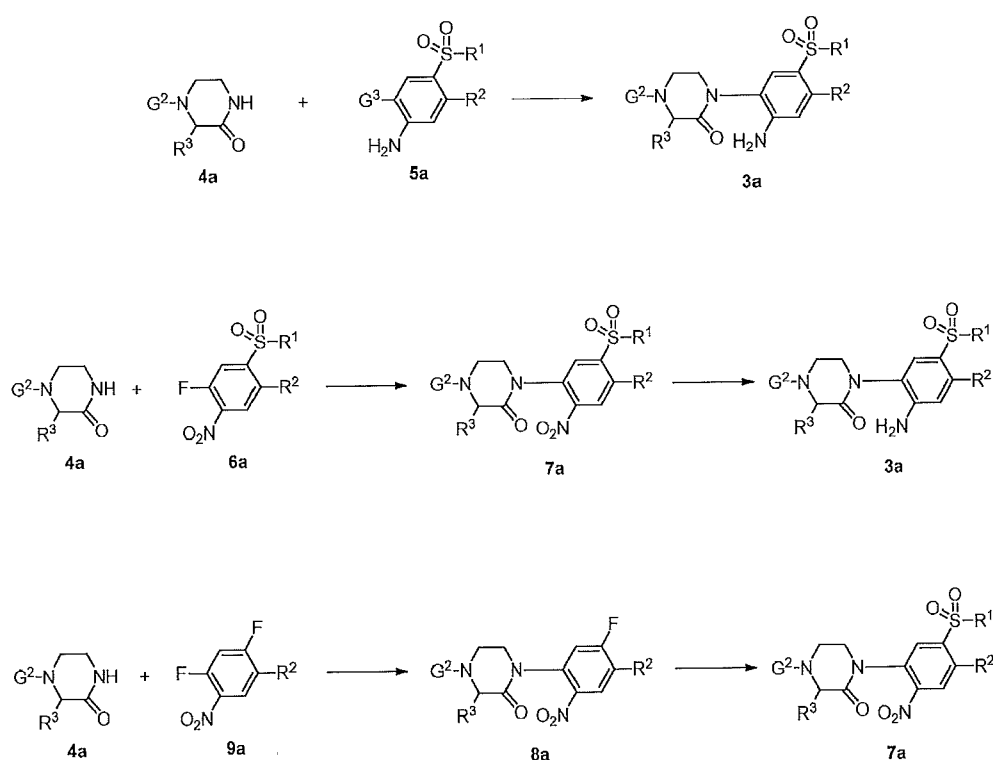
Gli intermedi 2 possono venire preparati mediante uno dei vari differenti metodi illustrati qui sotto.

Quando X = N, gli intermedi di Formula 2 possono venire preparati mediante ciclizzazione di intermedi di Formula 3a seguita dalla rimozione di G² quando G² non è idrogeno. G² è un gruppo di protezione dell'ammina, come Boc, Cbz e trifluoroacetammide, e così via.

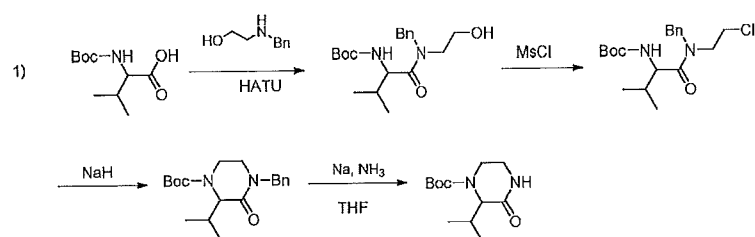


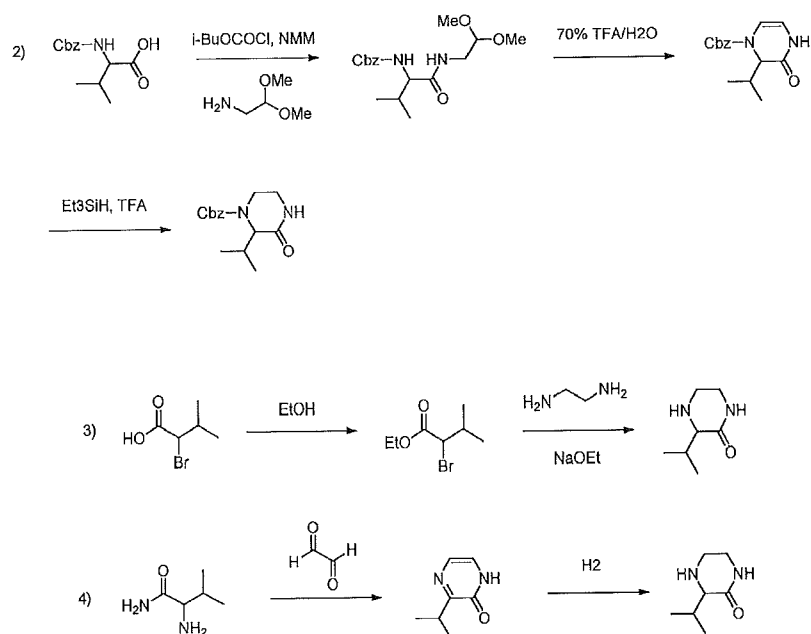
Intermedi di Formula 3a possono venire preparati mediante uno di due metodi: 1) copulazione mediata da rame di piperazinone 4a e anilina 5a, in cui G³ è Br, I, Cl o OTf; 2) reazione S_NAr tra 4a e nitro-

benzene fluorurato **6a** a fornire l'intermedio di Formula **7a** seguita da riduzione del nitro-gruppo. L'intermedio **7a** può anche essere preparato da un intermedio di Formula **8a** mediante spostamento di fluoro con sodio alcansolfinato (R^1SO_2Na) o sodio alchilsolfuro (R^1SNa) seguito da ossidazione del tioetere risultante. L'intermedio **8a** a sua volta può essere preparato da piperazinone **4a** e difluoro nitrobenzene **9a**, che o sono disponibili commercialmente oppure possono venire facilmente preparati a partire da precursori commerciali sulla base di procedure di letteratura, ben note alle persone di normale esperienza nel mestiere.

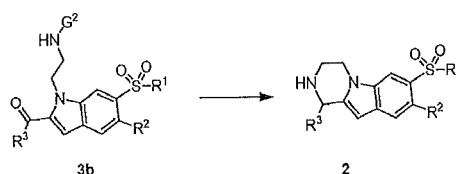


Per esempio, quando R^3 = isopropile, il piperazinone **4a** può essere preparato mediante uno dei metodi presentati qui sotto.

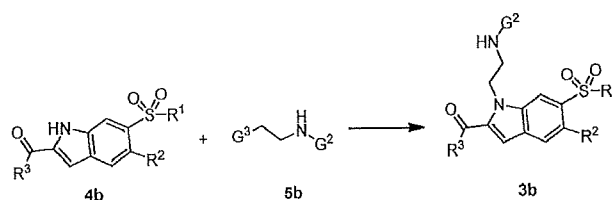


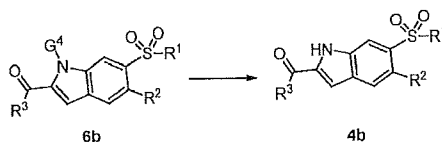


Quando $X = \text{CH}$, gli intermedi di Formula **2** possono venire preparati da intermedi di Formula **3b** mediante deprotezione di G^2 seguita da amminazione riduttiva. G^2 sono gruppi di protezione dell'ammina, come Boc, Cbz e trifluoroacetammide e così via.

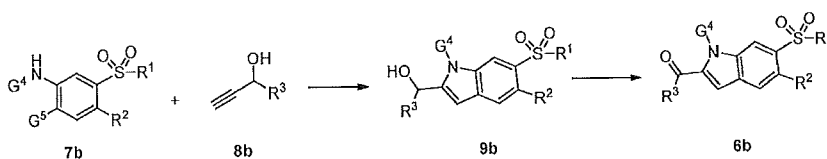


Intermedi di Formula **3b** possono venire preparati mediante N-alcilazione di indolo **4b** con l'alogenuro di alchile disponibile commercialmente **5b**, in cui G^3 è Br o I. Intermedi di Formula **4b** possono venire preparati mediante la rimozione di G^4 da intermedi di Formula 6b, in cui G^4 è metansolfonato o fenilsolfonato.

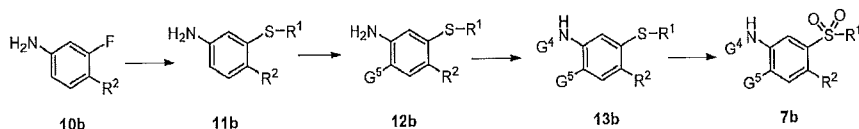




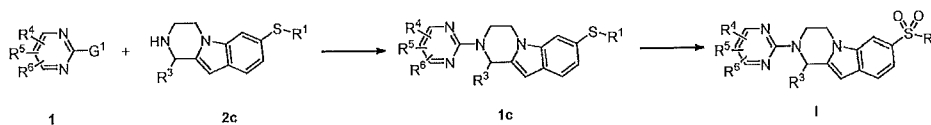
Intermedi di Formula **6b** possono venire preparati mediante reazione di copulazione sequenziale di Sonogashira tra alogenuri di arile **7b** (in cui G^5 è Br o I) e alcoli propargilici **8b**, seguita da ciclizzazione, a fornire intermedi di Formula **9b**, seguita da ossidazione dell'alcol.



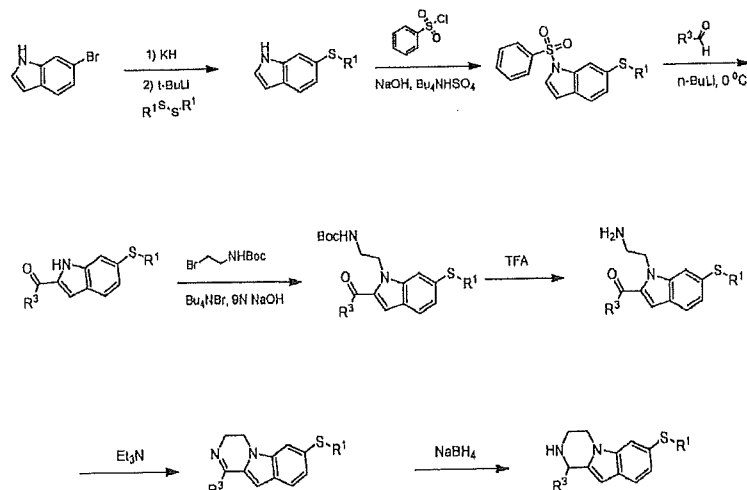
Intermedi di Formula **7b** possono venire preparati a partire da anilina **10b** disponibile commercialmente attraverso le seguenti trasformazioni: 1) Spostamento di fluoro con alchil solfuro di sodio R^1SNa (che fornisce **11b**); 2) Alogenazione (che fornisce **12b**); 3) Protezione dell'anilina (che fornisce **13b**); 4) Ossidazione del solfuro (che fornisce **7b**).



Nel secondo procedimento, un composto di Formula **I**, in cui R^1 = alchile, R^2 = H e X = CH, può essere preparato mediante ossidazione del gruppo tioetere in intermedi di Formula **1c**. L'intermedio **1c** a sua volta può essere preparato a partire dalla copulazione di reagenti **1** e intermedi di Formula **2c** attraverso reazioni catalizzate mediante S_NAr o palladio.



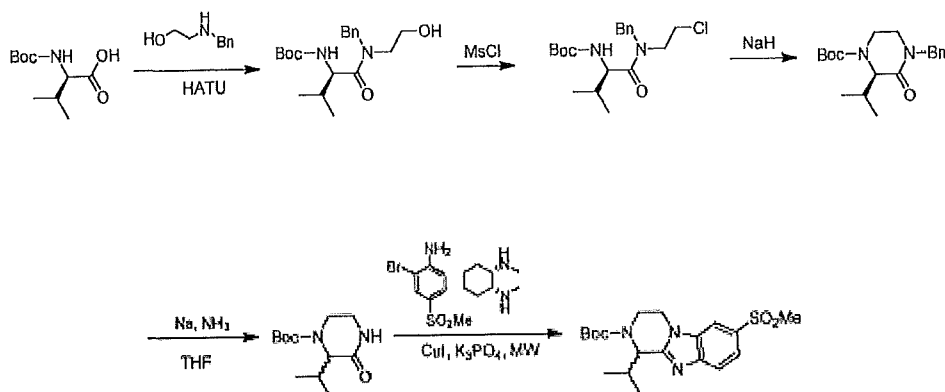
Gli intermedi **2c** possono venire preparati in conformità con lo schema seguente.



La presente invenzione verrà ulteriormente descritta facendo riferimento ai seguenti esempi dettagliati che vengono forniti a scopo di illustrazione della presente invenzione, e non sono da intendersi come limitativi della stessa.

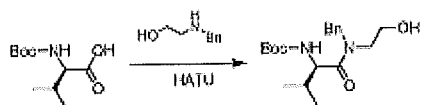
Preparazione 1

Tert-butil 1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidro-benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carbossilato



Si è verificata racemizzazione nel corso della sintesi

Stadio 1

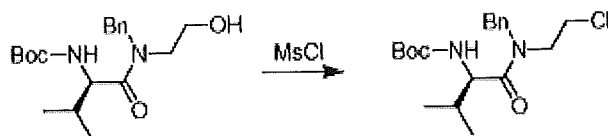


A una soluzione di acido (R)-2-((tert-butossicarbonil)ammino)-3-metilbutanoico (2,0 g, 9,20 mmol)



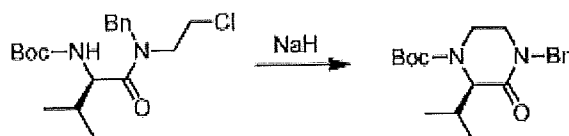
in CH_2Cl_2 (40 ml) sono stati aggiunti 2-(benzilammino)etanolo (1,3 g, 8,80 mmol), HATU (5,30 g, 13,8 mmol) e Et_3N (2,80 g, 27,6 mmol) sotto N_2 . La miscela è stata tenuta sotto agitazione a rt per tutta la notte. La miscela è stata diluita con acqua (20 ml) ed estratta con EtOAc (3 x30 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (20 ml), essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati, concentrati e purificati mediante cromatografia in colonna su gel di silice a fornire (R)-tert-butil (1-(benzil(2-idrossietil)ammino)-3-metil-1-ossobutan-2-il)carbammato (2,80 g, 88% di resa) nella forma di un solido bianco. **LC-MS** m/z 351,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Stadio 2:



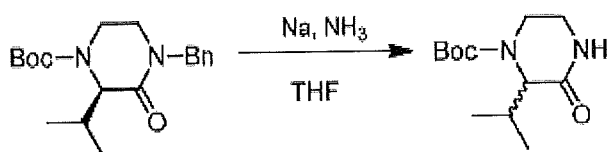
Ad una soluzione di (R)-tert-butil (1-(benzil(2-idrossietil)ammino)-3-metil-1-ossobutan-2-il)carbammato (2,80 g, 8,0 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) sono stati aggiunti Et_3N (1,60 g, 16 mmol) e MsCl (1,40 g, 12,0 mmol) goccia a goccia a -10°C sotto N_2 . La miscela è stata tenuta sotto agitazione a rt per tutta la notte. La miscela è stata spenta con acqua (20 ml) ed estratta con CH_2Cl_2 (3 x20 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (20 ml) e essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati, concentrati a fornire (R)-tert-butil (1-(benzil(2-cloroetil)ammino)-3-metil-1-ossobutan-2-il)carbammato (3,0 g, 100% di resa) nella forma di un solido giallo, che è stato utilizzato per lo stadio successivo senza ulteriore purificazione. **LC-MS** m/z 369,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 400MHz): δ 7,37-7,28 (m, 3H), 7,22-7,20 (m, 2H), 5,27-5,18 (m, 1H), 4,93-4,86 (m, 1H), 4,64-4,39 (m, 2H), 3,85-3,66 (m, 2H), 3,61-3,39 (m, 2H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Stadio 3:



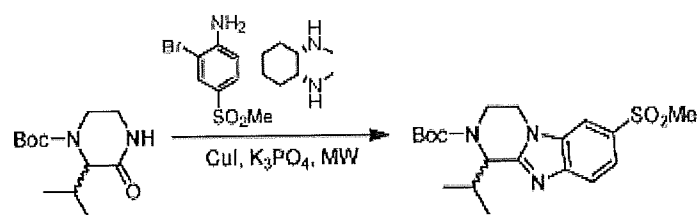
Ad una soluzione di (R)-tert-butil (1-(benzil(2-cloroetil)ammino)-3-metil-1-ossobutan-2-il)carbammato (2,0 g, 5,40 mmol) in DMF (30 ml) è stato aggiunto NaH (1,0 g, 27,0 mmol, 60 % in olio minerale) a 0°C sotto N₂. La miscela è stata tenuta sotto agitazione a rt per 2 h. La miscela è stata spenta con acqua (20 ml) ed estratta con EtOAc (3 x20 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (20 ml) e essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati, concentrati e purificati mediante cromatografia in colonna a fornire (R)-tert-butil 4-benzil-2-isopropil-3-ossopiperazin-1-carbossilato (1,13 g, 63% di resa) nella forma di un solido bianco. **LC-MS** m/z 277,1 [M-56+H]⁺. **¹H NMR** (CDCl₃ 400MHz): δ 7,38-7,29 (m, 3H), 7,29-7,22 (m, 2H), 5,02-4,86 (m, 1H), 4,49-4,39 (m, 1H), 4,31-4,06 (m, 2H), 3,41-3,18 (m, 3H), 2,42-2,31 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Stadio 4:



In una bottiglia a tre colli contenente THF (10 ml) è stato effettuato un gorgogliamento con NH₃ gassosa a -78°C per 5 minuti. Na (300 mg, 13,0 mmol) è stato aggiunto alla miscela lentamente a -78°C. Dopo agitazione per 30 min, (R)-tert-butil 4-benzil-2-isopropil-3-ossopiperazin-1-carbossilato (700 mg, 2,11 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia a -78°C. La miscela è stata tenuta sotto agitazione a -78°C per 30 min. La miscela è stata spenta con NH₄Cl acquoso saturo (10 ml) ed estratta con EtOAc (3x10 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (10 ml), essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati, concentrati e purificati mediante TLC preparativa con PE / EtOAc 1/1 a fornire tert-butil 2-isopropil-3-ossopiperazin-1-carbossilato (300 mg, 59% di resa) nella forma di un solido bianco. Il prodotto si è trovato che era una miscela racemica. La causa della racemizzazione non è stata studiata. **LC-MS** m/z 187,1 [M-56+H]⁺, 265,1 [M+Na]⁺. **¹H NMR** (CDCl₃ 400MHz): δ 6,29 (s, 1H), 4,55-3,99 (m, 2H), 3,51-3,36 (m, 1H), 3,32-3,12 (m, 2H), 2,34-2,29 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Stadio 5:

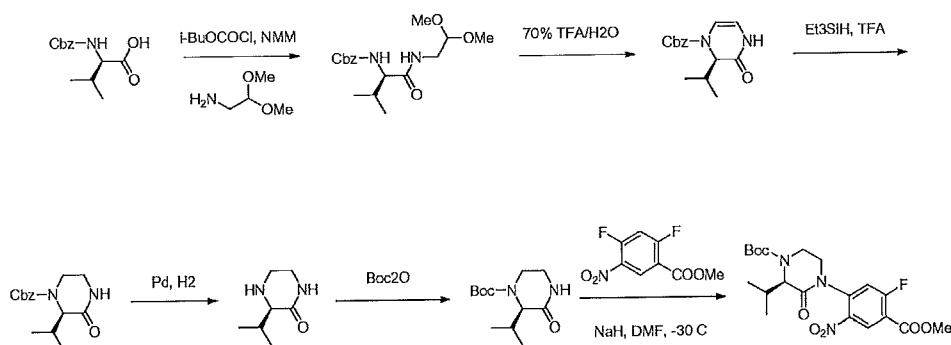


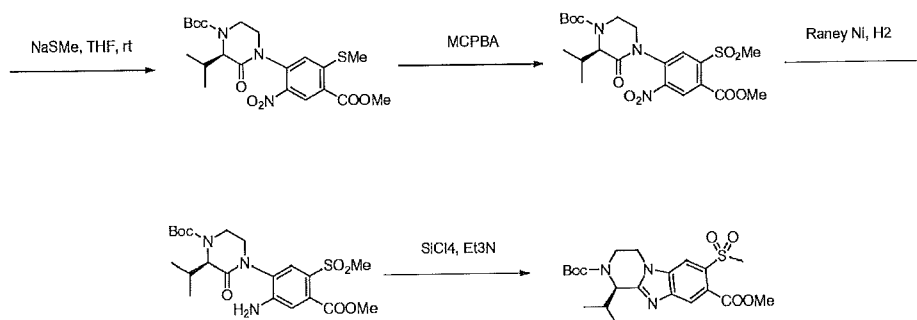
Ad una soluzione di tert-butil 2-isopropil-3-ossopiperazin-1-carbossilato (200 mg, 0,83 mmol) in NMP (3 ml) sono stati aggiunti 2-bromo-4-(metilsolfonil)anilina (207 mg, 0,83 mmol), (1R,2S)-N1,N2-dimetilcicloesano-1,2-diammina (12,0 mg, 0,08 mmol), $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ (660 mg, 2,48 mmol), CuI (16 mg, 0,08 mmol). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a 150°C per 1 h sotto microonde. La miscela è stata diluita con acqua (10 ml) ed estratta con EtOAc (3 × 10 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (10 ml), essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati, concentrati e purificati mediante TLC preparativa con $CH_2Cl_2 / MeOH$ 35/1 a fornire tert-butil 1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carbossilato (110 mg, 34% di resa) nella forma di un solido bianco.

LC-MS m/z 394,1 [M+H]⁺. **¹H NMR** ($CDCl_3$ 400MHz): δ 7,94 (s, 1H), 7,83-7,76 (m, 2H), 5,35-5,17 (m, 1H), 4,73-4,42 (m, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 4,11-3,99 (m, 1H), 3,53-3,37 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,38-2,27 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,19 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,97 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

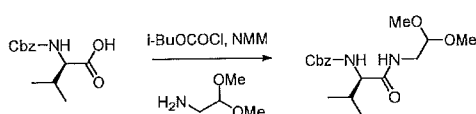
Preparazione 2

(R)-2-tert-butil 8-metil 1-isopropil-7-(metil-solfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2,8(1H)-dicarbossilato



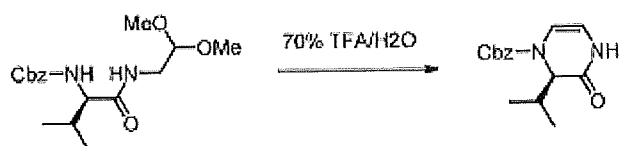


Stadio 1:



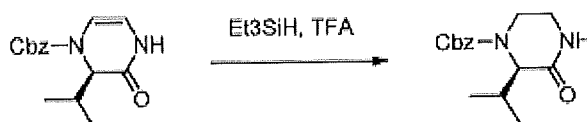
Una soluzione di Cbz-D-Valina (500 g, 1,99 mol) e N-metilmorfolina (201,8 g, 1,99 mol) in THF anidro (8 l) è stata raffreddata a -15°C , *i*-butilcloroformiato (299 g, 2,19 mol) è stato aggiunto goccia a goccia sotto agitazione. Dopo 30 min, è stata aggiunta una soluzione di 1-ammino-2,2-dimetossipropano (209,5 g, 1,99 mol) in THF (1 l) lentamente e la temperatura è stata mantenuta su -15°C per 2 ore. La miscela di reazione è stata lavata con salamoia (2 l) e la fase organica è stata concentrata per rimuovere il THF. Il residuo è stato diluito con EtOAc (4 l), lavato con acido cloridrico acquoso 1N (2 X 2 L), lavato con idrogeno-carbonato di sodio saturo (2 l) e Na_2CO_3 (2 l), e lavato con salamoia (1,5 L). Dopo essiccazione su solfato di sodio, il solvente organico è stato rimosso sotto pressione ridotta a fornire (R)-benzil (1-((2,2-dimetossietil)ammino)-3-metil-1-ossobutan-2-il)carbammato nella forma di un solido bianco (670 g, resa 99,5%), che è stato utilizzato per lo stadio successivo senza ulteriore purificazione. **LC-MS** m/z 360,9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **$^1\text{H NMR}$** (CD_3OD 300MHz): δ 7,35-7,30 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 4,45-4,35 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,34-3,25 (m, 8H), 2,10-1,90 (m, 1H), 0,94-0,91 (m, 6H).

Stadio 2:



(R)-benzil (1-((2,2-dimetossietil)ammino)-3-metil-1-ossobutan-2-il)carbammato (335 g, 0,99 mol) è stato aggiunto per porzioni a una miscela raffreddata TFA-H₂O (temperatura < 5°C, V_{TFA}/V_{H₂O}=7 / 3, 2 l), e la soluzione è stata tenuta sotto agitazione a rt per 12 h. La soluzione è stata aggiunta lentamente in carbonato di sodio acquoso saturo raffreddato sotto agitazione allo scopo di mantenere il pH maggiore di 8. Poi la miscela è stata estratta con EtOAc (5 X 2 l). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (2 l), essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati e evaporati sotto vuoto a fornire (R)-benzil 2-isopropil-3-osso-3,4-diidropirazin-1(2H)-carbossilato nella forma di un solido bianco (259 g, 95,4%), che è stato utilizzato per lo stadio successivo senza ulteriore purificazione. **LC-MS** m/z 274,9 [M+H]⁺. **¹H NMR** (CD₃OD300MHz): δ7,36-7,34 (m, 5H), 6,33-6,30 (m, 1H), 5,79-5,68 (m, 1H), 5,26-5,13 (m, 2H), 4,38-4,29 (m, 1H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,00-0,84 (m, 6H).

Stadio 3:

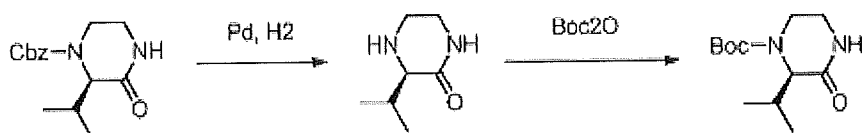


Ad una soluzione tenuta sotto agitazione di (R)-benzil 2-isopropil-3-osso-3,4-diidropirazin-1(2H)-carbossilato (400 g, 1,46 mol) in DCE (2 l) sono stati aggiunti Et₃SiH (424 g, 3,65 mol) e TFA (665 g, 5,8 mol) a temperatura ambiente. La reazione è stata tenuta sotto agitazione a ricadere per 36 h. Dopo raffreddamento a rt, la soluzione è stata concentrata per rimuovere il solvente. Il residuo è stato diluito con EtOAc (2 l), e è stato aggiunto lentamente in un idrogenocarbonato di sodio acquoso saturo (2 l) raffreddato sotto agitazione per assicurarsi di avere pH > 8. La miscela è stata estratta con EtOAc (2 X 2,5 l). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati a fornire (R)-benzil 2-isopropil-3-ossopiperazin-1-carbossilato (402 g, resa 99,75%), che è stato utiliz-



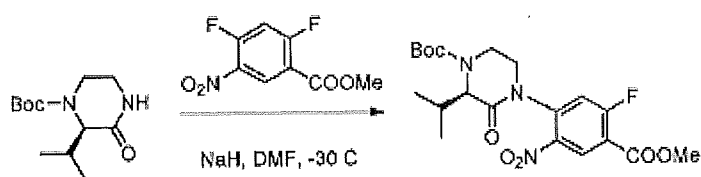
zato per lo stadio successivo senza ulteriore purificazione. **LC-MS** m/z 276,9 [M+H]⁺. **¹H NMR** (DMSO-*d*₆ 400MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,39-7,31 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 3H), 2,20-2,12 (m, 1H), 0,96-0,94 (m, 3H), 0,85 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Stadio 4:



In un pallone a fondo rotondo da 1 l contenente (R)-benzil 2-isopropil-3-ossopiperazin-1-carbossilato (50 g, 0,181 mol) in MeOH (800 ml) è stato aggiunto Pd/C (secco, 15 % in peso su peso, 5 g). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a rt sotto H₂ (1 atm) per tutta la notte. Quando TLC e LCMS hanno mostrato che il materiale di partenza era stato consumato, (Boc)₂O (76,74 g, 0,352 mol) è stato aggiunto alla miscela di reazione, e la miscela è stata tenuta sotto agitazione a rt per tutta la notte fino a quando non è stato consumato l'intermedio (R)-3-isopropilpiperazin-2-one. La miscela è stata filtrata e concentrata sotto vuoto a fornire un residuo. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia in colonna su gel di silice (effettuando l'eluizione con PE : EtOAc = 3:1) a fornire (R)-tert-butil 2-isopropil-3-ossopiperazin-1-carbossilato nella forma di un solido bianco (26 g, resa 61%). Per (R)-3-isopropil-piperazin-2-one: **LC-MS** m/z 143,2 [M+H]⁺. **¹H NMR** (sale di HCl, CD₃OD 400MHz): δ 3,95 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,65-3,39 (m, 4H), 2,63-2,54 (m, 1H), 1,15 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,09 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). Per (R)-tert-butil 2-isopropil-3-ossopiperazin-1-carbossilato: **LC-MS** m/z 186,9 [M-56+H]⁺. **¹H NMR** (DMSO-*d*₆ 400MHz): δ 7,93 (s, 1H), 4,02-3,82 (m, 2H), 3,17-3,15 (m, 3H), 2,16 (s, 1H), 1,41 (s, 9H), 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

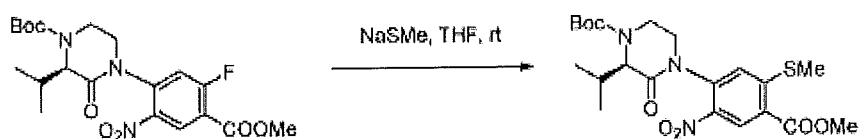
Stadio 5:



Sotto atmosfera di N_2 , NaH (8,8 g, 0,22 mol, 60 % in olio minerale, 1,1 eq.) è stato aggiunto in porzioni a $-10^\circ C$ in un pallone a tre colli da 1 l contenente (R)-tert-butyl 2-isopropil-3-ossopiperazin-1-carbossilato (26,7 g, 0,11 mol) in DMF (300 ml). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a $-10^\circ C$ per 30 min. La miscela è stata aggiunta goccia a goccia in un pallone a tre colli da 1 l contenente metil 2,4-difluoro-5-nitrobenzoato (26,3 g, 0,121 mol, 1,1 eq.) in DMF (200 ml) a $-20^\circ C$ in un arco di tempo di 10 min. Dopo l'aggiunta, la miscela risultante è stata tenuta sotto agitazione tra $-20^\circ C$ e $-30^\circ C$ per altri 10 minuti. La reazione è stata spenta con cloruro d'ammonio acquoso saturo (200 ml) e poi acqua (800 ml). Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (3 X 1 l). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua (3 X 1 l) e salamoia, e poi essiccati su solfato di sodio anidro. Dopo che la miscela è stata filtrata e il filtrato è stato evaporato sotto vuoto, il residuo è stato purificato mediante cromatografia in colonna su gel di silice effettuando l'eluizione con PE : EtOAc 8:1~4:1 a fornire (R)-tert-butyl 4-(5-fluoro-4-(metossicarbonil)-2-nitrofenil)-2-isopropil-3-ossopiperazin-1-carbossilato (32 g, 66,3% di resa) nella forma di un solido giallo.

LC-MS MS (ESI) m/z 384,1 $[M - 56 + H]^+$, 462,1 $[M + Na]^+$. **1H NMR** ($CDCl_3$ 300MHz): δ 8,63 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 4,61-4,30 (m, 2H), 3,97-3,89 (m, 4H), 3,62-3,48 (m, 2H), 2,40-2,34 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,08 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Stadio 6:

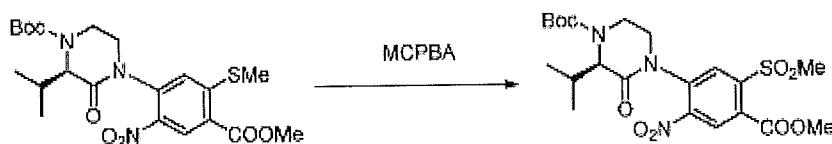


In un pallone a fondo rotondo da 1 l contenente (R)-tert-butyl 4-(5-fluoro-4-(metossicarbonil)-2-



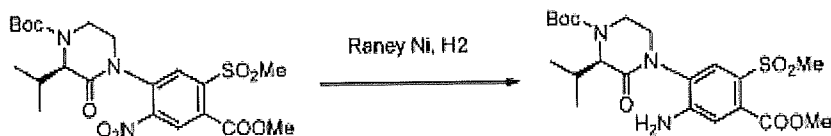
stato aggiunto NaSMe (14,3 g, 0,204 mmol, 3 eq.). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a rt per 1 h. Acqua (500 ml) è stata poi aggiunta e la miscela è stata concentrata sotto vuoto per rimuovere THF. Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (3 X 800 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati sotto vuoto a fornire (R)-tert-butil 2-isopropil-4-(4-(metossicarbonil)-5-(metiltio)-2-nitrofenil)-3-ossopiperazin-1-carbossilato (31,9 g, 100% di resa) nella forma di un solido giallo. Il residuo è stato utilizzato direttamente per lo stadio successivo senza ulteriore purificazione. **LC-MS MS** (ESI) m/z 412,1 [M - 56 + H]⁺, 490,2 [M + Na]⁺.

Stadio 7:



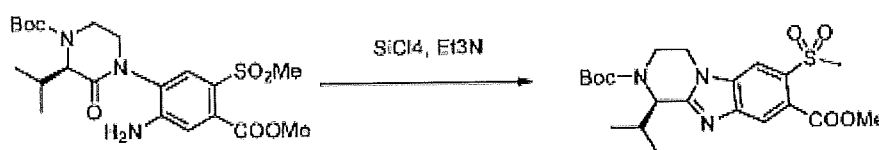
In un pallone a fondo rotondo da 2 l contenente (R)-tert-butil 2-isopropil-4-(4-(metossicarbonil)-5-(metiltio)-2-nitrofenil)-3-ossopiperazin-1-carbossilato (grezzo 91,7 g, 0,196 mol) in CH₂Cl₂ (1 l) è stato aggiunto *m*-CPBA (84,6 g, 0,49 mmol, 2,5 eq). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a rt per tutta la notte. Na₂S₂O₃ saturo è stato aggiunto lentamente per spegnere la reazione. La miscela è stata estratta con CH₂Cl₂ (4 X 3 l). Gli strati organici combinati sono stati lavati in successione con soluzione di Na₂S₂O₃ (500 ml), soluzione di idrogenocarbonato di sodio (500 ml) e salamoia, essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia in colonna su gel di silice effettuando l'eluizione con diclorometano a fornire (R)-tert-butil 2-isopropil-4-(4-(metossicarbonil)-5-(metilsolfonil)-2-nitrofenil)-3-ossopiperazin-1-carbossilato (83,7 g, 85,4% di resa) nella forma di un solido giallo. **LC-MS MS** (ESI) m/z 444,0 [M - 56 + H]⁺, 522,1 [M + Na]⁺. **¹H NMR** (CDCl₃ 300MHz): δ 8,29 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 4,61-4,17 (m, 2H), 4,00-3,94 (m, 4H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,51-3,43 (m, 4H), 2,39-2,32 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,07 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Stadio 8:



In un pallone a fondo rotondo da 1 l contenente (R)-tert-butyl 2-isopropil-4-(4-(metossicarbonil)-5-(metilsolfonil)-2-nitrofenil)-3-ossopiperazin-1-carbossilato (26,3 g, 0,0526 mol) in THF (200 ml) e metanolo (200 ml) è stato aggiunto nichel Raney (in H₂O, 4 g). La miscela è stata tenuta sotto agitazione sotto H₂ (30 psi) a rt per tutta la notte. La miscela è stata filtrata e concentrata sotto vuoto a fornire (R)-tert-butyl 4-(2-ammino-4-(metossicarbonil)-5-(metilsolfonil)fenil)-2-isopropil-3-ossopiperazin-1-carbossilato (24,7 g, 100% di resa) nella forma di un solido giallo. Il residuo è stato utilizzato direttamente per lo stadio successivo senza ulteriore purificazione. **LC-MS** MS (ESI) m/z 414,0 [M - 56 + H]⁺, 492,0 [M + Na]⁺. **¹H NMR** (CDCl₃ 300MHz): δ 7,77 (largo s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,68-4,45 (m, 1H), 4,45-4,38 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,70-3,58 (m, 1H), 3,58-3,41 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,49-2,25 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,12 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Stadio 9:

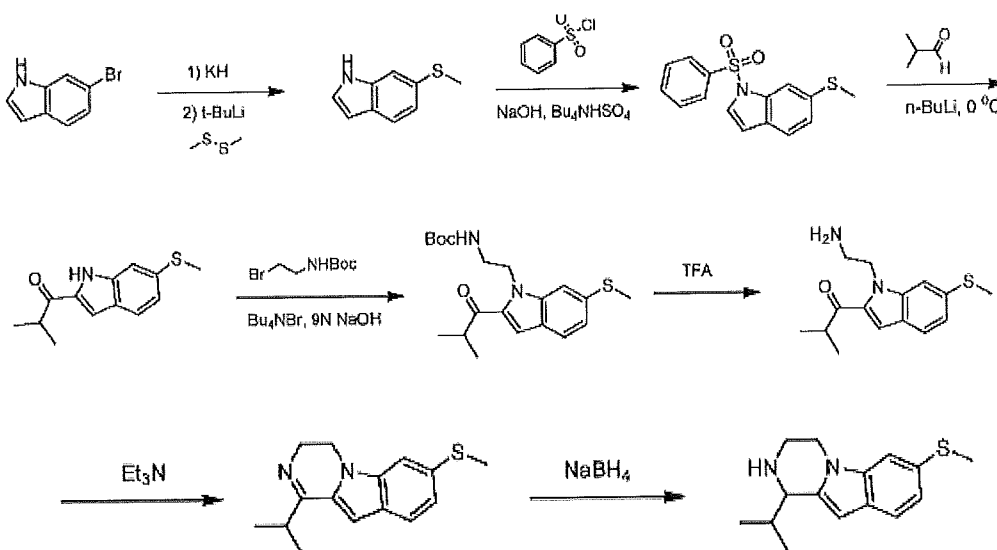


In un pallone a fondo rotondo da 1 l contenente (R)-tert-butyl 4-(2-ammino-4-(metossicarbonil)-5-(metilsolfonil)fenil)-2-isopropil-3-ossopiperazin-1-carbossilato (25 g, 0,0532 mol) in diclorometano (500 ml) sono stati aggiunti Et₃N (64,5 g, 0,638 mol, 12 eq.) e SiCl₄ (27,1 g, 0,160 mol, 3 eq.). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a rt per tutta la notte. La miscela è stata aggiunta goccia a goccia a una soluzione acquosa di idrogenocarbonato di sodio (54,1 g in 1 l di acqua, 0,644 mol, 12,1 eq.) a 0°C lentamente ed è stata regolata su pH = 8. La miscela è stata filtrata e lo strato acquoso è stato estratto con diclorometano (3 X 600 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, e poi essiccati su solfato di sodio ani-

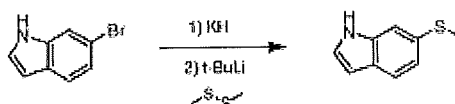
dro. La miscela è stata filtrata e concentrata sotto vuoto a fornire il residuo. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia in colonna su gel di silice effettuando l'eluizione con PE : EtOAc 2:1 a fornire (R)-2-tert-butil 8-metil 1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2,8(1H)-dicarbossilato (13,2 g, 55% di resa) nella forma di un solido giallo chiarissimo. **HPLC chirale analitica:** $t_R = 9,03$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: OD-3_3_5 40_2,5ML). **LC-MS MS (ESI)** m/z 452,2 $[M + H]^+$. **1H NMR (CD_3OD 400MHz):** δ 8,31 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 5,30-5,18 (m, 1H), 4,70-4,52 (m, 1H), 4,47 (dd, $J = 3,2$ e $12,4$ Hz, 1H), 4,18 (dt, $J = 5,2$ e $11,6$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,70-3,52 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,50-2,38 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,25 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,06 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Preparazione 3

1-isopropil-7-(metiltio)-1,2,3,4-tetraidropirazino-[1,2-a]indolo



Stadio 1:

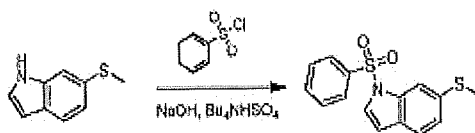


Ad una soluzione di 6-bromo-1H-indolo (5 g, 25,50 mmol) in THF anidro (60 ml) a $0^\circ C$ è stato aggiunto KH (6,80 g, 51,00 mmol, 30 % in peso in olio minerale). Dopo agitazione per 30 min e raffreddamen-

SY

to a -78°C , t-BuLi (39,23 ml, 51,0 mmol, 1,3 M) è stato aggiunto alla miscela formata sotto azoto. Dopo 30 min, 1,2-dimetildisolfano (4,80 g, 51,0 mmol) è stato aggiunto alla miscela formata. La miscela di reazione è stata tenuta sotto agitazione a -78°C per 1 h. La miscela è stata spenta con NH_4Cl saturo (30 ml) a -78°C lentamente (attenzione: fiamma), regolata su $\text{pH} = 7$ con acido fosforico acquoso 1 N ed estratta con EtOAc (50 ml X 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati, concentrati e purificati mediante cromatografia in colonna su gel di silice eluito con PE / EtOAc 10:1 a fornire 6-(metiltio)-1H-indolo (3,9 g, 93,67% di resa) nella forma di un solido grigio. **LC-MS MS (ESI) m/z 164,1 [M + H]⁺**. **¹H NMR** (CDCl_3 400MHz): δ 8,14 (largo s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 6,56-6,51 (m, 1H), 2,52 (s, 3H).

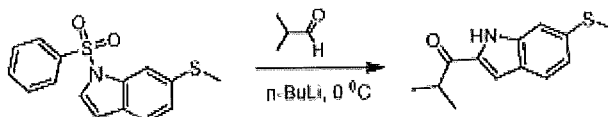
Stadio 2:



Ad una soluzione di 6-(metiltio)-1H-indolo (1 g, 6,13 mmol), NaOH (4,90 g, 122,6 mmol) e Bu_4NHSO_4 (207,8 mg, 0,613 mmol) in diclorometano (20 ml) è stato aggiunto benzensolfonil cloruro (1,29 g, 7,36 mmol). La miscela di reazione è stata tenuta sotto agitazione a rt per tutta la notte. La miscela è stata spenta con acqua (30 ml) ed estratta con diclorometano (30 ml X 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati, concentrati e purificati mediante cromatografia in colonna su gel di silice eluito con PE / EtOAc 10:1 a fornire 6-(metiltio)-1-(fenilsolfonil)-1H-indolo (1,1 g, 59,18% di resa) nella forma di un solido bianco.

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

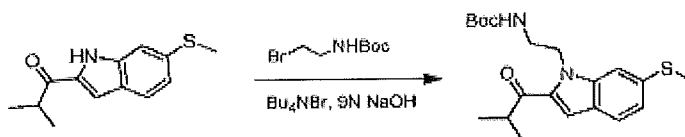
Stadio 3:





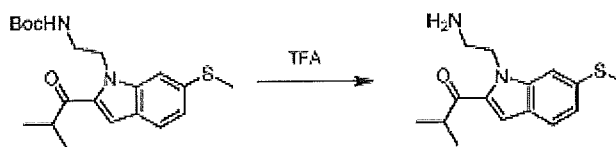
Ad una soluzione di 6-(metiltio)-1-(fenilsolfonil)-1H-indolo (890 mg, 2,93 mmol) in THF anidro (10 ml) a 0°C sotto azoto è stato aggiunto *n*-BuLi (5,86 ml, 14,65 mmol, 2,5 M). Dopo agitazione per 30 min, isobutirraldeide (1,05 g, 14,65 mmol) è stata aggiunta alla miscela formata. La miscela di reazione è stata tenuta sotto agitazione a 0°C per 1 h. La miscela è stata spenta con NH₄Cl saturo (10 ml) a 0°C ed estratta con EtOAc (20 ml X 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati, concentrati e purificati mediante cromatografia in colonna su gel di silice eluito con PE / EtOAc 20:1 a fornire 2-metil-1-(6-(metiltio)-1H-indol-2-il)propan-1-one (440 mg, 64,28% di resa) nella forma di un olio incolore. **LC-MS** MS (ESI) *m/z* 234,1 [M + H]⁺. **¹H NMR** (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,86 (largo s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,01 (dd, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 1,6, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Stadio 4:



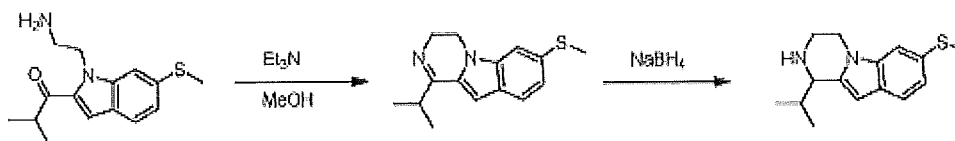
Ad una soluzione di 2-metil-1-(6-(metiltio)-1H-indol-2-il)propan-1-one (600 mg, 2,57 mmol) e Bu₄NBr (4,12 g, 12,85 mmol) in 9 N NaOH (10 ml, raffreddata) è stato aggiunto tert-butil (2-bromoetil)carbammato (2,87 g, 12,85 mmol). La miscela di reazione è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 72 h. La miscela è stata diluita con acqua (20 ml) a 0°C, estratta con EtOAc (20 ml X 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati, concentrati e purificati mediante cromatografia in colonna su gel di silice effettuando l'eluizione con PE / EtOAc 10:1 a fornire tert-butil (2-(2-isobutirril-6-(metiltio)-1H-indol-1-il)etil)-carbammato (200 mg, 20,66% di resa) nella forma di un olio incolore. **LC-MS** MS (ESI) *m/z* 321,1 [M - 56 + H]⁺, 277,1 [M - 100 + H]⁺. **¹H NMR** (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,80 (largo s, 1H), 4,62 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,58-3,42 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Stadio 5:



Ad una soluzione di tert-butil (2-(2-isobutirril-6-(metiltio)-1H-indol-1-il)etil)carbammato (200 mg, 0,53 mmol) in diclorometano (9 ml) a 0°C è stato aggiunto TFA (1 ml). La miscela di reazione è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 h. La miscela è stata concentrata ($T < 25^{\circ}\text{C}$), trattata con acqua (5 ml), regolata su pH=11 con NaHCO_3 saturo ed estratta con EtOAc (20 ml X 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati, concentrati a fornire 1-(1-(2-amminoetil)-6-(metiltio)-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-one (210 mg, 100% di resa) nella forma di un olio incolore. **LC-MS** MS (ESI) m/z 258,8 $[\text{M}-18+\text{H}]^+$.

Stadio 6:

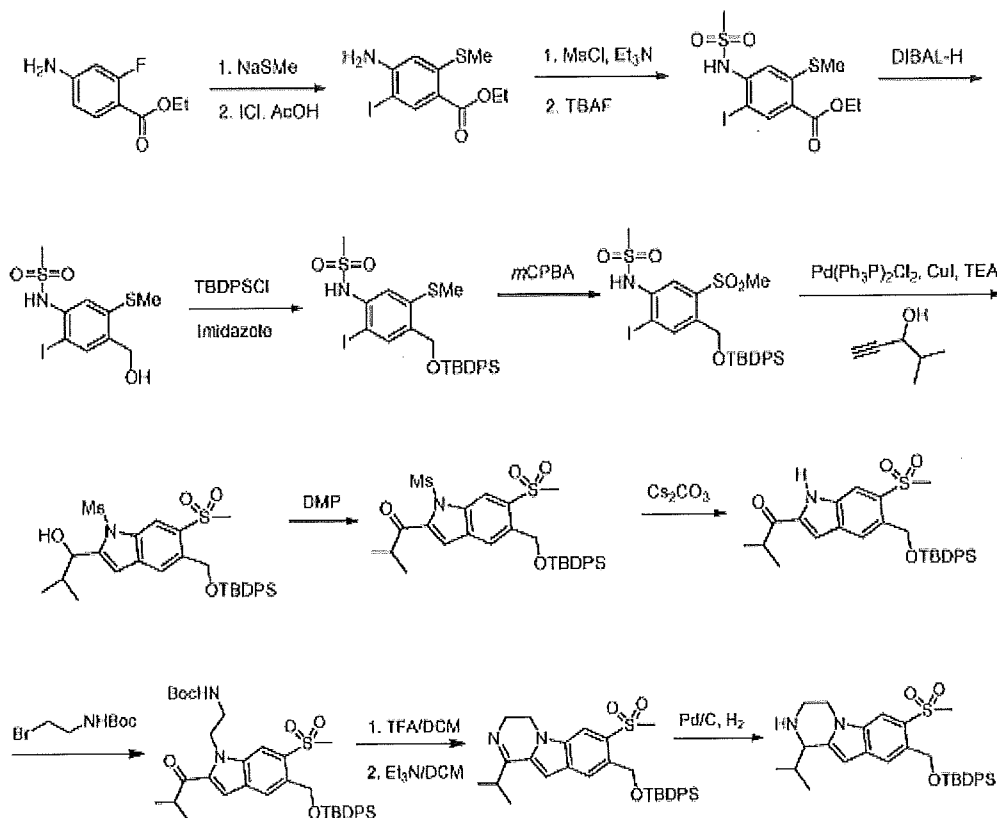


Ad una soluzione di 1-(1-(2-amminoetil)-6-(metiltio)-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-one (200 mg, 0,724 mmol) in MeOH (5 ml) è stato aggiunto Et_3N (219,3 mg, 2,172 mmol). La miscela di reazione è stata tenuta sotto agitazione a 60°C per 1 h. Poi NaBH_4 (82,53 mg, 2,172 mmol) è stato aggiunto alla miscela formata. La miscela è stata tenuta sotto agitazione a 60°C per un'altra ora. La miscela è stata concentrata, trattata con acqua (10 ml) ed estratta con EtOAc (20 ml X 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati, concentrati e purificati mediante TLC preparativa su gel di silice eluito con PE / EtOAc 1:1 a fornire 1-isopropil-7-(metiltio)-1,2,3,4-tetraidropirazino[1,2-a]indolo (80 mg, 42,46% di resa, conservare a 0°C) nella forma di un olio incolore. **LC-MS** di 1-Isopropil-7-metilsolfanil-3,4-diidropirazino[1,2-a]indolo MS (ESI) m/z 259,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. **LC-MS** di 1-isopropil-7-(metiltio)-1,2,3,4-tetraidropirazino[1,2-a]indolo MS (ESI) m/z 261,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 7,41 (d, $J = 8,4$

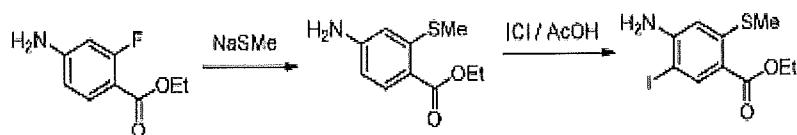
Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,05 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,46-3,42 (m, 1H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,32-2,27 (m, 1H), 1,09 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,86 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Preparazione 4

8-(((tert-butildifenilsilil)ossi)metil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidropirazino[1,2-a]-indolo



Stadio 1:

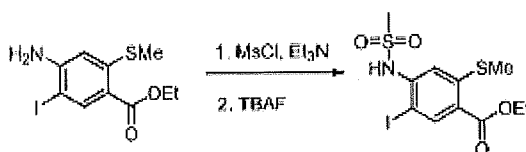


Ad una soluzione di etil 4-ammino-2-fluorobenzoato (12 g, 65,5 mmol) in DMF (100 ml) è stato aggiunto NaSMe (9,17 g, 131 mmol) e la miscela è stata tenuta sotto agitazione a 60°C per 20 h. Dopo raffreddamento a rt, la reazione è stata diluita con H₂O ed estratta con EtOAc (3 x 100 ml). Le fasi organiche combinate sono state lavate con salamoia, essiccate su solfato di sodio anidro, filtrate e concentrate sotto



vuoto a fornire etil 4-ammino-2-(metiltio)benzoato. A una soluzione preriscaldata a 60°C di etil 4-ammino-2-(metiltio)benzoato (65 mmol) in acido acetico (150 ml) è stata aggiunta una soluzione di ICl/AcOH (1M, 72 ml, 72 mmol) goccia a goccia durante 40 min e la temperatura è stata mantenuta su 60°C per 3 h. Dopo raffreddamento a rt la reazione è stata diluita con EtOAc (500 ml) e lavata con soluzione al 5% di sodio tiosolfato (3 x 100 ml) e salamoia (200 ml), essiccata su solfato di sodio anidro, filtrata e concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (0-20% EtOAc/esani) a fornire etil 4-ammino-5-iodo-2-(metiltio)benzoato (13,67 g, 53% di resa). Per etil 4-ammino-2-(metiltio)benzoato: **LC-MS** m/z 212 [M+H]⁺. Per etil 4-ammino-5-iodo-2-(metiltio)benzoato: **LC-MS** m/z 338 [M+H]⁺. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,29 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,49 (br s, 2H), 4,31 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Stadio 2:

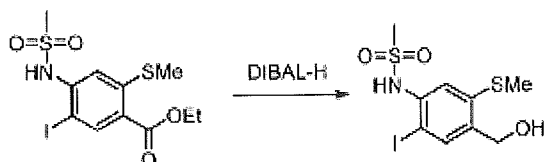


A una soluzione di etil 4-ammino-5-iodo-2-(metiltio)benzoato (13,6 g, 40 mmol) in DCM (100 ml) è stato aggiunto Et₃N (13,8 ml, 100 mmol), seguito da MsCl (7,7 ml, 100 mmol) a 0°C. Dopo l'aggiunta, la miscela è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 h. Una soluzione 1N di HCl (50 ml) è stata aggiunta alla miscela e la fase acquosa è stata estratta con DCM (1 x 100 ml). La soluzione organica è stata lavata con salamoia, essiccata su solfato di sodio anidro, filtrata e concentrata sotto vuoto a fornire etil 5-iodo-4-(N-(metilsolfonil)metilsolfonammido)-2-(metiltio)benzoato.

La miscela di reazione grezza illustrata qui sopra è stata sciolta in 100 ml di THF. A questa soluzione è stata aggiunta una soluzione di TBAF in THF (1 M, 100 ml) e la miscela è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 h. È stata aggiunta H₂O alla miscela e la fase acquosa è stata estratta con EtOAc (3x 100 ml). La soluzione organica combinata è stata lavata con salamoia, essiccata su solfato di sodio anidro, filtrata e concentrata sotto vuoto a fornire etil 5-iodo-4-(metilsolfonammido)-2-(metiltio)-

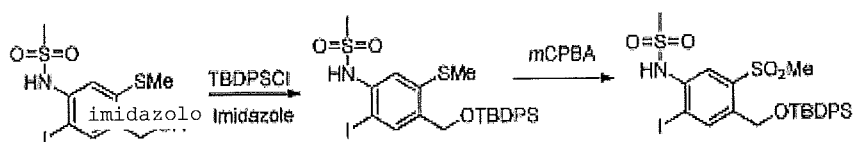
benzoato. Il composto è stato utilizzato per lo stadio successivo senza ulteriore purificazione. Per etil 5-iodo-4-(N-(metilsolfonil)metilsolfonammido)-2-(metiltio)benzoato: **LC-MS** m/z 494 [M+H]⁺. Per etil 5-iodo-4-(metilsolfonammido)-2-(metiltio)-benzoato: **LC-MS** m/z 415 [M+H]⁺.

Stadio 3:



A una soluzione di etil 5-iodo-4-(metilsolfonammido)-2-(metiltio)benzoato (grezzo, dallo stadio 2) in toluene secco (200 ml) a 0°C è stato aggiunto idruro di diisobutilalluminio (1,0 M in toluene, 100 ml, 100 mmol) lentamente. Dopo l'aggiunta, la miscela è stata tenuta sotto agitazione a 0°C per 3 h e spenta con metanolo/H₂O (1/1). La miscela di reazione è stata versata in una soluzione tenuta sotto vigorosa agitazione di tartrato di sodio e potassio (1M, 300 ml) e è stata tenuta sotto vigorosa agitazione per 2 h, dopo il quale tempo essa si è separata in due fasi limpide. Lo strato organico è stato separato, e lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (3 x 200 ml). La soluzione organica combinata è stata lavata con salamoia, essiccata su solfato di sodio anidro, filtrata e concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (0-40% EtOAc/esani) a fornire N-(4-(idrossimetil)-2-iodo-5-(metiltio)fenil)-metansolfonammide (11,9 g, 80% di resa per due stadi). **LC-MS** m/z 356 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,82 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Stadio 4:

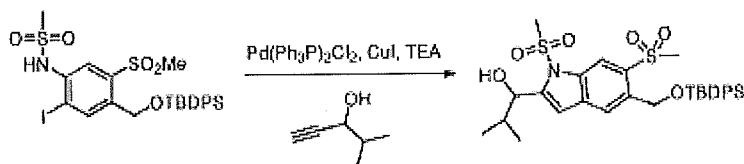


Ad una soluzione tenuta sotto agitazione di N-(4-(idrossimetil)-2-iodo-5-(metiltio)fenil)metansolfonammide (6,4 g, 17,2 mmol) e imidazolo (1,76 g, 25,8 mmol) in CH₂Cl₂ (100 ml) e DMF (50 ml) a 0°C è stato aggiunto tert-butildifenilsilil cloruro (5,8 ml, 22,4 mmol). La miscela è stata lasciata sotto agitazione a rt per

tutta la notte. La miscela è stata diluita con CH_2Cl_2 (100 ml), lavata con soluzione 1N di HCl, idrogenocarbonato di sodio acquoso saturo e salamoia, essiccata su solfato di sodio anidro, filtrata e concentrata sotto vuoto a fornire N-(4-(((tert-butildifenilsilil)ossi)metil)-2-iodo-5-(metiltio)-fenil)metansolfonammide. Il composto è stato utilizzato per lo stadio successivo senza ulteriore purificazione.

Una sospensione di N-(4-(((tert-butildifenil-silil)ossi)metil)-2-iodo-5-(metiltio)-fenil)metansolfonammide grezza, mCPBA (8,9 g, 51,6 mmol) in CH_2Cl_2 (100 ml) è stata lasciata sotto agitazione per 2 h a temperatura ambiente. Idrogenocarbonato di sodio acquoso saturo (50 ml) e $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 ml) sono stati aggiunti e gli strati sono stati separati. Lo strato acquoso è stato estratto con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia lampo su gel di silice effettuando l'eluizione con EtOAc/esani (3/7) a fornire N-(4-(((tert-butildifenilsilil)ossi)metil)-2-iodo-5-(metilsolfonil)fenil)metansolfonammide (8,8 g, 80% di resa per due stadi). Per N-(4-(((tert-butildifenilsilil)ossi)metil)-2-iodo-5-(metiltio)-fenil)metansolfonammide: **LC-MS** m/z 612 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Per N-(4-(((tert-butildifenilsilil)ossi)-metil)-2-iodo-5-(metilsolfonil)fenil)metan-solfonammide: **LC-MS** m/z 644 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ 8,25 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,67 - 7,65 (m, 4H), 7,46 - 7,37 (m, 6H), 6,77 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,12 (s, 9H).

Stadio 5:



$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (277 mg, 0,38 mmol) e CuI (73 mg, 0,38 mmol) sono stati aggiunti a una soluzione di N-(4-(((tert-butildifenilsilil)ossi)metil)-2-iodo-5-(metilsolfonil)fenil)metansolfonammide (2,45 g, 3,8 mmol) in THF (20 ml) e Et_3N (10 ml). La miscela è stata bonificata con azoto per 10 minuti, operazione seguita dall'aggiunta di 4-metilpent-1-in-3-olo (745 mg, 7,6 mmol) e è stata lasciata sotto agitazione a 65°C per 8 h. La miscela di reazione è stata diluita con EtOAc (50 ml) e lavata con HCl 1N (50 ml). Lo strato organico

è stato separato, e lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (3 x 50 ml). La soluzione organica combinata è stata lavata con salamoia, essiccata su solfato di sodio anidro, filtrata e concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia lampo su gel di silice effettuando l'eluizione con EtOAc/esani (3/7) a fornire 1-(5-(((tert-butildifenilsilil)ossi)-metil)-1,6-bis(metilsolfonil)-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-olo (2,1 g, 90% di resa). **LC-MS** m/z 614 [M+H]⁺. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71 - 7,67 (s, 4H), 7,46 - 7,35 (m, 6H), 6,77 (s, 1H), 5,21 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 6,94 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,61 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,37 - 2,32 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 147,25, 135,54, 135,28, 135,00, 133,66, 133,00, 132,89, 129,96, 127,85, 121,68, 115,96, 108,69, 72,30, 62,98, 44,33, 41,59, 32,88, 26,89, 20,23, 19,30, 17,61.

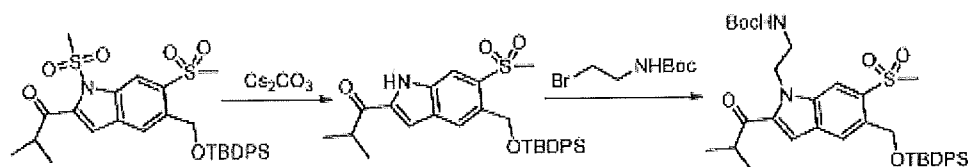
Stadio 6:



Ad una soluzione tenuta sotto agitazione di 1-(5-(((tert-butildifenilsilil)ossi)-metil)-1,6-bis(metilsolfonil)-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-olo (2,3 g, 3,8 mmol) in CH₂Cl₂ secco (25 ml) è stato aggiunto periodiano di Dess-Martin (1,94 g, 4,56 mmol) in una sola porzione. La miscela è stata lasciata sotto agitazione a rt per 2 h. La reazione è stata spenta con una soluzione di Na₂S₂O₃ (5 g in 30 ml di H₂O) e soluzione satura di idrogenocarbonato di sodio (40 ml). La miscela è stata estratta con EtOAc (3 x 80 ml). La soluzione organica combinata è stata lavata con salamoia, essiccata su solfato di sodio anidro, filtrata e concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia lampo su gel di silice effettuando l'eluizione con EtOAc/esani (2/8) a fornire 1-(5-(((tert-butildifenilsilil)ossi)-metil)-1,6-bis(metilsolfonil)-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-one (2,0 g, 86% di resa). **LC-MS** m/z 612 [M+H]⁺. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,69 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,70 - 7,68 (m, 4H), 7,46 - 7,36 (m, 6H), 7,22 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,13 (s, 9H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ

197,83, 141,53, 136,69, 136,05, 135,50, 135,04, 132,81, 131,14, 129,99, 127,88, 123,17, 117,12, 114,21, 62,87, 44,19, 44,03, 39,09, 26,88, 19,30, 18,41.

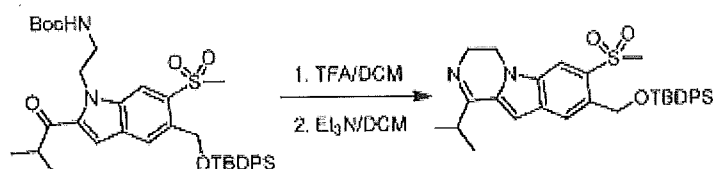
Stadio 7:



A una soluzione tenuta sotto agitazione di 1-(5-(((tert-butildifenilsilil)ossi)metil)-1,6-bis(metilsolfonil)-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-one (780 mg, 1,27 mmol) in THF / metanolo (15 ml / 15 ml) è stato aggiunto Cs_2CO_3 (1,25 g, 3,83 mmol) in una sola porzione. La miscela è stata lasciata sotto agitazione a rt per 4 h e concentrata sotto vuoto a fornire il prodotto grezzo 1-(5-(((tert-butildifenilsilil)ossi)metil)-6-(metilsolfonil)-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-one. Il composto è stato utilizzato per la reazione dello stadio successivo senza ulteriore purificazione. A una soluzione di 1-(5-(((tert-butildifenilsilil)ossi)metil)-6-(metilsolfonil)-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-one grezzo, 2-(Boc-ammino)etil bromuro (2,8 g, 12 mmol) e ioduro di tetrabutylammonio (235 mg, 0,63 mmol) in CH_2Cl_2 / toluene (2 ml / 4 ml) è stata aggiunta una soluzione acquosa al 40% di NaOH (20 ml). La miscela è stata lasciata sotto agitazione a rt per 20 h. La miscela di reazione è stata diluita con CH_2Cl_2 (40 ml) e lavata con H_2O (50 ml). Lo strato organico è stato separato, e lo strato acquoso è stato estratto con CH_2Cl_2 (4 x 50 ml). La soluzione organica combinata è stata lavata con salamoia, essiccata su solfato di sodio anidro, filtrata e concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia lampo su gel di silice effettuando l'eluizione con CH_2Cl_2 /metanolo (95/5) a fornire tert-butil (2-(5-(((tert-butildifenilsilil)ossi)metil)-2-isobutirril-6-(metilsolfonil)-1H-indol-1-il)etil)carbammato (300 mg, 35% di resa per due stadi). Per 1-(5-(((tert-butildifenilsilil)ossi)metil)-6-(metilsolfonil)-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-one: **LC-MS** m/z 556 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Per tert-butil (2-(5-(((tert-butildifenilsilil)ossi)metil)-2-isobutirril-6-(metil-solfonil)-1H-indol-1-il)etil)-carbammato: **LC-MS** m/z 699 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 4H),

7,47 - 7,35 (m, 7H), 5,21 (s, 2H), 4,72 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,55 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,33 - 3,26 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,30 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,28 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,11 (s, 9H).

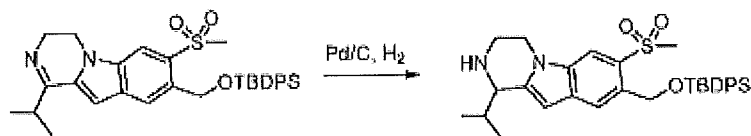
Stadio 8:



A una soluzione di tert-butil (2-(5-(((tert-butildifenilsilil)ossi)metil)-2-isobutiril-6-(metil-solfonil)-1H-indol-1-il)etil)carbammato (250 mg, 0,37 mmol) in CH_2Cl_2 (5,0 ml) è stato aggiunto acido trifluoroacetico (1,0 ml) e la miscela è stata lasciata sotto agitazione a rt per 1 h. L'eccesso di TFA è stato rimosso mediante evaporazione azeotropica con toluene sotto pressione ridotta. Il residuo è stato nuovamente disciolto in CH_2Cl_2 (5 ml) e Et_3N (0,5 ml) è stato poi aggiunto. La miscela di reazione è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 45 min e concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia lampo su gel di silice effettuando l'eluizione con CH_2Cl_2 /metanolo (98/2) a fornire 8-(((tert-butildifenilsilil)ossi)-metil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indolo (135 mg, 65% di resa).

LC-MS m/z 559 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Stadio 9:



Una soluzione di 8-(((tert-butildifenilsilil)-ossi)metil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indolo (140 mg, 0,25 mmol), palladio al 10% su carbone vegetale (37 mg, 0,025 mmol) e metanolo (5 ml) è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente sotto 1 atmosfera di idrogeno per 3 h. La miscela è stata filtrata attraverso Celite® e la Celite® è stata lavata accuratamente con metanolo. Il sol-

vente combinato è stato rimosso sotto pressione ridotta a fornire 8-(((tert-butildifenil-silil)ossi)metil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidropirazino[1,2-a]indolo. Il composto è stato utilizzato direttamente senza ulteriore purificazione. Una piccola porzione di prodotto è stata purificata mediante cromatografia per la caratterizzazione. **LC-MS** m/z 561 [M+H]⁺. **¹H NMR** (400 MHz, CD₃OD): δ 8,00 (s, 1H), 7,73 - 7,70 (m, 5H), 7,47 - 7,40 (m, 6H), 6,36 (s, 1H), 5,20 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 4,24 - 4,19 (m, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 2H), 3,52 - 3,47 (m, 1H), 3,20 - 3,13 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,47 - 2,39 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 143,06, 135,68, 134,04, 133,31, 131,52, 130,26, 129,79, 129,51, 127,77, 121,39, 111,22, 97,14, 63,76, 59,28, 45,00, 42,94, 42,47, 31,55, 26,94, 19,72, 19,31, 16,49.

Preparazione 5

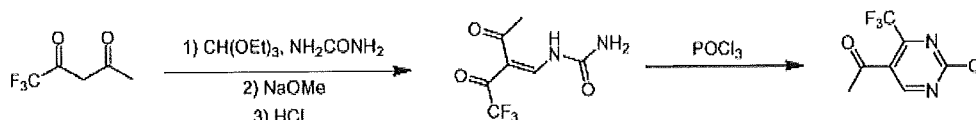
1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanone

Metodo 1:



A -78°C, a una soluzione di 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbonil cloruro (2,45 g, 10 mmol) in THF secco (50 ml) è stata aggiunta una soluzione di MeMgCl in THF (3,0 M, 4 ml, 12 mmol) lentamente e la miscela di reazione è stata lasciata sotto agitazione a -78°C per 45 min. NH₄Cl acquoso saturo (2 ml) e acqua (4 ml) sono stati poi aggiunti. Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (2 X 10 ml), e gli estratti combinati sono stati essiccati con Na₂SO₄ e concentrati sotto pressione ridotta. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su silice effettuando l'eluizione con EtOAc/esani (1/9) a fornire 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanone (675 mg, 30% di resa). **LC-MS** m/z 225 [M+H]⁺. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,86 (s, 1H), 2,65 (s, 3H).

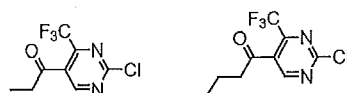
Metodo 2:



A una soluzione di 1,1,1-trifluoropentan-2,4-dione (200 g, 1,30 mol) in etanolo (200 ml) sono stati aggiunti urea (78 g, 1,30 mol) e $\text{CH}(\text{OEt})_3$ (211,5 g, 1,43 mol). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a 80°C per 4h. La sospensione densa risultante è stata filtrata. Il pannello di filtrazione è stato sospeso in metanolo (300 ml) e è stato aggiunto MeONa (77,2 g, 1,43 mol). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a ricadere per 5 h, operazione seguita da una lenta aggiunta di HCl (4N) fino a pH 3 a temperatura ambiente. La sospensione densa risultante è stata filtrata e il pannello di filtrazione è stato essiccato sotto vuoto a fornire il composto (E)-1-(2-acetil-4,4,4-trifluoro-3-ossobut-1-en-1-il)urea (196 g, 67,3% di resa) nella forma di un solido bianco. **$^1\text{H NMR}$** ($\text{DMSO}-d_6$ 300 MHz): (Z/E) δ 10,15-10,13 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,69-7,66 (m, 2H), 2,25 (s, 3H). **LC-MS MS** (ESI) m/z 206,8 [$\text{M} - 18 + \text{H}$] $^+$.

Una miscela di composto (E)-1-(2-acetil-4,4,4-trifluoro-3-ossobut-1-en-1-il)urea (55 g, 0,25 mol) e POCl_3 (240,7 g, 1,57 mol) è stata tenuta sotto agitazione a 100°C per 3 h. La miscela è stata aggiunta goccia a goccia a acqua (1,5 l) a rt ed estratta con EtOAc (3 X 500 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (500 ml), essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia in colonna effettuando l'eluizione con PE / EtOAc 3/1 a fornire il composto 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanone (23,5 g, 42,7% di resa) nella forma di un olio giallo chiarissimo. **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 300 MHz): δ 8,80 (s, 1H), 2,58 (s, 3H). **$^{19}\text{F NMR}$** (920-083-1A CDCl_3 400 MHz): δ -65,5 ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (903-158-1A CDCl_3 400 MHz): δ 195,9, 162,3, 160,1, 153,8 (dd, $J = 50$ Hz), 130,9, 119,5 (dd, $J = 366$ Hz), 30,7.

1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-one e 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)butan-1-one



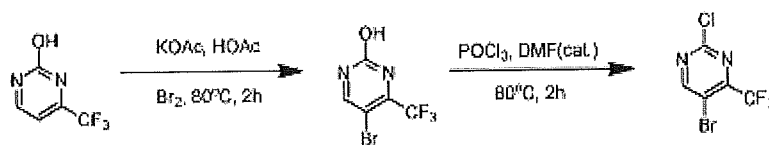


I composti del titolo sono stati preparati mediante il metodo 1 con l'utilizzo degli appropriati reagenti di Grignard.

Preparazione 6

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

Il composto del titolo è stato preparato con l'utilizzo di una procedura modificata basata su Ondi, L. et al., Eur. J. Org. Chem. 2004, 3714.



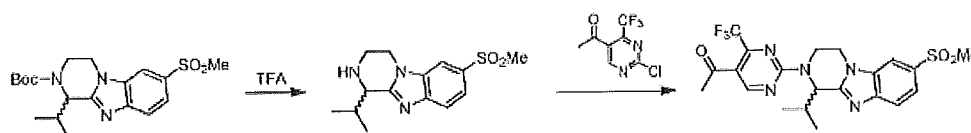
Una miscela di 4-(trifluorometil)pirimidin-2-olo (6,05 g, 36,9 mmol), KOAc (10,85 g, 3 eq.), acido acetico (80 ml), e bromo (5,9 g, 1 eq.) è stata riscaldata per 2 h a 80°C. Dopo essere stata raffreddata a rt, la miscela è stata concentrata. Il residuo è stato ripartito tra EtOAc e acqua. Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (2x). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su Na₂SO₄. Dopo filtrazione e concentrazione, il prodotto solido bianco grezzo (9,38 g, resa quantitativa) è stato utilizzato per gli stadi successivi senza ulteriore purificazione.

Una miscela di 5-bromo-4-(trifluorometil)-pirimidin-2-olo (1,35 g, 5,56 mmol), POCl₃ (15 ml), e DMF (2 gocce, quantità catalitica) è stata riscaldata per 2 h a 80°C. La miscela è stata raffreddata a 0°C mediante un bagno di acqua e ghiaccio. Sono stati aggiunti dei pezzetti di ghiaccio alla miscela tenuta sotto agitazione (esoterma). Dopo agitazione per 20 minuti (il ghiaccio aggiunto dovrebbe essersi sciolto), è stata aggiunta una certa quantità di idrogenocarbonato di sodio acquoso saturo (circa 15 ml) con cautela allo scopo di neutralizzare una certa quantità di acido. La miscela è stata estratta con esani (3x). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su Na₂SO₄. Dopo filtrazione e concentrazione (solo mediante evaporatore rotante! Il prodotto è volatile), 5-bromo-2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina, nella forma di un olio limpido (1,32 g, 91% di resa), è stata utilizzata come materiale grezzo per gli stadi succes-

sivi senza ulteriore purificazione.

Esempio 1

1-(2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo-[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanone



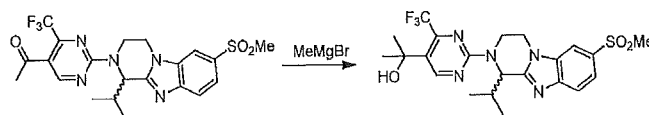
Ad una soluzione di tert-butil 1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carbossilato (30 mg, 0,08 mmol, dalla preparazione 1) in CH_2Cl_2 (1 ml) è stato aggiunto TFA (0,2 ml) sotto N_2 . La miscela è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela è stata concentrata a fornire 1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina (30 mg, sale di TFA) nella forma di un solido giallo, che è stato utilizzato per lo stadio successivo senza ulteriore purificazione.

A una soluzione di 1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina (7,50 mg, 0,03 mmol) in DMSO (1 ml) sono stati aggiunti 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanone (11,5 mg, 0,05 mmol) e DIEA (9,90 mg, 0,08 mmol) sotto N_2 . La miscela è stata tenuta sotto agitazione a 100°C per 2 h. La miscela è stata diluita con acqua (10 ml) ed estratta con EtOAc (3x10 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (10 ml), essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati, concentrati e poi purificati mediante HPLC preparativa a fornire una miscela racemica di 1-(2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]-imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il)etanone (2,40 mg, 20% di resa) nella forma di un solido bianco. **LC-MS** m/z 482,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **$^1\text{H NMR}$** (CD_3OD 400MHz): δ 8,76 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,84-7,83 (m, 1H), 6,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,45 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,20 (largo s, 1H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,60-2,46 (m, 4H), 1,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

Esempio 2



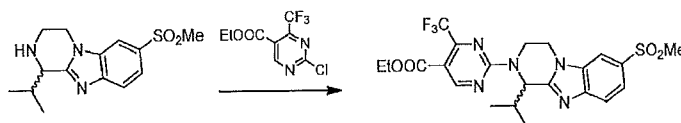
2-(2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo-[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-olo



A una soluzione di 1-(2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanone (20 mg, 0,04 mmol, preparata conformemente all'esempio 1) in THF (5 ml) è stato aggiunto MeMgBr (0,6 ml, 0,20 mmol) goccia a goccia a 0°C sotto N₂. La miscela è stata tenuta sotto agitazione a 0°C per 2 h. La miscela è stata spenta con NH₄Cl acquoso saturo (10 ml) ed estratta con CH₂Cl₂ (3 × 10 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (10 ml), essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati, concentrati e poi purificati mediante TLC preparativa a fornire una miscela racemica di 2-(2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-olo (6,90 mg, 33% di resa) nella forma di un solido bianco. **LC-MS** m/z 498,2 [M+H]⁺. **¹H NMR** (CDCl₃ 400MHz): δ 8,79 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 6,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,35 (dd, *J* = 4,4 e 14,0 Hz, 1H), 4,33-4,27 (m, 1H), 4,25-4,12 (m, 1H), 3,88-3,73 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,57-2,48 (m, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,66 (s, 6H), 1,32 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,09 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Esempio 3

Etil 2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidro-benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossilato

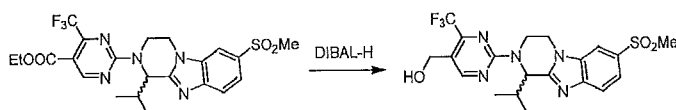


A una soluzione di 1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazina (5,0 mg, 0,02 mmol, preparata conformemente all'esempio 1) in DMSO (1 ml) è stato aggiunto etil 2-cloro-

4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossilato (8,7 mg, 0,03 mmol), DIEA (6,6 mg, 0,05 mmol) sotto N₂. La miscela è stata tenuta sotto agitazione a 100°C per 2 h. La miscela è stata diluita con acqua (5 ml) ed estratta con EtOAc (3 x 5 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (5 ml), essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati, concentrati e poi purificati mediante TLC preparativa a fornire una miscela racemica di etil 2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenczo[4,5]-imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-carbossilato (5,6 mg, 64% di resa) nella forma di un solido bianco. **LC-** m/z 512,2 [M+H]⁺. **¹H NMR** (CDCl₃ 400MHz): δ 8,98 (s, 1H), 8,07-7,98 (m, 1H), 7,93-7,83 (m, 2H), 6,16 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,53-5,41 (m, 1H), 4,43-4,32 (m, 3H), 4,28-4,16 (m, 1H), 3,92-3,79 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,61-2,46 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,38-1,32 (m, 3H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Esempio 4

(2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenczo-[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanolo

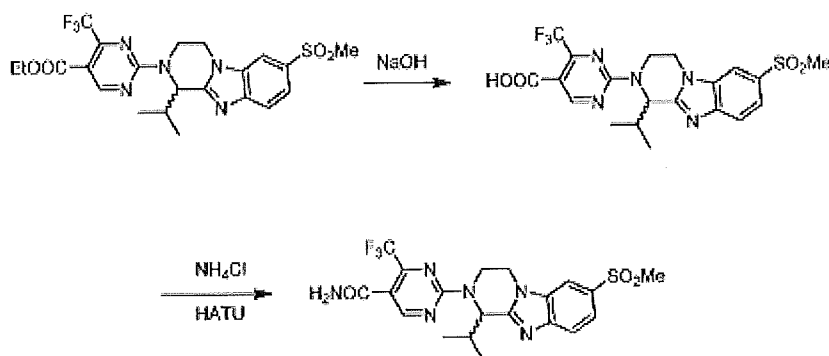


A una soluzione di etil 2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenczo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossilato (10 mg, 0,02 mmol, preparata conformemente all'esempio 3) in toluene anidro (0,5 ml) è stato aggiunto DIBAL-H (0,2 ml, 0,20 mmol, 1M in THF) goccia a goccia a -78°C sotto N₂. La miscela è stata tenuta sotto agitazione a -78°C per 2 h. NH₄Cl acquoso (5 ml) a -78°C è stato poi aggiunto alla miscela, che è stata poi estratta con EtOAc (3 x 5 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (5 ml), essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati, concentrati e poi purificati mediante HPLC preparativa basica a fornire una miscela racemica di (2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenczo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il)metanolo (5,80 mg, 63% di resa) nella forma di un solido bianco. **LC-MS** m/z 470,1 [M+H]⁺. **¹H NMR** (CDCl₃ 400MHz): δ 8,68 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93-7,81 (m, 2H), 6,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,38 (dd, J = 5,2 Hz, J = 14,4 Hz, 1H), 4,74 (s,

2H), 4,38-4,30 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,86-3,76 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,56-2,47 (m, 1H), 1,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,08 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Esempio 5

2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidro-benzo-[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossiammide



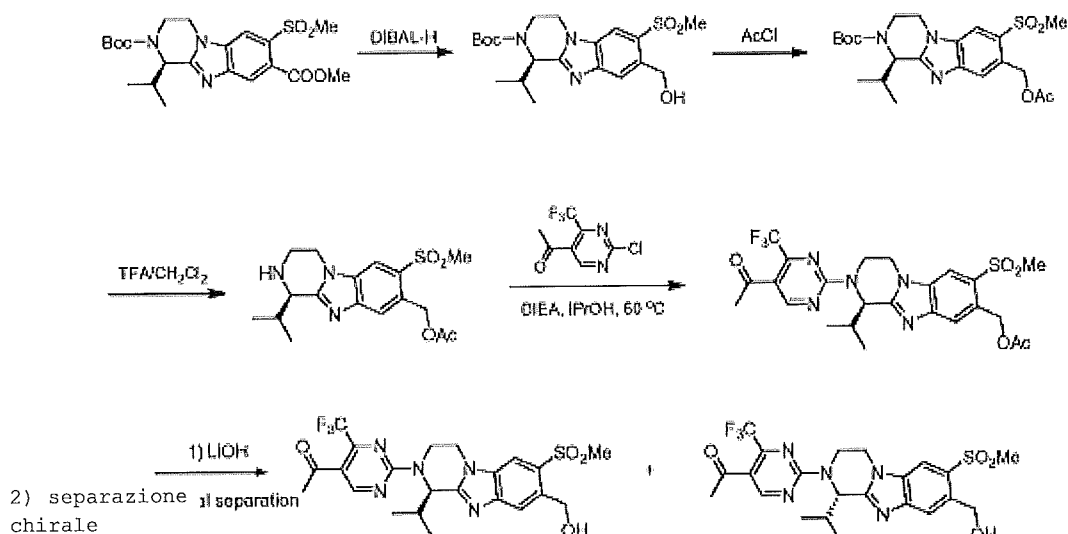
Ad una soluzione di etil 2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossilato (20 mg, 0,04 mmol, preparata conformemente all'esempio 3) in MeOH (3 ml), H₂O (1 ml) è stato aggiunto NaOH (4,7 mg, 0,12 mmol). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per tutta la notte. La miscela è stata diluita con acqua (10 ml), acidificata con HCl 1N a pH=3-4 ed estratta con EtOAc (3 × 10 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (10 ml), essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati, e concentrati a fornire acido 2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossilico (20 mg, 100% di resa) nella forma di un solido giallo, che è stato utilizzato per lo stadio successivo senza ulteriore purificazione.

Ad una soluzione di acido 2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossilico (50 mg, 0,10 mmol) in DMF (10 ml) sono stati aggiunti HATU (59 mg, 0,16 mmol), NH₄Cl (100 mg, 1,97 mmol), Et₃N (30 mg, 0,31 mmol) sotto N₂. La miscela è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 h. La miscela è stata diluita con acqua (15 ml)

ed estratta con EtOAc (3 × 15 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (15 ml), essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati, concentrati e purificati mediante HPLC preparativa basica a fornire una miscela racemica di 2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]-imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-carbossiamide (13,4 mg, 27% di resa) nella forma di un solido bianco. **LC-MS** m/z 483,1 [M+H]⁺. **¹H NMR** (CDCl₃ 400MHz): δ 8,77 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92-7,83 (m, 2H), 6,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,78 (largo s, 2H), 5,48-5,38 (m, 1H), 4,41-4,34 (m, 1H), 4,25-4,12 (m, 1H), 3,87-3,77 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,52 (largo s, 1H), 1,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,10 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Esempio 6

(R)-1-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metil-solfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanone e (S)-1-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metil-solfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanone



Si è verificata racemizzazione nel corso della sintesi

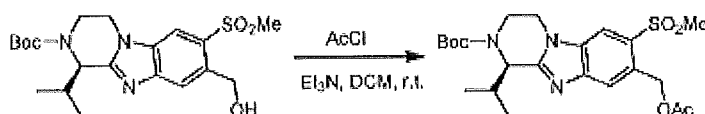
Stadio 1



In un pallone a tre colli da 50 ml contenente (R)-2-tert-butil 8-metil 1-isopropil-7-(metil-solfonil)-3,4-

diidrobenczo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2,8(1H)-dicarbossilato (250 mg, 0,554 mmol, dalla preparazione 2) in DCM (5 ml) è stato aggiunto DIBAL-H (1,70 ml, 1,67 mmol, 1,0 M in toluene) goccia a goccia a -78°C sotto N_2 . La miscela è stata tenuta sotto agitazione a -78°C per 3 h. La reazione è stata spenta con cloruro d'ammonio acquoso saturo (10 ml) a -78°C . Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (3 X 20 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua (15 ml) e salamoia, e poi essiccati su solfato di sodio anidro. La miscela è stata filtrata e il filtrato è stato evaporato sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia in colonna su gel di silice effettuando l'eluizione con PE: EtOAc 8:1~2:1 a fornire (R)-tert-butil 8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenczo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carbossilato (175 mg, 74,1% di resa) nella forma di un solido bianco.

Stadio 2



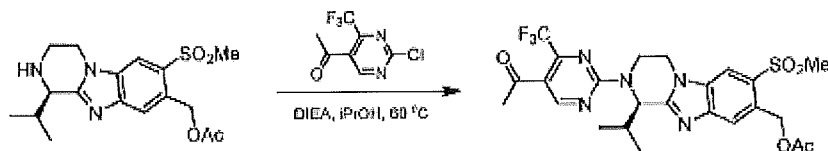
In un pallone a fondo rotondo a tre colli da 50 ml contenente (R)-tert-butil 8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenczo[4,5]-imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carbossilato (236 mg, 0,558 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) sono stati aggiunti Et_3N (169 mg, 1,67 mmol) e AcCl (87 mg, 1,12 mmol) sotto N_2 . La miscela è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 10 min. La reazione è stata spenta con acqua (20 ml). Lo strato acquoso è stato estratto con CH_2Cl_2 (3 X 20 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua (25 ml) e salamoia, e poi essiccati su solfato di sodio anidro. La miscela è stata filtrata e il filtrato è stato evaporato sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia in colonna su gel di silice effettuando l'eluizione con PE: EtOAc 8:1~4:1 a fornire (R)-tert-butil 8-(acetossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenczo[4,5]-imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carbossilato (210 mg, 81,1% di resa) nella forma di un solido giallo.

Stadio 3



TFA (1 ml) è stato aggiunto goccia a goccia a una soluzione contenente (R)-tert-butil 8-(acetossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo-[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-carbossilato (210 mg, 0,452 mmol) in DCM (5 ml) a temperatura ambiente. La miscela è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. La TLC ha mostrato che il composto **3** era stato consumato completamente. I solventi sono stati rimossi sotto pressione ridotta a 30°C e poi è stato aggiunto DCM (10 ml). La miscela è stata neutralizzata mediante una soluzione satura di idrogenocarbonato di sodio a pH=8. La miscela è stata estratta con DCM (3 X 20 ml) e gli strati organici combinati sono stati essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati sotto vuoto a fornire (R)-(1-isopropil-7-(metil-solfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]-pirazin-8-il)metil acetato (160 mg, 97,1% di resa) nella forma di un solido bianco, che è stato utilizzato direttamente per lo stadio successivo senza ulteriore purificazione.

Stadio 4

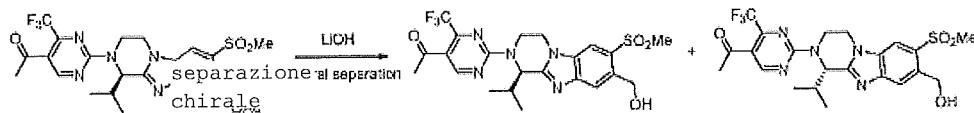


Ad una soluzione di (R)-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)metil acetato (160 mg, 0,456 mmol) in *i*PrOH (4 ml) e DCM (2 ml) sono stati aggiunti 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanone (306 mg, 1,37 mmol) e DIEA (353 mg, 2,74 mmol). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a 60°C per tutta la notte. È stata aggiunta acqua (5 ml) alla miscela e lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (2 X 10 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua (2 X 10 ml) e salamoia, essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante TLC preparativa a fornire (R)-(2-(5-acetil-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)metil acetato (150 mg,



44,4% di resa) nella forma di un olio giallo.

Stadio 5



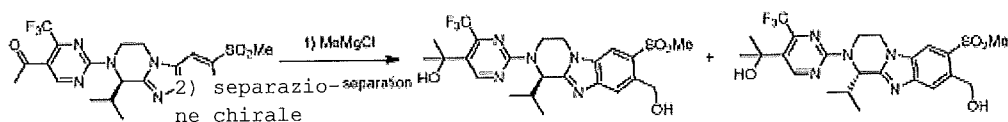
Ad una soluzione di (R)-(2-(5-acetil-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metil-solfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)metil acetato (100 mg, 0,181 mmol) in THF (2 ml) e H₂O (2 ml) è stato aggiunto LiOH (38 mg, 0,905 mmol). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 10 minuti. La miscela è stata estratta con EtOAc (3 X 10 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa basica a fornire il prodotto grezzo (53,1 mg, 55,9% di resa). Il prodotto grezzo è stato separato mediante SFC a fornire (R)-1-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanone (32,90 mg, **isomero 1**) nella forma di un solido bianco e (S)-1-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanone (16,90 mg, **isomero 2**) nella forma di un solido bianco. **Isomero 1**: (R)-1-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metil-solfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanone. **HPLC chirale analitica**: $t_R = 7,280$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: AS-H_5_5 40_2,35ML). **LC-MS** m/z 512,1 [M + H]⁺. **¹H NMR** (CD₃OD 400 MHz): δ 9,00 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,11-6,07 (m, 1H), 5,49-5,32 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,54 (dd, $J = 3,6$ Hz e 12,4 Hz, 1H), 4,24 (dt, $J = 4,8$ e 12,0 Hz, 1H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,61-2,57 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,29 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). **Isomero 2**: (S)-1-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]-imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il)etanone

HPLC chirale analitica: $t_R = 8,485$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: AS-H_5_5

40_2,35ML). **LC-MS** m/z 512,1 [M+H]⁺. **¹H NMR** (CD₃OD 400 MHz): δ 9,00 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,12-6,08 (m, 1H), 5,48-5,31 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,56 (dd, J = 3,6 Hz e 12,4 Hz, 1H), 4,24 (dt, J = 4,8 e 12,0 Hz, 1H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,61-2,58 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Esempio 7

(R)-2-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metil-solfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-propan-2-olo e **(S)-2-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]-imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il)propan-2-olo**



Materiale di partenza parzialmente racemizzato

A **(R)-2-(2-(5-acetil-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)metil acetato** (150 mg, 0,271 mmol, parzialmente racemizzato) è stato aggiunto MeMgCl (3,0 M in toluene, 0,50 ml, 1,36 mmol) a -10°C. La miscela è stata tenuta sotto agitazione a -10°C per 3 ore. E' stata aggiunta una soluzione satura di NH₄Cl (10 ml) a -10°C e la miscela è stata filtrata. Lo strato acquoso è stato estratto con DCM (3 X 20 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante TLC preparativa a fornire la miscela racemica (65,0 mg, 45,5% di resa) nella forma di un solido bianco. La miscela racemica è stata purificata mediante separazione per SFC a fornire **(R)-2-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]-imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il)-propan-2-olo** (16,20 mg, **isomero 1**) e **(S)-2-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metil-solfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-olo**

(9,10 mg, **isomero 2**) nella forma di solidi bianchi.

Isomero 1: (R)-2-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]-imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il)propan-2-olo. **HPLC chirale analitica:** $t_R = 8,600$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: OD-H_3_5 40_2,35ML). **LC-MS MS (ESI) m/z 528,2 [M + H]⁺.** **¹H NMR** (CD₃OD 400MHz): δ 8,87 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,31 (dd, $J = 5,2$ e 14,4 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,59-2,51 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

L'**isomero 1** può essere ricristallizzato nella forma di un sale di acido cloridrico in conformità con la procedura seguente:

Ad una soluzione di (R)-2-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]-imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il)propan-2-olo (52 mg, 0,1 mmol) in metanolo (2 ml) è stato aggiunto acetil cloruro (7 μ l, 0,1 mmol) e la miscela è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 4 h. Metanolo è stato rimosso sotto pressione ridotta. Il grezzo risultante è stato sciolto in una miscela di acetone e EtOAc (2,5 ml / 2,5 ml) operazione seguita da filtrazione. Al filtrato, sono stati aggiunti lentamente esani (0,4 ml) con riscaldamento intermittente. Lasciare a riposo la soluzione a temperatura ambiente fino a quando non si formano dei cristalli. I cristalli sono stati raccolti mediante filtrazione. **p.f.** 176-179°C

LC-MS m/z 528 [M+H]⁺. **¹H NMR** (400 MHz, CD₃OD): δ 8,95 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,43 (dd, $J_1 = 14,4$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,70 (dd, $J_1 = 12,8$ Hz, $J_2 = 3,6$ Hz, 1H), 4,34 (td, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, 1H), 3,92 (dddd, $J_1 = 14,4$ Hz, $J_2 = 12,8$ Hz, $J_3 = 4,8$ Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,13 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

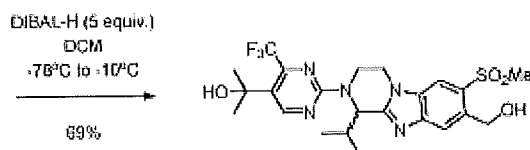
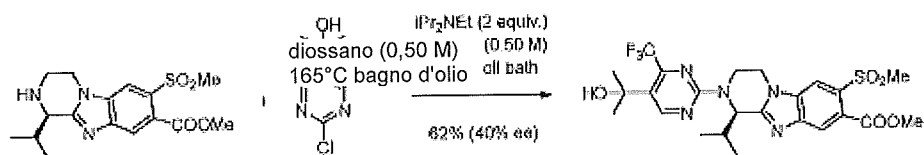
Isomero 2: (S)-2-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]-imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il)propan-2-olo. **HPLC chirale analitica:** $t_R = 6,680$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: OD-H_3_5 40_2,35ML). **LC-MS MS (ESI) m/z 528,2 [M + H]⁺.** **¹H NMR** (CD₃OD 400MHz): δ 8,87 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,31 (dd, $J = 4,4$ e



14,0 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,51-4,47 (m, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,60-2,51 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Alternativamente, un miscela racemica di 2-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-olo è stata preparata mediante il seguente metodo.

(rac)-2-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-olo



miscela racemica

(R)-metil-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-carbossilato (224 mg, 0,639 mmol) e 2-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-olo (192 mg, 0,799 mmol) sono stati combinati in un piccolo flacone e sottoposti a distillazione azeotropica con benzene per rimuovere tutta l'eventuale acqua residua. Una miscela di diossano (1 ml) e iPr_2NEt (0,22 ml, 1,28 mmol) è stata degasata con N_2 per 10 minuti. Questa miscela è stata poi aggiunta nel flacone di reazione che è stato sigillato con un cappuccio rivestito di Teflon® che è stato poi avvolto con nastro di Teflon®. La sospensione risultante è stata poi introdotta in un bagno d'olio di silicone a $165^\circ C$, e a questo punto la miscela è diventata omogenea. La soluzione risultante è stata tenuta sotto agitazione a $165^\circ C$ per 21 ore. Dopo che i solventi sono stati rimossi mediante evaporatore rotante, la miscela è stata evaporata con l'utilizzo di ISCO

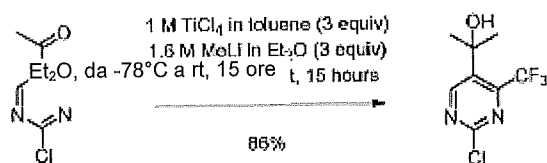


FCC, effettuando l'eluizione con 50% EtOAc in esani ad ottenere 219 mg di (R)-metil-2-(5-(2-idrossipropan-2-il)-4-(tri-fluorometil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metil-solfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-carbossilato nella forma di un solido bianco (62% di resa, 40% ee).

LC-MS MS (ESI) m/z 556,0 [M + H]⁺. **¹H NMR** (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,88 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,32 (dd, J = 4,8 and 14,0 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 3,2 e 12 Hz, 1H), 4,27-4,20 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,61-2,52 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

A una soluzione di (R)-metil-2-(5-(2-idrossipropan-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidro-benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-carbossilato (109 mg, 0,196 mmol) in DCM (4 ml) è stata aggiunta una soluzione di DIBAL-H in DCM (0,98 ml di una soluzione 1,0 M, 0,98 mmol) goccia a goccia a -78°C. La reazione si è riscaldata lentamente a -10°C in un arco di tempo approssimativamente di 1 ora, e a questo punto è stato aggiunto 1 ml di MeOH allo scopo di congelare l'eccesso di DIBAL-H. Sono stati aggiunti una soluzione acquosa satura di sale di Rochelle (tartrato di sodio e potassio (KNaC₄H₄O₆)) (5 ml) e DCM (5 ml) e la miscela è stata tenuta sotto agitazione vigorosa per 15 minuti. Lo strato in DCM è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con DCM (2 x 5 ml). Gli strati in DCM sono stati combinati, essiccati con l'utilizzo di Na₂SO₄ e evaporati a fornire il prodotto grezzo. Una purificazione con l'utilizzo di ISCO FCC effettuando l'eluizione con EtOAc al 70% in esani ha fornito 71 mg di 2-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-olo nella forma di una miscela racemica (69%). **LC-MS** MS (ESI) m/z 528,25 [M + H]⁺. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,72 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 4,4 e 14,0 Hz, 1H), 5,00-4,86 (m, 2H), 4,26-4,08 (m, 2H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,15(s, 3H), 3,15-3,10 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 1H), 1,96 (b, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

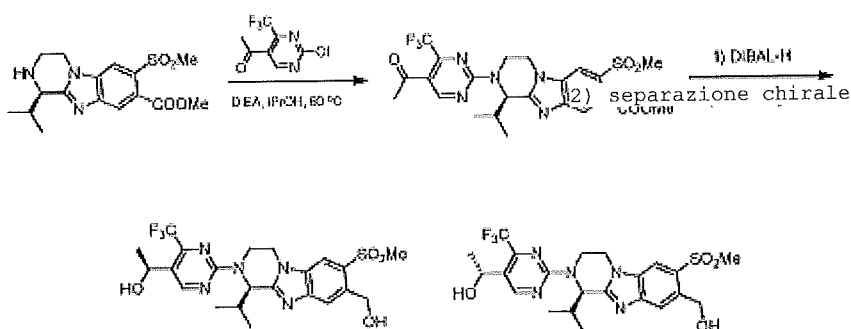
2-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-olo è stato preparato nella maniera seguente:

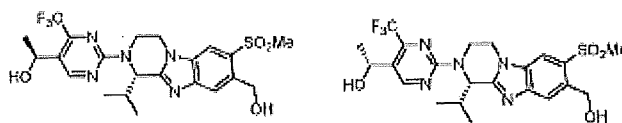


Ad una soluzione 1,0 M di TiCl_4 in toluene (6,67 ml, 6,67 mmol) è stata aggiunta una soluzione 1,6 M di MeLi in Et_2O (4,18 ml, 6,69 mmol) goccia a goccia a -78°C (bagno di ghiaccio secco e acetone). La soluzione scura risultante è stata tenuta sotto agitazione a -78°C per 30 minuti. Una soluzione di 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanone (500 mg, 2,23 mmol) in Et_2O (3 ml) è stata aggiunta goccia a goccia a -78°C . La reazione è stata lasciata riscaldare lentamente a temperatura ambiente in un vaso di dewar in un arco di tempo di 15 ore. L'analisi mediante TLC ha mostrato la completa conversione nel prodotto costituito dall'alcol terziario maggiormente polare. La miscela è poi stata raffreddata a 0°C e spenta con NH_4Cl acquoso saturo (10 ml) seguito da EtOAc (10 ml) per l'elaborazione. Lo strato in EtOAc è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (2 x 10 ml). Gli strati in EtOAc sono stati combinati, essiccati con l'utilizzo di Na_2SO_4 e evaporati a fornire il prodotto grezzo. Una purificazione con l'utilizzo di ISCO FCC effettuando l'eluizione con 20% EtOAc in esani ha fornito 459 mg di 2-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-olo (86% di resa) nella forma di un olio incolore. **LC-MS MS (ESI) m/z 241,12 [M + H]⁺**. **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,05 (s, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,67 (s, 6H).

Esempio 8

1-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanolo (4 isomeri)



Si è verificata racemizzazione nel corso della sintesi

A una soluzione di (R)-metil 1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo-[1,2-a]pirazin-8-carbossilato (220 mg, 0,627 mmol) in *i*PrOH (4 ml) e DCM (2 ml) sono stati aggiunti 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanone (421 mg, 1,88 mmol) e DIEA (485 mg, 3,76 mmol). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a 60°C per tutta la notte. È stata aggiunta acqua (5 ml) alla miscela e lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (2 X 10 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua (2 X 10 ml) e salamoia, essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante TLC preparativa a fornire (R)-metil 2-(5-acetil-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo-[1,2-a]pirazin-8-carbossilato (150 mg, 44,4% di resa) nella forma di un solido giallo.

In un pallone a tre colli da 50 ml contenente (R)-metil 2-(5-acetil-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidro-benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-carbossilato (150 mg, 0,278 mmol) in DCM (3 ml) è stato aggiunto DIBAL-H (1,10 ml, 1,11 mmol, 1,0 M in toluene) goccia a goccia a -78°C sotto N₂. La miscela è stata tenuta sotto agitazione a -78°C per 3 h. E' stata aggiunta una soluzione satura di NH₄Cl (10 ml) a -78°C e la miscela è stata filtrata. Lo strato acquoso è stato estratto con DCM (3 X 20 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante TLC preparativa a fornire la miscela racemica (81,0 mg, 56,7% di resa) nella forma di un solido bianco. La miscela racemica è stata purificata mediante separazione per SFC a fornire **isomero 1** (10,60 mg, 47,1 % di resa) nella forma di un solido bianco, **isomero 2** (7,10 mg, 31,6% di resa) nella forma di un solido bianco, **isomero 3** (4,70 mg, 26,1% di resa) nella forma di un solido bianco e **isomero 4** (6,00 mg, 33,3% di resa) nella forma di un solido bianco.



Isomero 1

HPLC chirale analitica: $t_R = 8,397$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: OD-H_5_5 40_2,35ML). **LC-MS MS (ESI)** m/z 514,1 $[M + H]^+$. **1H NMR** (CD_3OD 400MHz): δ 8,89 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,32 (dd, $J = 4,4$ e 14,4 Hz, 1H), 5,11-5,08 (m, 3H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,28-4,16 (m, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,72-2,39 (m, 1H), 1,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Isomero 2

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

Isomero 3

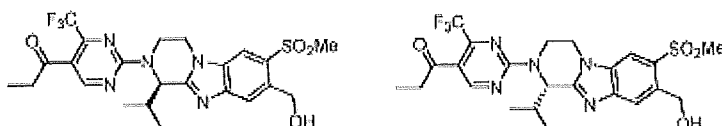
HPLC chirale analitica: $t_R = 7,666$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: AS-H_5_5 40_2,35ML). **LC-MS MS (ESI)** m/z 514,2 $[M + H]^+$. **1H NMR** (CD_3OD 400MHz): δ 8,89 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,32 (dd, $J = 4,0$ e 14,0 Hz, 1H), 5,11-5,08 (m, 3H), 4,51-4,47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

Isomero 4

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

Esempio 9

(R)-1-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metil-solfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-one e (S)-1-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]-pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-propan-1-one



I composti del titolo sono stati preparati seguendo una procedura analoga a quelle descritte nell'esempio 6 utilizzando 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-one al posto di 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-etanone.

Isomero 1: (R)-1-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]-imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il)propan-1-one. **HPLC chirale analitica:** $t_R = 6,87$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: OJ-H_3_5 40_2,5ML). **LC-MS** m/z 526,1 [M+H]⁺. **¹H NMR** (CD₃OD 400MHz): δ 8,94 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,17-6,02 (m, 1H), 5,43-5,32 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,54 (dd, $J = 4,0$ e $12,0$ Hz, 1H), 4,24 (dt, $J = 4,8$ e $12,0$ Hz, 1H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,93 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,61-2,55 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

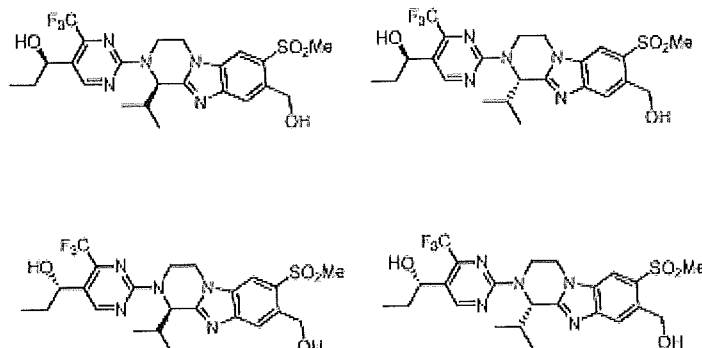
Isomero 2: (S)-1-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]-imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il)propan-1-one. **HPLC chirale analitica:** $t_R = 8,40$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: OJ-H_3_5 40_2,5ML). **LC-MS** m/z 526,1 [M+H]⁺. **¹H NMR** (CD₃OD 400MHz): δ 8,93 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,15-6,01 (m, 1H), 5,47-5,31 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,53 (dd, $J = 4,0$ e $12,0$ Hz, 1H), 4,24 (dt, $J = 4,8$ e $12,0$ Hz, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,92 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,60-2,55 (m, 1H), 1,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Esempio 10

1-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-



4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-olo (4 isomeri)



I composti del titolo sono stati preparati seguendo una procedura analoga a quelle descritte nell'esempio 8 utilizzando 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-one al posto di 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-etanone.

Isomero 1: un solido bianco. **HPLC chirale analitica:** $t_R = 6,529$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: OD-H_3_5 40_2,35ML). **LC-MS** m/z 528,2 $[M+H]^+$. **1H NMR** ($CDCl_3$ 400MHz): δ 8,81 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,38-5,34 (m, 1H), 5,05-5,02 (m, 2H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,21-4,17 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,06 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,52-2,50 (m, 1H), 1,94-1,93 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,08 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,99 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Isomero 2: un solido bianco. **HPLC chirale analitica:** $t_R = 7,502$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: OD-H_3_5 40_2,35ML). **LC-MS** m/z 528,2 $[M+H]^+$. **1H NMR** ($CDCl_3$ 400MHz): δ 8,82 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,39-5,34 (m, 1H), 5,05-5,02 (m, 2H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,21-4,16 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,10 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,52-2,49 (m, 1H), 2,01-2,00 (m, 1H), 1,80-1,75 (m, 2H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,08 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,99 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Isomero 3: un solido bianco. **HPLC chirale analitica:** $t_R = 5,173$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: OJ-H_3_5 40_2,35ML). **LC-MS** m/z 528,2 $[M+H]^+$. **1H NMR** ($CDCl_3$ 400MHz): δ 8,81 (s, 1H), 8,13

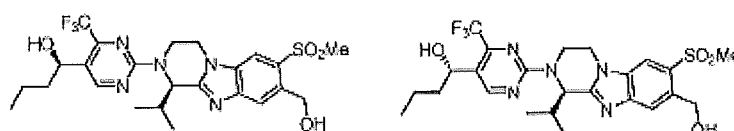


(s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,38-5,34 (m, 1H), 5,05-5,02 (m, 2H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,21-4,17 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,07 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,52-2,50 (m, 1H), 1,94-1,93 (m, 1H), 1,80-1,75 (m, 2H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,08 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,99 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Isomero 4: un solido bianco. **HPLC chirale analitica:** $t_R = 5,817$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: OJ-H_3_5_40_2,35ML). **LC-MS** m/z 528,2 [M+H]⁺. **¹H NMR** (CDCl₃ 400MHz): δ 8,81 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,38-5,35 (m, 1H), 5,05-5,04 (m, 2H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,21-4,18 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,06 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,52-2,50 (m, 1H), 1,94-1,93 (m, 1H), 1,81-1,75 (m, 2H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,08 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,99 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Esempio 11

(R)-1-(2-((R)-8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metil-solfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)butan-1-olo e **(S)-1-(2-((R)-8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]-imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il)butan-1-olo**



I composti del titolo sono stati preparati seguendo una procedura analoga a quelle descritte nell'esempio 8 utilizzando 1-(2-cloro-4-(trifluoro-metil)pirimidin-5-il)butan-1-one al posto di 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanone.

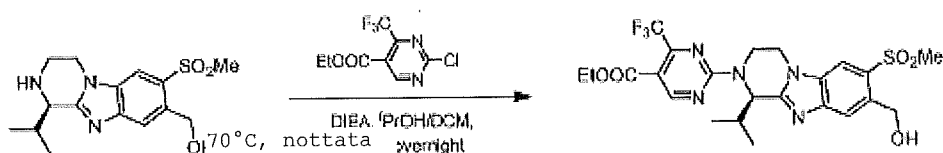
Isomero 1: **HPLC chirale analitica:** $t_R = 8,450$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: OD-H_3_5_40_2,35ML). **LC-MS** MS (ESI) m/z 542,1 [M + H]⁺. **¹H NMR** (CD₃OD 400 MHz): δ 8,87 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,36-5,33 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,54-4,51 (m, 1H), 4,27-4,20 (m, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,60-2,52 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 2H), 1,43-1,26

(m, 5H), 1,08 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,96 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Isomero 2: HPLC chirale analitica: $t_R = 10,264$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: OD-H_3_5_40_2,35ML). **LC-MS MS (ESI)** m/z 542,1 $[M + H]^+$. **1H NMR** (CD_3OD 400 MHz): δ 8,87 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,36-5,33 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,54-4,51 (m, 1H), 4,27-4,20 (m, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,60-2,52 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 2H), 1,43-1,26 (m, 5H), 1,08 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,96 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Esempio 12

(R)-etil 2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metil-solfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossilato



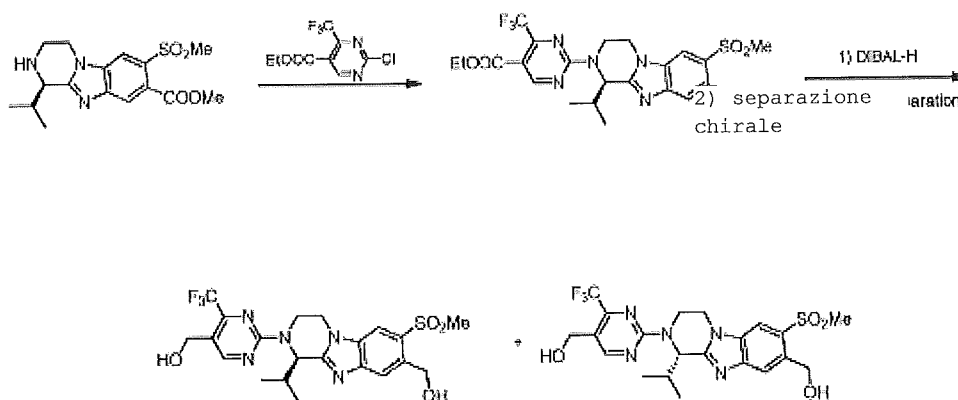
Ad una soluzione di (R)-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo-[1,2-a]pirazin-8-il)metanolo (30 mg, 0,093 mmol) in CH_2Cl_2 (0,5 ml) e iPrOH (0,5 ml) sono stati aggiunti etil 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossilato (36 mg, 0,14 mmol) e DIEA (36 mg, 0,28 mmol). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a $70^\circ C$ per tutta la notte. La miscela è stata concentrata sotto pressione ridotta. È stata aggiunta acqua (5 ml) alla miscela e lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (3 X 10 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua e salamoia, essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante TLC preparativa a fornire (R)-etil 2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-

(trifluorometil)pirimidin-5-carbossilato (42,0 mg, 83,7% di resa) nella forma di un solido bianco. **HPLC chirale analitica:** $t_R = 9,927$ min in 15 min di cromatografia, 96,74% ee (Metodo: OD-H_5_5_40_2,35ML). **LC-MS MS (ESI)** m/z 542,1 $[M + H]^+$. **1H NMR** (CD_3OD 300MHz): δ 8,96 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,12-6,00 (m, 1H), 5,45-5,29 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,51-4,47 (m, 1H), 4,33-4,18 (m, 3H), 3,91 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,63-2,47 (m, 1H), 1,35-1,26 (m, 6H), 1,05 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).



Esempio 13

(R)-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metil-solfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanolo e (S)-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metil-solfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanolo



Si è verificata racemizzazione nel corso della sintesi

A una soluzione di (R)-metil 1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo-[1,2-a]pirazin-8-carbossilato (80 mg, 0,228 mmol) in *i*PrOH (2 ml) e DCM (1 ml) sono stati aggiunti etil 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossilato (174 mg, 0,684 mmol) e DIEA (177 mg, 1,37 mmol). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a 60°C per tutta la notte. È stata aggiunta acqua (5 ml) alla miscela e lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (2 X 10 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua (2 X 10 ml) e salamoia, essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante TLC preparativa a fornire (R)-metil 2-(5-(etossi-carbonil)-4-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)-1-iso-propil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-carbossilato (75 mg, 57,8% di resa) nella forma di un solido giallo.

A una soluzione di (R)-metil 2-(5-(etossicarbonil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo-[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-carbossilato (75 mg, 0,132 mmol) in DCM (3 ml) è stato aggiunto DIBAL-H (1M in toluene, 0,50 ml, 0,528 mmol) a -78°C. La miscela è stata tenuta sotto agitazione a -78°C per 3 h. E' stata aggiunta una soluzione satura di NH₄Cl (10 ml) a -78°C e la mi-



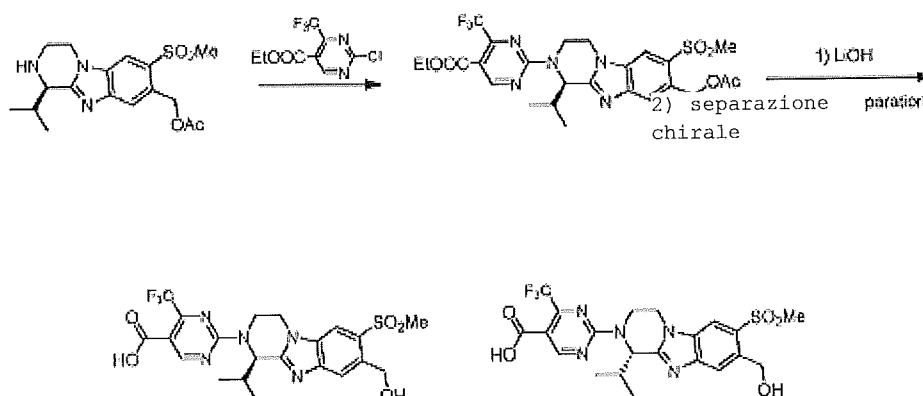
sceola è stata filtrata. Lo strato acquoso è stato estratto con DCM (3 X 20 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante TLC preparativa a fornire la miscela racemica (56,0 mg, 85,1% di resa) nella forma di un solido bianco. La miscela racemica è stata separata mediante separazione per SFC a fornire (R)-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metil-solfonil)-3,4-diidrobenczo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanolo (38,10 mg, isomero 1) e (S)-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenczo[4,5]-imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il)metanolo (11,90 mg, **isomero 2**) nella forma di solidi bianchi.

Isomero 1: (R)-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenczo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanolo. **HPLC chirale analitica:** $t_R = 10,281$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: AD-H_5_5_40_2,35ML). **LC-MS MS (ESI)** m/z 500,1 [M + H]⁺. **¹H NMR** (CD₃OD 400MHz): δ 8,73 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,33 (dd, $J = 4,4$ e 14,0 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,28-4,06 (m, 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,59-2,47 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Isomero 2: (S)-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenczo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanolo. **HPLC chirale analitica:** $t_R = 8,340$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: AD-H_5_5_40_2,35ML). **LC-MS MS (ESI)** m/z 500,1 [M + H]⁺. **¹H NMR** (CD₃OD 400MHz): δ 8,73 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,33 (dd, $J = 4,8$ e 14,4 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,52-4,45 (m, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,68-2,46 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Esempio 14

Acido (R)-2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metil-solfonil)-3,4-diidrobenczo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossilico e acido (S)-2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metil-solfonil)-3,4-diidrobenczo[4,5]-imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-carbossilico



Si è verificata racemizzazione nel corso della sintesi

La miscela di (R)-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)metil acetato (284 mg, 0,8 mmol), etil 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossilato (296 mg, 1,2 mmol, 1,5 eq.) e DIEA (310 mg, 2,4 mmol, 3 eq.) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{-PrOH}$ (3 ml/3 ml) è stata tenuta sotto agitazione a 80°C per 16 h. La TLC ha mostrato che il composto era stato consumato completamente PE : EtOAc = 1 : 1. I solventi sono stati rimossi sotto vuoto e il residuo è stato sciolto in EtOAc (10 ml). È stata aggiunta acqua (10 ml) alla miscela. La miscela è stata estratta con EtOAc (10 ml X 3). Gli strati organici sono stati essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia in colonna su gel di silice effettuando l'eluizione con PE : EtOAc 5:1 a fornire (R)-etil 2-(8-(acetossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossilato (0,41 g, 87% di resa) nella forma di un solido giallo chiarissimo.

A (R)-etil 2-(8-(acetossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossilato (0,1 g, 0,17 mmol) in MeOH / H_2O (5 ml / 1 ml) è stato aggiunto LiOH· H_2O (86 mg, 2 mmol). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 16 h. Il metanolo in eccesso è stato rimosso mediante vuoto a 40°C . È stata aggiunta acqua (5 ml) e la miscela è stata neutralizzata mediante HCl 1N a 0°C lentamente a pH = 6. Lo strato acquoso è stato estratto con CH_2Cl_2 (4 X 10 ml). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati sotto vuoto a fornire del prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante SFC a fornire acido (R)-2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-



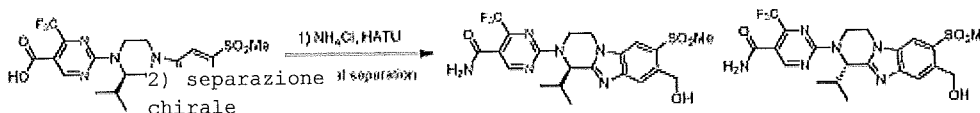
2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossilico (34,50 mg, 40% di resa, **isomero 1**) nella forma di un solido bianco e acido (S)-2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossilico (6,40 mg, 7% di resa, **isomero 2**) nella forma di solido bianco.

Isomero 1: acido (R)-2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]-imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-carbossilico. **HPLC chirale analitica:** $t_R = 6,474$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: OJ-H_3_5_40_2,35ML). **LC-MS MS (ESI)** m/z 514,0 $[M + H]^+$. **1H NMR** (CD_3OD 400 MHz): δ 9,05 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,20-6,15 (m, 1H), 5,50-5,35 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,35-4,20 (m, 1H), 4,03-3,89 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,70-2,53 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,08 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Isomero 2: acido (S)-2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]-imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-carbossilico. **HPLC chirale analitica:** $t_R = 8,468$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: OJ-H_3_5_40_2,35ML). **LC-MS MS (ESI)** m/z 514,0 $[M + H]^+$. **1H NMR** (CD_3OD 400 MHz): δ 9,02 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,20-6,15 (m, 1H), 5,50-5,35 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,35-4,20 (m, 1H), 4,03-3,89 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,70-2,50 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,08 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Esempio 15

(R)-2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metil-solfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossi-ammide e (S)-2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossiammide



Materiale di partenza parzialmente racemizzato

Ad una soluzione di acido (R)-2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-

Sy

diidrobenczo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossilico (100 mg, 0,19 mmol, parzialmente racemizzato) in DMF (2 ml) sono stati aggiunti HATU (97 mg, 0,25 mmol) e Et₃N (52 mg, 0,51 mmol). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 h. NH₄Cl (19 mg, 0,34 mmol) è stato aggiunto in una sola porzione. La miscela è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 16 h. È stata aggiunta acqua (10 ml) e lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (4 X 10 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua (3 X 10 ml) e salamoia, essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante TLC preparativa e separazione per SFC a fornire (R)-2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenczo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossiammide (55,2 mg, 56,7% di resa, **isomero 1**) nella forma di un solido bianco e (S)-2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenczo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossiammide (10,5 mg, 10,8% di resa, **isomero 2**) nella forma di solido bianco.

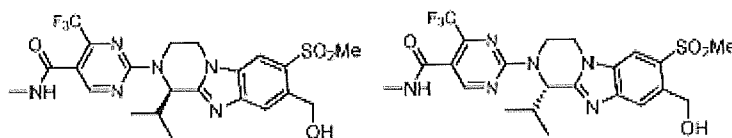
Isomero 1: (R)-2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenczo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossiammide. **HPLC chirale analitica:** t_R = 6,084 min in 15 min di cromatografia (Metodo: OJ-H_3_5 40_2,35ML). **LC-MS MS (ESI)** m/z 513,0 [M + H]⁺. **¹H NMR** (CD₃OD 400 MHz): δ 8,71 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,13-6,01 (m, 1H), 5,45-5,30 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,59-4,50 (m, 1H), 4,31-4,18 (m, 1H), 4,00-3,86 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,65-2,50 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Isomero 2: (S)-2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenczo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossiammide.

HPLC chirale analitica: t_R = 7,218 min in 15 min di cromatografia (Metodo: OJ-H_3_5 40_2,35ML). **LC-MS MS (ESI)** m/z 513,1 [M + H]⁺. **¹H NMR** (CD₃OD 400 MHz): δ 8,71 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,13-6,02 (m, 1H), 5,45-5,30 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,32-4,18 (m, 1H), 4,00-3,86 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,65-2,50 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Esempio 16

(R)-2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metil-solfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-N-metil-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-carbossiammide e (S)-2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]-imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-N-metil-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-carbossiammide



I composti del titolo sono stati preparati mediante una procedura analoga a quelle descritte nell'esempio 15 utilizzando metilammina sale di acido cloridrico al posto di cloruro d'ammonio in qualità di reagente.

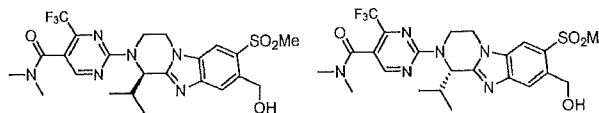
Isomero 1: (R)-2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-N-metil-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-carbossiammide. **HPLC chirale analitica:** $t_R = 6,355$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: AS-H_3_5 40_2,35ML). **LC-MS MS (ESI)** m/z 548,9 $[M + Na]^+$. **1H NMR** (CD_3OD 400 MHz): δ 8,68 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,14-6,00 (m, 1H), 5,45-5,30 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,30-4,18 (m, 1H), 4,00-3,86 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,66-2,51 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,15 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Isomero 2: (S)-2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-N-metil-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-carbossiammide. **HPLC chirale analitica:** $t_R = 6,486$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: AS-H_3_5 40_2,35ML). **LC-MS MS (ESI)** m/z 549,0 $[M + Na]^+$. **1H NMR** (CD_3OD 400 MHz): δ 8,68 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,14-6,00 (m, 1H), 5,45-5,30 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,62-4,52 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 4,02-3,87 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,67-2,51 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,11 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Esempio 17

(R)-2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metil-solfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-N,N-dimetil-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-carbossiammide e (S)-2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-

(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]-imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H-il)-N,N-dimetil-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-carbossiammide



I composti del titolo sono stati preparati mediante una procedura analoga a quelle descritte nell'esempio 15 utilizzando dimetilammina sale di acido cloridrico al posto di cloruro d'ammonio in qualità di reagente.

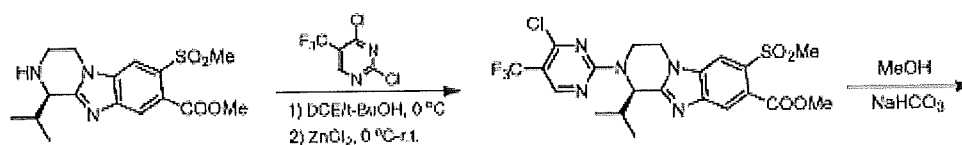
Isomero 1: (R)-2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H-il)-N,N-dimetil-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-carbossiammide. **HPLC chirale analitica:** $t_R = 3,649$ min in 8 min di cromatografia (Metodo: AS-H_S_3_5_40_3ML). **LC-MS MS (ESI)** m/z 563,1 [M + Na]⁺. **¹H NMR** (CD₃OD 400 MHz): δ 8,62 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,09-5,98 (m, 1H), 5,50-5,26 (m, 1H), 5,10 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,59-4,50 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 4,03-3,87 (m, 1H), 3,30-3,25 (m, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,67-2,51 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Isomero 2: (S)-2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H-il)-N,N-dimetil-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-carbossiammide. **HPLC chirale analitica:** $t_R = 4,502$ min in 8 min di cromatografia (Metodo: AS-H_S_3_5_40_3ML). **LC-MS MS (ESI)** m/z 563,1 [M + Na]⁺.

¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8,62 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,09-5,98 (m, 1H), 5,49-5,28 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,59-4,50 (m, 1H), 4,33-4,20 (m, 1H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,68-2,52 (m, 1H), 1,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,10 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Esempio 18

(R)-(1-isopropil-2-(4-metossi-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetra-idrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-metanolo



A una soluzione di 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (20,0 mg, 0,092 mmol) in DCE (1 ml) e t-BuOH (1 ml) è stato aggiunto $ZnCl_2$ (1M in dietil etere, 0,2 ml, 0,2 mmol) a 0°C. La miscela è stata tenuta sotto agitazione a 0°C per 1 h. Poi una soluzione di (R)-metil 1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo-[1,2-a]pirazin-8-carbossilato (31 mg, 0,09 mmol) in DCE (1 ml) e t-BuOH (1 ml) è stata aggiunta alla miscela di reazione attraverso una siringa in un arco di tempo di 1 min a 0°C. Dopo l'aggiunta, la miscela risultante è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per tutta la notte. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto. Acqua (5 ml) e EtOAc (5 ml) sono stati aggiunti alla miscela. La fase acquosa è stata estratta con EtOAc (3 X 10 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante TLC preparativa a fornire (R)-metil 2-(4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo-[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-carbossilato (20 mg, 42,6% di resa) nella forma di un solido bianco.

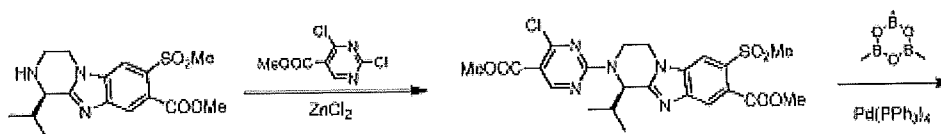
A una soluzione di (R)-metil 2-(4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metil-solfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo-[1,2-a]pirazin-8-carbossilato (15 mg, 0,028 mmol) in metanolo (4 ml) è stato aggiunto $NaHCO_3$ (25 mg, 0,29 mmol). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a 60°C per 20 h. La miscela è stata concentrata sotto vuoto. Acqua (5 ml) e EtOAc (5 ml) sono stati aggiunti alla miscela. La fase acquosa è stata estratta con EtOAc (3 X 10 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato purificato me-

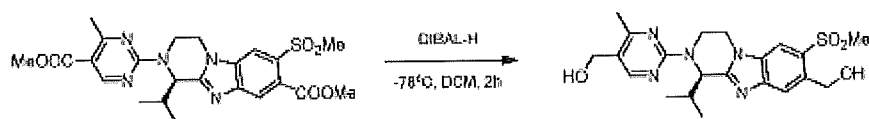
dante TLC preparativa a fornire (R)-metil 1-isopropil-2-(4-metossi-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo-[1,2-a]pirazin-8-carbossilato (13,0 mg, 87,2% di resa) nella forma di un solido bianco.

A una soluzione di (R)-metil 1-isopropil-2-(4-metossi-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-(metil-solfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo-[1,2-a]-pirazin-8-carbossilato (15 mg, 0,028 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) è stato aggiunto DIBAL H (1M in toluene, 0,1 ml, 0,1 mmol) a -78°C . La miscela è stata tenuta sotto agitazione a -78°C per 2 h e riscaldata a rt per 6 h. E' stata aggiunta una soluzione satura di NH_4Cl (1 ml) e la miscela è stata filtrata. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Acqua (5 ml) e EtOAc (5 ml) sono stati aggiunti alla miscela. Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (3 X 5 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante TLC preparativa a fornire (R)-(1-isopropil-2-(4-metossi-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-metanolo (3,50 mg, 24,6% di resa) nella forma di un solido bianco. **HPLC chirale analitica:** $t_R = 6,598$ min in 15 min di cromatografia, 94,60% ee (Metodo: OD-H_3_5_40_2,35ML). **LC-MS MS (ESI)** m/z 500,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 300MHz): δ 8,31 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,02-5,98 (m, 1H), 5,43-5,38 (m, 1H), 5,04-4,98 (m, 2H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,16 (dt, $J = 5,1$ e $12,0$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,77-3,68 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,11-3,06 (m, 1H), 2,50-2,47 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,07 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Esempio 19

(R)-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metil-solfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-metilpirimidin-5-il)metanolo





Una soluzione di metil 2,4-dicloropirimidin-5-carbossilato (27 mg, 0,13 mmol) in dicloroetano / *t*-butanolo (1:1, 2 ml) è stata raffreddata a 0°C. E' stata aggiunta una soluzione di ZnCl₂ (1,0 M in etere, 0,29 ml, 0,29 mmol, 2,2 eq.). Dopo agitazione per 1h, una soluzione di (R)-metil 1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo-[1,2-*a*]pirazin-8-carbossilato (30 mg, 0,09 mmol) in dicloroetano/*t*-butanolo (1:1, 2 ml) è stata aggiunta lentamente a 0°C. La miscela è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per tutta la notte. È stata aggiunta acqua (10 ml) e la miscela è stata estratta con EtOAc (10 ml X 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante TLC preparativa a fornire (R)-metil 2-(4-cloro-5-(metossicarbonil)-pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo-[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-carbossilato (34 mg, 77,3% di resa) nella forma di un solido.

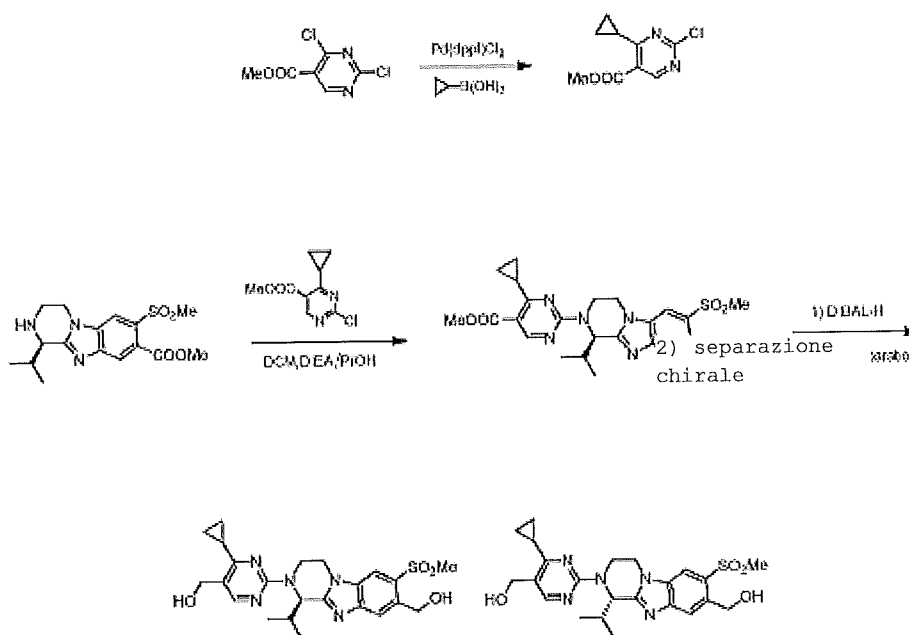
A una soluzione di (R)-metil 2-(4-cloro-5-(metossicarbonil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo-[1,2-*a*]pirazin-8-carbossilato (20 mg, 0,04 mmol) e 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-triossatriborinano (50 mg, 0,4 mmol) in 5 ml di diossano è stato aggiunto K₂CO₃ (54 mg, 0,4 mmol) seguito da Pd(PPh₃)₄ (5 mg, 0,004 mmol) sotto N₂ con agitazione. La miscela è stata riscaldata a ricadere per 2 h fino a quando il materiale non è scomparso. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente. Il diossano è stato rimosso sotto vuoto. È stata aggiunta acqua (10 ml) e la miscela è stata estratta con EtOAc (10 ml X 3). Gli strati organici sono stati essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante TLC preparativa a fornire (R)-metil 1-isopropil-2-(5-(metossicarbonil)-4-metilpirimidin-2-il)-7-(metil-solfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo-[1,2-*a*]pirazin-8-carbossilato (15 mg, 75% di resa) nella forma di un olio incolore. **LC-MS** MS (ESI) *m/z* 502,1 [M + H]⁺.

Ad una soluzione di (R)-metil 1-isopropil-2-(5-(metossicarbonil)-4-metilpirimidin-2-il)-7-(metil-

solfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo-[1,2-a]pirazin-8-carbossilato (15 mg, 0,03 mmol) in toluene (2 ml) è stato aggiunto DIBAL H (1M in toluene, 0,3 ml, 0,3 mmol) a -78°C . La miscela è stata tenuta sotto agitazione a -78°C per 2 h e poi a rt per 30 minuti. E' stata aggiunta una soluzione satura di NH_4Cl (5 ml) lentamente a 0°C e la miscela è stata filtrata. Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (3 X 10 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante TLC preparativa a fornire (R)-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]-imidazo[1,2-a]-pirazin-2(1H)-il)-4-metilpirimidin-5-il)metanolo (1,6 mg, 12,3% di resa) nella forma di un olio incolore. **LC-MS** MS (ESI) m/z 446,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$. **^1H NMR** (CD_3OD 400 MHz): δ 8,26 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,90-4,79 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,45-4,44 (m, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 4,15-4,04 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,58-2,49 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,25 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,12 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Esempio 20

(R)-(4-ciclopropil-2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]-pirazin-2(1H)-il)pirimidin-5-il)metanolo e (S)-(4-ciclopropil-2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)pirimidin-5-il)metanolo



Sj

Si è verificata racemizzazione nel corso della sintesi

Ad una soluzione di metil 2,4-dicloropirimidin-5-carbossilato (852 mg, 4 mmol) e acido ciclopropilboronico (344 mg, 4 mmol) in THF (10 ml) è stato aggiunto K_3PO_4 (3,1 g, 12 mmol) seguito da $Pd(dppf)Cl_2$ (292 mg, 0,4 mmol) sotto N_2 . La miscela è stata riscaldata a ricadere per 4 h fino a quando il materiale non è scomparso. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente. THF è stato rimosso sotto vuoto. È stata aggiunta acqua (20 ml) e la miscela è stata estratta con EtOAc (20 ml X 3). Gli strati organici sono stati essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante TLC preparativa a fornire metil 2-cloro-4-ciclopropilpirimidin-5-carbossilato (220 mg, 26% di resa) nella forma di un solido bianco.

La miscela di (R)-metil 1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo-[1,2-a]pirazin-8-carbossilato (77 mg, 0,22 mmol), metil 2-cloro-4-ciclopropilpirimidin-5-carbossilato (57 mg, 0,26 mmol, 1,2 eq.) e DIEA (172 mg, 1,3 mmol, 6 eq.) in $CH_2Cl_2/i-PrOH$ (1 ml/1 ml) è stata tenuta sotto agitazione a $120^\circ C$ per 16 h. La TLC ha mostrato che lo (R)-metil 1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-carbossilato era stato completamente consumato (PE : EtOAc = 1:1). È stata aggiunta acqua (10 ml) e la miscela è stata estratta con EtOAc (10 ml X 3). Gli strati organici sono stati essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante TLC preparativa a fornire (R)-metil 2-(4-ciclopropil-5-(metossicarbonil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo-[1,2-a]pirazin-8-carbossilato (50 mg, 43% di resa) nella forma di un olio incolore.

A una soluzione di (R)-metil 2-(4-ciclopropil-5-(metossicarbonil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo-[1,2-a]pirazin-8-carbossilato (50 mg, 0,1 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) è stato aggiunto DIBAL H (1M in toluene, 1 ml, 1 mmol) a $-78^\circ C$. La miscela è stata tenuta sotto agitazione a $-78^\circ C$ per 1 h e poi a rt per 1 h. È stata aggiunta una soluzione satura di NH_4Cl (5 ml) lentamente a $0^\circ C$ e la miscela è stata filtrata. Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (3 X 5 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati sot-

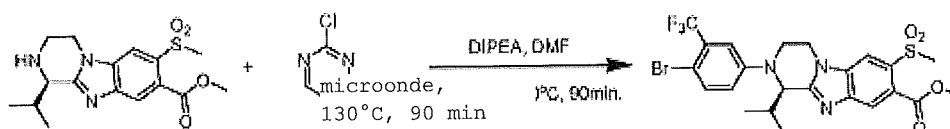
to vuoto. Il residuo è stato purificato mediante TLC preparativa e poi separazione per SFC a fornire (R)-(4-ciclopropil-2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-pirimidin-5-il)metanolo (11,50 mg, 24,5% di resa, **isomero 1**) nella forma di un olio incolore e (S)-(4-ciclopropil-2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metil-solfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]-pirazin-2(1H)-il)pirimidin-5-il)metanolo (7,10 mg, 15,1% di resa, **isomero 2**) nella forma di un olio incolore.

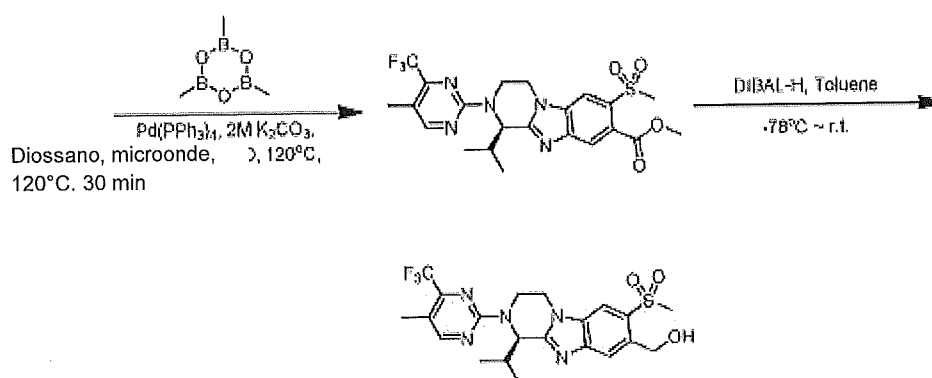
Isomero 1: (R)-(4-ciclopropil-2-(8-(idrossi-metil)-l-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-pirimidin-5-il)metanolo. **HPLC chirale analitica:** $t_R = 9,898$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: OD-H_3_5_40_2,35ML). **LC-MS MS (ESI)** m/z 472,2 $[M + H]^+$. **1H NMR** (CD_3OD 400 MHz): δ 8,23 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,27-5,18 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,48-4,39 (m, 1H), 4,23-4,11 (m, 1H), 3,85-3,73 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,58-2,42 (m, 1H), 2,35-2,22 (m, 1H), 1,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,21-1,09 (m, 4H), 1,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Isomero 2: (S)-(4-ciclopropil-2-(8-(idrossi-metil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-pirimidin-5-il)metanolo. **HPLC chirale analitica:** $t_R = 10,770$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: OD-H_3_5_40_2,35ML). **LC-MS MS (ESI)** m/z 472,2 $[M + H]^+$. **1H NMR** (G000237343 901-086-P1 CD_3OD 400 MHz): δ 8,23 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,27-5,22 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,47-4,40 (m, 1H), 4,23-4,11 (m, 1H), 3,85-3,74 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,57-2,44 (m, 1H), 2,32-2,20 (m, 1H), 1,27 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,21-1,09 (m, 4H), 1,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Esempio 21

(R)-(1-isopropil-2-(5-metil-4-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetra-idrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-metanolo





Una miscela di (R)-metil 1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo-[1,2-a]pirazin-8-carbossilato (45 mg, 0,128 mmol), 5-bromo-2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina (40 mg, 1,2 eq.), DIPEA (90 μ l, 4 eq.) e DMF (1,5 ml) è stata introdotta in un forno a microonde ed è stata riscaldata a 90 minuti a 130°C. La miscela è stata ripartita tra EtOAc e acqua. Lo strato acquoso è stato estratto due volte mediante EtOAc. Gli strati organici combinati sono stati lavati mediante salamoia, essiccati su Na_2SO_4 . Dopo filtrazione e concentrazione, il residuo è stato purificato mediante ISCO (colonna da 12 g, 10-40% EtOAc in esani) a fornire 34,4 mg (47% di resa) di (R)-metil 2-(4-bromo-3-(trifluoro-metil)fenil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo-[1,2-a]pirazin-8-carbos-silato.

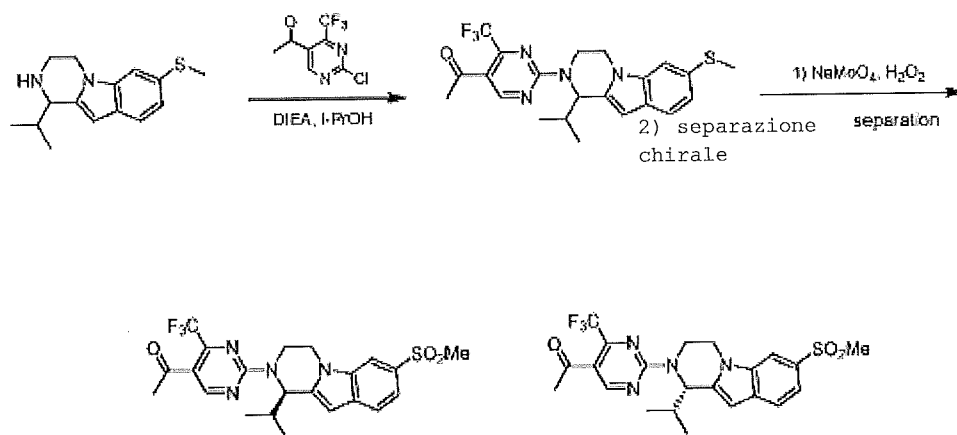
Una miscela di (R)-metil 2-(5-bromo-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metil-solfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo-[1,2-a]pirazin-8-carbossilato (7 mg, 0,012 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1 mg, quantità catalitica), soluzione acquosa 2M di K_2CO_3 (100 μ l, eccesso), e 1,4-diossano secco (700 μ l) è stata degasata e riempita nuovamente per 3 volte con azoto gassoso. Una soluzione di 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-triossatriborinano (5 mg, eccesso) in 1,4-diossano secco (100 μ l) è stata poi aggiunta. La miscela è stata riscaldata in un forno a microonde per 30 minuti a 120°C. Dopo concentrazione, il residuo è stato filtrato e purificato mediante Gilson a fornire 3,5 mg (R)-metil 1-isopropil-2-(5-metil-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-carbossilato (56% di resa). **LC-MS:** m/z 512,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Una soluzione di (R)-metil 1-isopropil-2-(5-metil-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-(metil-solfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo-[1,2-a]-pirazin-8-carbossilato (3,5 mg, 0,007 mmol) in toluene secco (3

ml) è stata raffreddata a -78°C . E' stata aggiunta una soluzione di DIBAL-H in toluene (1M, 35 μl , 5 equiv.). La miscela è stata tenuta sotto agitazione per 3 ore. La LC-MS ha indicato che la reazione era completa. La miscela è stata spenta mediante una soluzione satura di NH_4Cl (200 μl) e metanolo (200 μl), prima di essere riscaldata a temperatura ambiente. Dopo concentrazione, il residuo è stato filtrato e purificato mediante Gilson a fornire 1,53 mg di (R)-(1-isopropil-2-(5-metil-4-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)metanolo (46% di resa). **LC-MS:** m/z 484,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **^1H NMR** (CD_3OD , 400MHz): δ 8,52(s, 1H), 8,27(s, 1H), 7,99(s, 1H), 6,05(d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 5,30(dd, $J = 14,4\text{Hz}$, 4,8Hz, 1H), 5,12(s, 2H), 4,51(dd, $J = 12,0\text{Hz}$, 3,2Hz, 1H), 4,22(td, 12,0Hz, 5,2Hz, 1H), 3,88(m, 1H), 3,26(s, 1H), 2,57(m, 1H), 2,29(s, 3H), 1,27(d, 6,4Hz, 3H), 1,06(d, 6,4Hz, 3H).

Esempio 22

(R)-1-(2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanone e (S)-1-(2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanone



Ad una soluzione di 1-isopropil-7-(metiltio)-1,2,3,4-tetraidropirazino[1,2-a]indolo (100 mg, 0,38 mmol) e DIPEA (246,72 mg, 1,91 mmol) in i-PrOH (2 ml) è stato aggiunto 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il)etanone (172,50 mg, 0,76 mmol). La miscela di reazione è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per tutta la notte. La miscela è stata concentrata e purificata mediante TLC prepara-

tiva su gel di silice effettuando l'eluizione con PE / EtOAc 1:1 a fornire 1-(2-(1-isopropil-7-(metiltio)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(tri-fluorometil)pirimidin-5-il)etanone (120 mg, 69,67% di resa) nella forma di un olio incolore. **LC-MS MS** (ESI) m/z 449,2 [M + H]⁺. **¹H NMR** (CDCl₃ 400MHz): δ 8,66 (s, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,27-6,25 (m, 1H), 5,79-5,77 (m, 1H), 5,13-5,02 (m, 1H), 4,21-4,16 (m, 1H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,82-3,71 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,21-2,15 (m, 1H), 1,12-1,08 (m, 3H), 0,96-0,93 (m, 3H).

A una soluzione di 1-(2-(1-isopropil-7-(metiltio)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanone (110 mg, 0,23 mmol) in metanolo (3 ml) a 0°C è stato aggiunto NaMoO₄·2H₂O (107,61 mg, 0,49 mmol). La miscela di reazione è stata tenuta sotto agitazione a 0°C per 10 min. Poi è stata aggiunta H₂O₂ (5 ml, 30% in peso) alla miscela formata. La miscela è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 h. La miscela è stata estratta con una miscela solvente di diclorometano (30 ml) / *i*-PrOH (10 ml) tre volte. Gli strati organici combinati sono stati concentrati, purificati mediante TLC preparativa su gel di silice effettuando l'eluizione con PE / EtOAc 1:1 e purificati mediante separazione per SFC a fornire (R)-1-(2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanone (26,90 mg, 22,38% di resa, isomero 1) nella forma di un olio incolore e (S)-1-(2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanone (23,80 mg, 20,20% di resa, **isomero 2**) nella forma di un olio incolore.

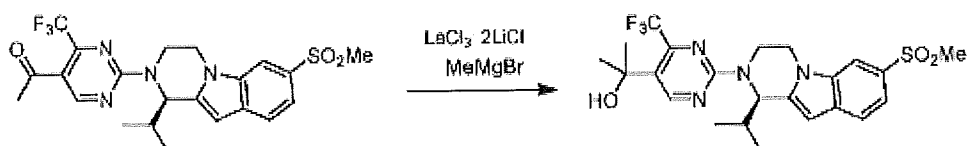
Isomero 1: (R)-1-(2-(1-isopropil-7-(metil-solfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanone. **HPLC chirale analitica:** $t_R = 7,972$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: AD-H_5_5_40_2,35ML). **LC- MS** (ESI) m/z 481,2 [M + H]⁺, 503,1 [M + Na]⁺. **¹H NMR** (CDCl₃ 400MHz): δ 8,75-8,73 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H), 6,51-6,48 (m, 1H), 5,94-5,92 (m, 1H), 5,25-5,22 (m, 1H), 4,41-4,36 (m, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,34-2,27 (m, 1H), 1,21-1,18 (m, 3H), 1,06-1,05 (m, 3H).

Isomero 2: (R)-1-(2-(1-isopropil-7-(metil-solfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanone. **HPLC chirale analitica:** $t_R = 11,077$ min in 15 min di cromatografia

(Metodo: AD-H_5_5_40_2,35ML). **LC-MS** MS (ESI) m/z 481,1 $[M + H]^+$, 503,1 $[M + Na]^+$. **1H NMR** ($CDCl_3$ 400MHz): δ 8,75-8,73 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,65 (d, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H), 6,51-6,48 (m, 1H), 5,94-5,92 (m, 1H), 5,25-5,22 (m, 1H), 4,41-4,36 (m, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,34-2,27 (m, 1H), 1,21-1,18 (m, 3H), 1,07-1,05 (m, 3H).

Esempio 23

(R)-2-(2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidro-pirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il)propan-2-olo e **(S)-2-(2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-olo**



A una soluzione di (R)-1-(2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanone (5 mg, 0,01 mmol) in THF (1 ml) è stato aggiunto $LaCl_3 \cdot 2LiCl$ (0,2 ml, 0,12 mmol, 0,6M) a $0^\circ C$ sotto azoto. La miscela di reazione è stata tenuta sotto agitazione a $0^\circ C$ per 1 h. $MeMgCl$ (0,3 ml, 0,9 mmol, 3M) è stato aggiunto alla miscela formata e poi la miscela di reazione è stata tenuta sotto agitazione a $0^\circ C$ per 1 h. La reazione è stata spenta con NH_4Cl saturo (5 ml) a $0^\circ C$ e poi estratta con $EtOAc$ (30 ml X 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati, purificati mediante TLC preparativa effettuando l'eluizione con PE / $EtOAc$ 1:1 e poi mediante separazione per SFC a fornire (R)-2-(2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluoro-metil)pirimidin-5-il)propan-2-olo (1,20 mg, 24,68% di resa, Isomero 1) nella forma di un olio incolore. **HPLC chirale analitica:** $t_R = 6,394$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: OJ-H_3_5

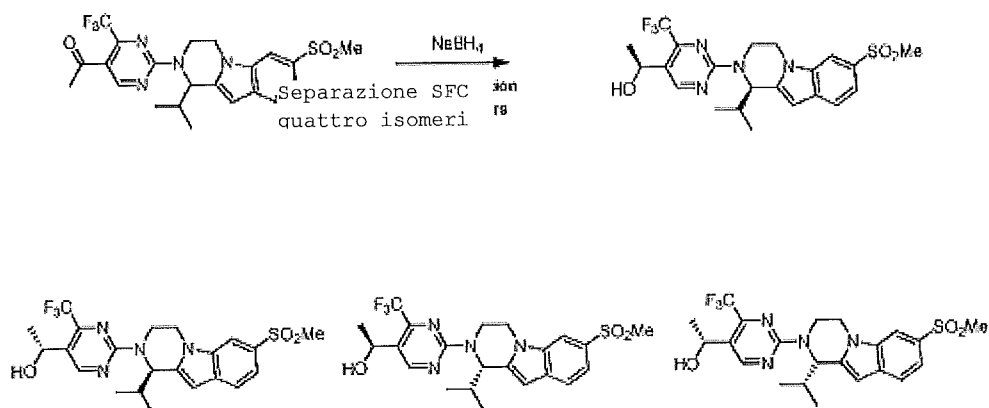
40_2,35ML). **LC-MS** m/z 497,3 [M + H]⁺. **¹H NMR** (CDCl₃ 400MHz): δ 8,75 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 1,6 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,34-2,25 (m, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,68 (s, 6H), 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 7,2 Hz, 3H)

Lo (S)-2-(2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-olo (**Isomero 2**) è stato preparato in maniera simile a partire da (S)-1-(2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-etanone.

HPLC chirale analitica: t_R = 7,631 min in 15 min di cromatografia (Metodo: AS-H_3_5 40_2,35ML). **LC-MS** m/z 497,2 [M + H]⁺. **¹H NMR** (CDCl₃ 400MHz): δ 8,75 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 1,6 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,34-2,25 (m, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,68 (s, 6H), 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Esempio 24

1-(2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidro-pirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il)etanolo (4 isomeri)



Ad una soluzione di 1-(2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanone (10 mg, 21 μmol) in metanolo (2 ml) è stato aggiunto NaBH₄ (7,8 mg,



0,21 mmol) a 0°C. La miscela di reazione è stata tenuta sotto agitazione a ricadere per 2 h. La miscela è stata spenta con acqua (5 ml) e concentrata per rimuovere metanolo a fornire il prodotto grezzo che è stato estratto con EtOAc (30 ml X 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su solfato di sodio anidro, filtrati, concentrati e purificati mediante TLC preparativa su gel di silice effettuando l'eluizione con PE / EtOAc 1:1 e poi mediante separazione per SFC a fornire **Isomero 1** (0,80 mg, 7,97% di resa) nella forma di un olio incolore, **Isomero 2** (0,90 mg, 8,96% di resa) nella forma di un olio incolore, **Isomero 3** (1,20 mg, 11,95% di resa) nella forma di un olio incolore e **Isomero 4** (1,30 mg, 12,94% di resa) nella forma di un olio incolore.

Isomero 1: HPLC chirale analitica: $t_R = 3,16$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: AD-H_3_30%_2,35ML). **LC-MS** m/z 483,0 [M + H]⁺. **¹H NMR** (CDCl₃ 400MHz): δ 8,83 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,24-5,14 (m, 2H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,36-2,29 (m, 1H), 1,53-1,51 (m, 3H), 1,19 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Isomero 2: HPLC chirale analitica: $t_R = 4,04$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: AD-H_3_30%_2,35ML). **LC-MS** m/z 483,0 [M + H]⁺. **¹H NMR** (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,83 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,24-5,14 (m, 2H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,36-2,29 (m, 1H), 1,53-1,51 (m, 3H), 1,19 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

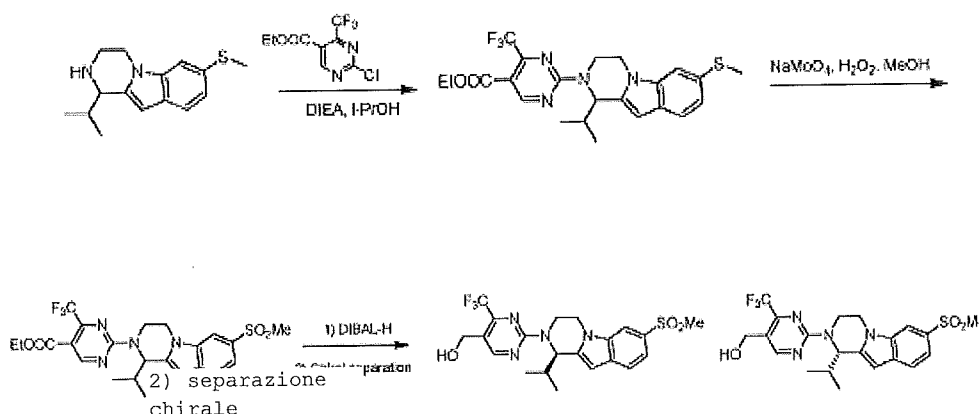
Isomero 3: HPLC chirale analitica: $t_R = 6,08$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: AD-H_3_30%_2,35ML). **LC-MS** m/z 483,0 [M + H]⁺. **¹H NMR** (CDCl₃ 400MHz): δ 8,83 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,24-5,14 (m, 2H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,36-2,29 (m, 1H), 1,53-1,51 (m, 3H), 1,19 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Isomero 4: HPLC chirale analitica: $t_R = 10,21$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: AD-H_3_30%_2,35ML). **LC-MS** m/z 483,0 [M + H]⁺. **¹H NMR** (CDCl₃ 400MHz): δ 8,84 (s, 1H), 7,93 (s, 1H),

7,68 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,24-5,14 (m, 2H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,36-2,29 (m, 1H), 1,53-1,51 (m, 3H), 1,19 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Esempio 25

(R)-(2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidro-pirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il)metanolo e (S)-(2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanolo



Ad una soluzione di 1-isopropil-7-(metiltio)-1,2,3,4-tetraidropirazino[1,2-a]indolo (100 mg, 0,38 mmol) e DIPEA (248,3 mg, 1,921 mmol) in i-PrOH (3 ml) è stato aggiunto etil 2-cloro-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-carbossilato (196 mg, 0,77 mmol). La miscela di reazione è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per tutta la notte. La miscela è stata concentrata e purificata mediante TLC preparativa su gel di silice effettuando l'eluizione con PE / EtOAc 1:1 a fornire etil 2-(1-isopropil-7-(metiltio)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossilato (60 mg, 32,6% di resa) nella forma di un olio incolore. **LC-MS** MS (ESI) m/z 478,7 $[M + H]^+$.

A una soluzione di etil 2-(1-isopropil-7-(metiltio)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossilato (54 mg, 0,11 mmol) in metanolo (2 ml) a 0°C è stato aggiunto NaMoO₄·2H₂O (54 mg, 0,24 mmol). La miscela di reazione è stata tenuta sotto agitazione a 0°C per 10 min. H₂O₂ (2 ml, 30% in peso) è stato poi aggiunto alla miscela formata. La miscela è stata tenuta sotto agita-



zione a temperatura ambiente per 1 h. La miscela è stata estratta con una miscela solvente di diclorometano (30 ml) / *i*-PrOH (10 ml) tre volte. Gli strati organici combinati sono stati concentrati, purificati mediante TLC preparativa effettuando l'eluizione con PE / EtOAc 1:1 a fornire etil 2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossilato (25 mg, 43,39% di resa) nella forma di un solido bianco. **LC-MS** MS (ESI) m/z 511,1 [M + H]⁺.

A una soluzione di 2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossilato (25 mg, 0,05 mmol) in diclorometano (1 ml) è stato aggiunto DIBAL-H (0,25 mg, 0,25 mmol, 1M in toluene) a -78°C sotto azoto. La miscela di reazione è stata tenuta sotto agitazione a -78°C per 1 h. La reazione è stata spenta con NH₄Cl saturo (5 ml) a -78°C e poi estratta con diclorometano (30 ml X 3). Gli strati organici combinati sono stati concentrati, purificati mediante TLC preparativa su gel di silice effettuando l'eluizione con PE / EtOAc 1:1 e poi mediante separazione per SFC a fornire (R)-(2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanolo (1,80 mg, 7,84% di resa, **isomero 1**) nella forma di un olio incolore e (S)-(2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1H)-il)-4-(trifluoro-metil)pirimidin-5-il)metanolo (1,60 mg, 6,97% di resa, **isomero 2**) nella forma di un olio incolore.

Isomero 1: (R)-(2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanolo. **HPLC chirale analitica:** t_R = 8,1 min in 15 min di cromatografia (Metodo: OD-3_5_5_40_2,5ML). **LC-MS** m/z 469,0 [M + H]⁺. **¹H NMR** (CDCl₃ 400MHz): δ 8,63 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 1,6 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,19-5,14 (m, 1H), 4,71 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,86-3,82 (m, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,34-2,25 (m, 1H), 1,82-1,78 (m, 1H), 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

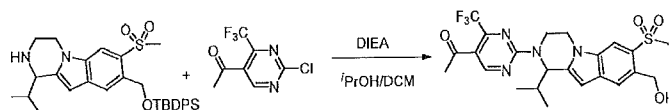
Isomero 2: (S)-(2-(1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanolo. **HPLC chirale analitica:** t_R = 11,33 min in 15 min di cromatografia (Metodo: OD-3_5_5_40_2,5ML). **LC-MS** m/z 469,1 [M + H]⁺. **¹H NMR** (CDCl₃ 400MHz): δ 8,63 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 1,6 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H),



5,19-5,14 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,86-3,82 (m, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,34-2,25 (m, 1H), 1,82-1,78 (m, 1H), 1,18 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,04 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Esempio 26

(±)-1-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metil-solfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanone



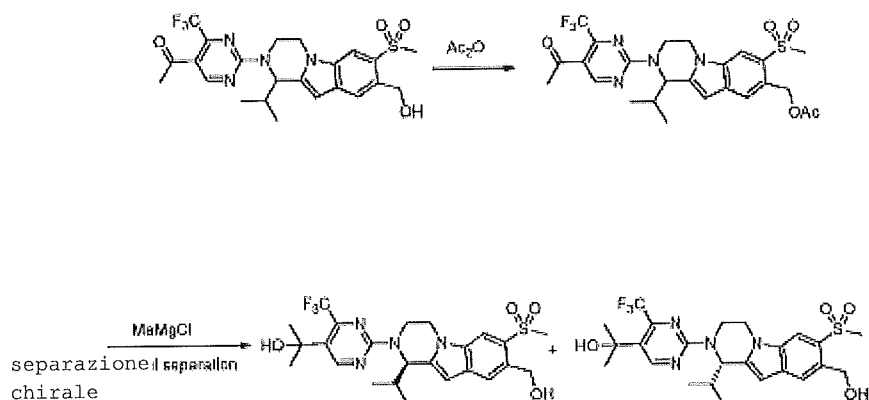
L'intermedio

8-(((tert-butildifenilsilil)ossi)metil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetra-

idropirazino[1,2-a]indolo è stato preparato seguendo una procedura analoga a quella descritta nella Preparazione 4. La miscela di composto 8-(((tert-butildifenilsilil)ossi)metil)-1-isopropil-7-(metil-solfonil)-1,2,3,4-tetraidropirazino[1,2-a]indolo (0,22 mmol), 1-(2-cloro-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il)etanone (100 mg, 0,44 mmol) e DIEA (115 μ l, 0,66 mmol) nei-PrOH / CH_2Cl_2 (2 ml / 1 ml) è stata tenuta sotto agitazione a 60°C per 15 h. Il solvente è stato rimosso sotto pressione ridotta e il residuo è stato purificato mediante cromatografia in colonna su gel di silice effettuando l'eluizione con EtOAc/esani (1/1) a fornire 1-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanone racemico. **LC-MS** m/z 510 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CD_3OD): δ 8,97 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,01 - 5,90 (m, 1H), 5,25 - 5,15 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,52 - 4,47 (m, 1H), 4,15 - 4,04 (m, 1H), 4,00 - 3,93 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,41 - 2,32 (m, 1H), 1,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,03 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Esempio 27

(R)-2-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metil-solfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-olo e (S)-2-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(tri-fluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-olo



A una soluzione di 1-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-etanone (132 mg, 0,26 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) sono stati aggiunti piridina (1 ml) e AcCl (130 μl , 1,3 mmol). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 10 h. La reazione è stata spenta con acqua (5 ml). Lo strato acquoso è stato estratto con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, e poi essiccati su solfato di sodio anidro. La miscela è stata filtrata e concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia in colonna su gel di silice effettuando l'eluizione con esani/ EtOAc (1/1) a fornire (2-(5-acetil-4-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidropirazino[1,2-a]-indol-8-il)metil acetato. **LC-MS** m/z 553 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

A una soluzione di (2-(5-acetil-4-(trifluoro-metil)pirimidin-2-il)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidropirazino[1,2-a]indol-8-il)metil acetato (37 mg, 67 μmol) in THF secco (2 ml) è stato aggiunto $\text{LaCl}_3 \cdot 2 \text{LiCl}$ in soluzione in THF (0,12 ml, 70 μmol). La miscela risultante è stata tenuta sotto agitazione per 20 min a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata raffreddata a 0°C , MeMgCl in soluzione in THF (3,0 M, 0,15 ml) è stato aggiunto lentamente e la miscela di reazione è stata lasciata sotto agitazione alla stessa temperatura per 0,5 h. NH_4Cl acquoso saturo (1 ml) e acqua (2 ml) sono stati aggiunti. Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (4 x 10 ml). Le fasi organiche combinate sono state essiccate (Na_2SO_4) e concentrate. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su silice e separazione per SFC a fornire isomeri di 2-(2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-



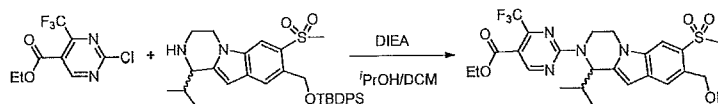
2(1H-il)-4-(trifluoro-metil)pirimidin-5-il)propan-2-olo.

Isomero 1: HPLC chirale analitica: $t_R = 12,31$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: OD-H_5_5_40_2,35ML). **LC-MS** m/z 527 [M+H]⁺. **¹H NMR** (400 MHz, CD₃OD): δ 8,83 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,10 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,44 - 4,40 (m, 1H), 4,09 - 4,02 (m, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,36-2,29 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Isomero 2: HPLC chirale analitica: $t_R = 8,65$ min in 15 min di cromatografia (Metodo: OD-H_5_5_40_2,35ML). **LC-MS** m/z 527 [M+H]⁺. **¹H NMR** (400 MHz, CD₃OD): δ 8,83 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,10 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,44 - 4,40 (m, 1H), 4,09 - 4,02 (m, 1H), 3,91- 3,84 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,36 - 2,29 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Esempio 28

(±)-Etil 2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metil-solfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossilato

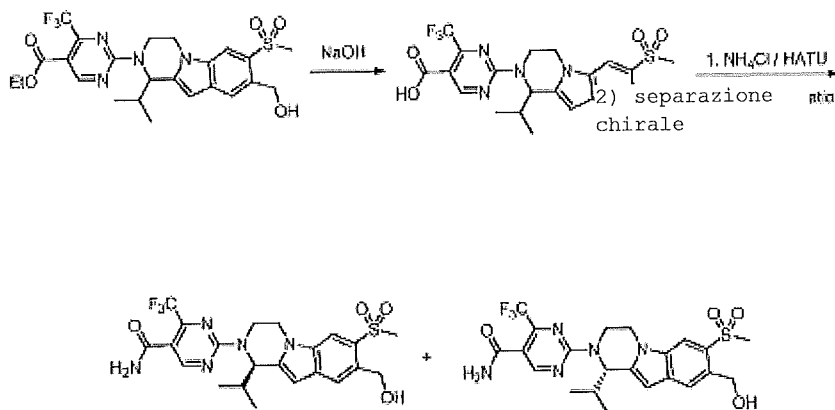


L'intermedio 8-(((tert-butildifenilsilil)ossi)metil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidropirazino[1,2-a]indolo è stato preparato seguendo una procedura analoga a quella descritta nella Preparazione 4. La miscela di composto 8-(((tert-butildifenilsilil)ossi)metil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-1,2,3,4-tetraidropirazino[1,2-a]indolo (0,19 mmol), etil 2-cloro-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-carbossilato (97 mg, 0,38 mmol) e DIEA (100 μ l, 0,57 mmol) in i-PrOH / CH₂Cl₂ (1 ml / 0,5 ml) è stata tenuta sotto agitazione a 50°C per 8 h. Il solvente è stato rimosso sotto pressione ridotta e il residuo è stato purificato mediante cromatografia in colonna su gel di silice effettuando l'eluizione con EtOAc/esani (1/1) a fornire etil 2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-di-idropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorom-etil)pirimidin-

5-carbossilato racemico. **LC-MS** m/z 563 [M+Na]⁺. **¹H NMR** (400 MHz, CD₃OD): δ 9,31 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,02 - 5,92 (m, 1H), 5,23 - 5,17 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,52 - 4,47 (m, 1H), 4,34 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,19 - 4,06 (m, 1H), 4,00 - 3,93 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Esempio 29

(R)-2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metil-solfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossiammide e (S)-2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(tri-fluorometil)pirimidin-5-carbossiammide



Ad una soluzione di etil 2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossilato (30 mg, 55 μmol) in THF (1 ml) è stata aggiunta una soluzione acquosa 1 N di NaOH (1 ml). La miscela risultante è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 3 h. La miscela di reazione è stata acidificata con una soluzione 1N di HCl (1,5 ml). La miscela è stata estratta con CH₂Cl₂ (4 x 5 ml). La soluzione organica combinata è stata lavata con salamoia, essiccata su solfato di sodio anidro, filtrata e concentrata sotto pressione ridotta a fornire acido 2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossilico. Il composto è stato utilizzato direttamente senza ulteriore purificazione.

A una soluzione tenuta sotto agitazione di acido 2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(tri-fluorometil)pirimidin-5-carbossilico (55 μmol) in DMF anidra (1 ml)



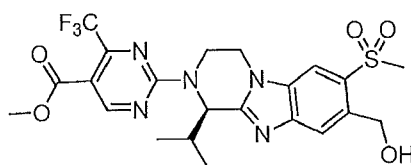
sono stati aggiunti HATU (42 mg, 0,11 mmol), NH₄Cl (30 mg, 0,55 mmol) e N,N-diisopropilettilammina (100 µl, 0,55 mmol). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 20 h. La miscela è stata diluita con CH₂Cl₂ (10 ml) e lavata con H₂O. Lo strato organico è stato separato, e lo strato acquoso è stato estratto con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). La soluzione organica combinata è stata lavata con salamoia, essiccata su solfato di sodio anidro, filtrata e concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su silice e separazione per SFC a fornire isomeri di 2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metilsolfonil)-3,4-diidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossiammide.

Isomero 1: HPLC chirale analitica: $t_R = 2,92$ min in 8 min di cromatografia (Metodo: ASH_S_3_40_3ML). **LC-MS** m/z 494 [M+H-18]⁺, 512 [M+H]⁺. **¹H NMR** (400 MHz, CD₃OD): δ 8,68 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6.00 - 5,87 (m, 1H), 5,20-5,08 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,50 - 4,46 (m, 1H), 4,14 - 4,08 (m, 1H), 3,98 - 3,90 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,39 - 2,32 (m, 1H), 1,29 (s, 2H), 1,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Isomero 2: HPLC chirale analitica: $t_R = 4,91$ min in 8 min di cromatografia (Metodo: ASH_S_3_40_3ML). **LC-MS** m/z 494 [M+H-18]⁺, 512 [M+H]⁺. **¹H NMR** (400 MHz, CD₃OD): δ 8,68 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6.00 - 5,87 (m, 1H), 5,20-5,08 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,50 - 4,46 (m, 1H), 4,14 - 4,08 (m, 1H), 3,98 - 3,90 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,39 - 2,32 (m, 1H), 1,29 (s, 2H), 1,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Esempio 30

(R)-metil 2-(8-(idrossimetil)-1-isopropil-7-(metil-solfonil)-3,4-diidrobenczo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossilato





Il composto del titolo è stato preparato mediante una procedura analoga a quelle descritte nell'esempio 12 utilizzando metil 2-cloro-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-carbossilato al posto di etil 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbossilato in qualità di reagente. **LC-MS** m/z 528

[M+H]⁺. **¹H NMR** (400 MHz, CD₃OD): δ 9,04 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,12 - 6,06 (m, 1H), 5,46 - 5,34 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,54 (dd, $J_1 = 12,4$ Hz, $J_2 = 3,2$ Hz, 1H), 4,24 (td, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 5,2$ Hz, 1H), 3,95 (dddd, $J_1 = 14,4$ Hz, $J_2 = 12,0$ Hz, $J_3 = 4,4$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Esempio 31

Saggio di legame con il radiolegante di LXR α/β

I composti della presente invenzione sono stati valutati in un saggio di legame competitivo nel quale differenti concentrazioni di composti sono state incubate con il dominio di legame con il legante - ligand binding domain (LBD) - di LXR in presenza di legante di LXR radiomarcato [³H]TO901317. La quantità di LXR-LBD che si è complessata con [³H]TO901317 è stata misurata mediante un saggio di prossimità di scintillazione - scintillation proximity assay (SPA) - nel quale è stata impiegata la formazione di legame non specifico di LXR-LBD con perline di silicato di ittrio rivestite di poli-lisina. Proteina LBD di LXR α o β parzialmente purificata (15-45 nM) è stata incubata a temperatura ambiente per 30 minuti con 15 nM [³H]TO901317 (25-40 Ci/mmol) e differenti concentrazioni di composti da provare (composti sperimentali) in 80 μ l di tampone costituito da soluzione salina tamponata con fosfato - phosphate buffered saline (PBS) - contenente il 2,5% di DMSO, l'1% di glicerolo, 2mM EDTA, 2mM CAPS e 5mM DTT in piastre a 96 pozzetti. Perline di poli-lisina SPA (50 μ g) sono state aggiunte a ciascun pozzetto e il volume totale è stato regolato su 120 μ l. Le piastre sono state sbattute su un agitatore orbitale per 20 minuti e poi sono state lasciate depositare per ulteriori 10 minuti a temperatura ambiente prima di una breve centrifugazione a 2.000 giri al minuto per 1 min. Il segnale di SPA è stato misurato su un contatore di scintillazione su liquido MicroBeta® (Perkin Elmer, Waltham, MA), e i risultati sono stati utilizzati per il calcolo dei valori di IC50 sulla base della formazione totale di legame (controllo di DMSO) e controlli a formazione di legame non specifico



(5 μ M di TO901317 non marcato). I valori di K_i sono stati calcolati in conformità con l'equazione 1, nella quale [RL] è la concentrazione finale di [3 H]TO901317 nel saggio, e i valori di K_d di 20 nM e 10 nM di TO901317 per LBD di LXR α e LXR β , rispettivamente, sono stati determinati mediante titolazione diretta del radiolegante con queste proteine.

$$K_i = \frac{IC50}{\left(1 + \frac{[RL]}{K_d}\right)} \quad (1)$$

Esempio 32

Saggio del gene reporter di trascrizione della luciferasi di LXR

Il saggio del gene di segnalazione (reporter) di trascrizione della luciferasi di LXR misura la capacità di leganti di LXR di promuovere l'attivazione della trascrizione attraverso il dominio di legame con il legante - ligand binding domain (LBD) - di LXR. Cellule HEK293 sono state coltivate in terreno DMEM contenente il 10% di FBS (Gibco®, #11995-065) e 1xPenStrep (Gibco®, #15140) a 37°C in atmosfera al 5% di CO₂. Cellule confluenti al 90% di una scatola da 150 mm sono state inoculate in sei scatole da 100 mm. Le cellule sono state trasferite per lotti con un plasmide di espressione contenente il dominio di legame di DNA di Gal4 fuso o con lo LBD di LXR α o con quello di LXR β e un plasmide reporter della luciferasi pG5-Luc (Promega, Madison, WI), che possiede elementi di risposta a Gal4 a monte del gene della luciferasi di luciola (luc+). La trasfezione è stata realizzata con Lipofectamine™ 2000 (Gibco®) in conformità con il protocollo proposto dal produttore. Cinque ore dopo la trasfezione, 15 ml di FBS trattato con carbone vegetale al 10% (Hyclone, #SH30070,03) in DMEM sono stati aggiunti alle scatole trasfettate senza rimuovere il terreno di trasfezione, e poi le cellule sono state incubate a 37°C per tutta la notte. Il giorno successivo, le cellule recuperate dalla scatola trasfettata sono state tripsinizzate, lavate con PBS, risospese in terreno DMEM trattato con carbone vegetale al 10% e sono state piastrate in piastre a 96 pozzetti con 60.000 cellule/100 μ l per pozzetto. Le cellule sono state incubate a 37°C per circa 4 ore prima dell'aggiunta di 100 μ l del composto di prova o del legante di controllo a differenti concentrazioni (concentrazione finale di DMSO allo



0,2%). Dopo incubazione delle cellule per 16 h con delle sostanze, il terreno di coltura è stato scaricato ed è stato aggiunto il reagente della luciferasi Bright-Glo™ (Promega, No. di catalogo E2610) allo scopo di lisare le cellule e dare inizio alla reazione della luciferasi. La luminescenza, come misura dell'attività della luciferasi è stata rilevata in un lettore di piastre (Victor2, PE-Wallac). L'attivazione alla trascrizione in presenza di una sostanza di prova è stata espressa come numero di volte di cambiamento nella luminescenza in confronto con quella di cellule incubate in assenza della sostanza. I valori di EC50 sono stati calcolati con l'utilizzo del programma XLfit™ (IDBS, Guilford, UK).

Esempio 33

Composti della presente invenzione sono stati provati come descritto negli Esempi 31 e 32. I dati biologici sono presentati nella tabella riportata qui sotto.

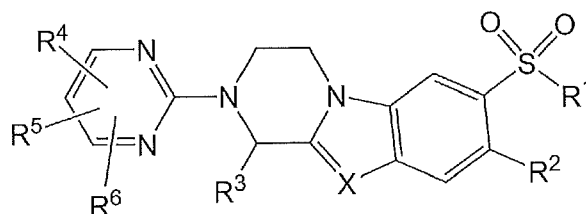
Composto	LEGAME DI	LEGAME DI	EC50 CELLULE	EC50 CELLULE
	LXR α , K _i (nM)	LXR β , K _i (nM)	LXR α (nM)	LXR β (nM)
E1	1400	191	1580	350
E2	1600	176	2370	377
E3	>3330	1160	17300	4620
E4	1540	137	2100	293
E5	>3330	>2500	>20000	2690
E6a	277	14	294	21
E6b	>3330	1190	8530	931
E7a	253	14	289	23
E7b	>3330	>2500	17300	2180
E8a	>3330	1650	14900	2040
E8b	74	13	224	21

Composto	LEGAME DI	LEGAME DI	EC50 CELLULE	EC50 CELLULE
	LXR α , K _i (nM)	LXR β , K _i (nM)	LXR α (nM)	LXR β (nM)
E8c	65	9	216	19
E8d	>3330	1330	13800	2040
E9a	136	17	294	16
E9b	>3330	1360	>20000	1340
E10a	>3330	>2500	>20000	2400
E10b	72	7	290	26
E10c	106	7	171	12
E10d	>3330	1940	>20000	1660
E11a	160	14	394	68
E11b	236	23	1040	103
E12	49	6	300	50
E13a	409	17	475	45
E13b	>3330	1040	10200	1045
E14a	>3330	>2500	>20000	7540
E14b	>3330	>2500	>20000	>20000
E15a	>3330	240	>20000	>20000
E15b	>3330	>2500	>20000	>20000
E16a	>3330	376	>20000	1730
E16b	>3330	>2500	>20000	>20000
E17a	2130	220	5360	>20000
E17b	>3330	>2500	>20000	4900
E18	70	8	154	24

Composto	LEGAME DI		EC50 CELLULE	
	LXR α , K _i (nM)	LXR β , K _i (nM)	LXR α (nM)	LXR β (nM)
E19	>3330	>2500	>20000	>20000
E20a	1764	110	>20000	>20000
E20b	>3330	>2500	>20000	>20000
E21	83	10	116	10
E22a	149	12	690	107
E22b	>3330	>2500	>20000	11500
E23a	237	21	1480	306
E23b	>3330	2440	>20000	1340
E24a	56	7	529	134
E24b	198	20	1010	150
E24c	>3330	1690	>20000	18200
E24d	>3330	>2500	>20000	>20000
E25a	83	6	562	83
E25b	>3330	>2500	>20000	10800
E26	46	7	259	16
E27a	23	2	88	10
E27b	3240	712	3600	1440
E28	26	5	336	72
E29a	987	50	2290	>20000
E29b	>3330	>2500	12700	3290
E30	129	10	266	17

RIVENDICAZIONI

1. Un composto rappresentato mediante la seguente formula di struttura:



o un suo sale accettabile da un punto di vista farmaceutico, in cui:

X è N o CR^c;

R¹ è alchile o -NR^aR^b;

R² è H; alogeno; -CN; -NRC(O)R; -C(O)O; -C(O)NR^aR^b; gruppo eteroaromatico monociclico eventualmente sostituito con uno o più gruppi scelti tra alchile, -CN, -NRC(O)R, -C(O)O, -C(O)NR^aR^b e alogeno; eterociclo non aromatico monociclico eventualmente sostituito con uno o più gruppi scelti tra alchile, alogeno, -CN e =O; o alchile eventualmente sostituito mediante uno o più gruppi scelti tra alogeno, idrossile, alcossile, -NR^aR^b, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alchile), -NRC(O)N(R)₂, -C(O)O, tiolo, alchiltiolo, nitro, -CN, =O, -OC(O)H, -OC(O)(alchile), -OC(O)O(alchile), -OC(O)N(R)₂ e -C(O)NR^aR^b;

R³ è alchile, alogenoalchile, idrossialchile, alcossialchile, cicloalchile, eterociclo non aromatico monociclico, gruppo eteroaromatico monociclico o fenile, in cui il fenile, l'eterociclo non aromatico monociclico e il gruppo eteroaromatico monociclico rappresentato mediante R³ sono eventualmente sostituiti con uno o più gruppi scelti tra alchile, alogeno, alogenoalchile, alcossile, alogenoalcossile, nitro e -CN;

R⁴ e R⁵ indipendentemente uno dall'altro sono alogeno, -CN, -O, -SR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)O, -OC(O)O(alchile), -C(O)O(alogenoalchile), -OC(O)R, -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alchile), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂N(R)₂, alogenoalchile, alogenoalcossile, cicloalcossile, cicloalchile, eterociclo non aromatico monociclico, gruppo eteroaromatico monociclico o alchile, in cui l'alchile, l'eterociclo non aromatico monociclico e il gruppo eteroaromatico monociclico rappresentato mediante R⁴ o R⁵ sono eventualmente sostituiti con uno o più gruppi

scelti tra -CN, -O, -SR, -N(R)₂, =O, -C(O)R, -C(O)O, -C(O)O(alogenoalchile), -OC(O)R, -OC(O)O(alchile), -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alchile), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R, -NRC(O)N(R)₂ e -NRSO₂N(R)₂;

R⁶ è H, alogeno, -CN, -O, -SR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)O, -OC(O)O(alchile), -C(O)O(alogenoalchile), -OC(O)R, -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alchile), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂N(R)₂, alogenoalchile, alogenoalcossile, cicloalccossile, cicloalchile o alchile, in cui il gruppo alchilico rappresentato mediante R⁶ è eventualmente sostituito con uno o più gruppi scelti tra -CN, -O, -SR, -N(R)₂, =O, -C(O)R, -C(O)O, -C(O)O(alogenoalchile), -OC(O)R, -OC(O)O(alchile), -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alchile), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R, -NRC(O)N(R)₂ e -NRSO₂N(R)₂; o

R⁵ e R⁶, presi insieme con gli atomi di carbonio a cui essi sono legati, formano un eterociclo non aromatico monociclico eventualmente sostituito con uno o più gruppi scelti tra alchile, alogeno, idrossialchile, alcossialchile, alogenoalchile e =O; e

ciascun R è indipendentemente H o alchile;

R^a e R^b sono indipendentemente uno dall'altro H, alchile, oppure R^a e R^b possono essere presi insieme con l'azoto a cui essi sono attaccati a formare un eterociclo non aromatico monociclico; e

R^c è H, alchile, o alogeno.

2. Il composto della rivendicazione 1, in cui:

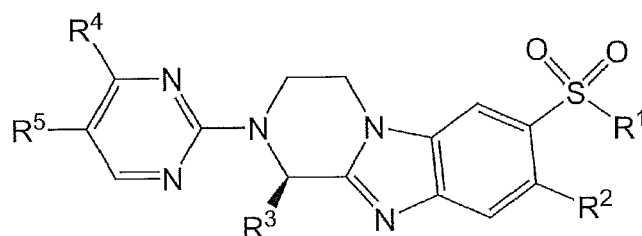
R³ è alchile, alogenoalchile, idrossialchile, alcossialchile, cicloalchile, o fenile, in cui il gruppo fenilico rappresentato mediante R³ è eventualmente sostituito con uno o più gruppi scelti tra alchile, alogeno, alogenoalchile, alcossile, alogenoalcossile, nitro e -CN;

R⁴ e R⁵ indipendentemente uno dall'altro sono alogeno, -CN, -O, -SR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)O, -OC(O)O(alchile), -C(O)O(alogenoalchile), -OC(O)R, -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alchile), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂N(R)₂, alogenoalchile, alogenoalcossile, cicloalccossile, cicloalchile o alchile, in cui l'alchile rappresentato mediante R⁴

o R⁵ è eventualmente sostituito con uno o più gruppi scelti tra -CN, -O, -SR, -N(R)₂, =O, -C(O)R, -C(O)O, -C(O)O(alogenoalchile), -OC(O)R, -OC(O)O(alchile), -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alchile), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R, -NRC(O)N(R)₂ e -NRSO₂N(R)₂;

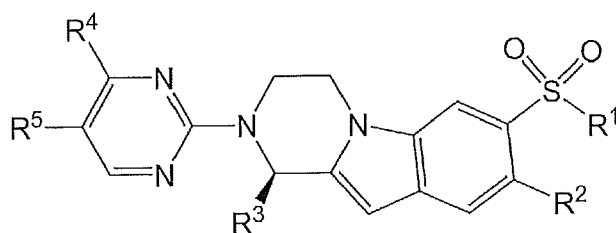
R⁶ è H, alogeno, -CN, -O, -SR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)O, -OC(O)O(alchile), -C(O)O(alogenoalchile), -OC(O)R, -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alchile), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂N(R)₂, alogenoalchile, alogenoalcossile, cicloalcoxile, cicloalchile o alchile, in cui il gruppo alchilico rappresentato mediante R⁶ è eventualmente sostituito con uno o più gruppi scelti tra -CN, -O, -SR, -N(R)₂, =O, -C(O)R, -C(O)O, -C(O)O(alogenoalchile), -OC(O)R, -OC(O)O(alchile), -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alchile), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R, -NRC(O)N(R)₂ e -NRSO₂N(R)₂.

3. Il composto della rivendicazione 1 o 2, in cui il composto è rappresentato mediante la seguente formula di struttura:



o un suo sale accettabile da un punto di vista farmaceutico.

4. Il composto della rivendicazione 1 o 2, in cui il composto è rappresentato mediante la seguente formula di struttura:



o un suo sale accettabile da un punto di vista farmaceutico.

5. Il composto di una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui:

R¹ è metile o -NH₂;

R² è H o metile, in cui il gruppo metilico rappresentato mediante R² è eventualmente sostituito con uno o più gruppi scelti tra alogeno, idrossile, alcossile, -NR^aR^b, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alchile), -NRC(O)N(R)₂, -C(O)O, tiolo, alchiltiolo, nitro, -CN, =O, -OC(O)H, -OC(O)(alchile), -OC(O)O(alchile), -C(O)NR^aR^b e -OC(O)N(R)₂;

R³ è metile, etile, propile, isopropile, *tert*-butile, *sec*-butile, *iso*-butile, -CH₂CF₃, -CH(CH₂F)₂, -CH(CHF₂)₂, -CH(CF₃)₂, -CF(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, -C(OH)(CH₃)₂, -CH(OH)(CH₃), o fenile, in cui il gruppo fenilico rappresentato mediante R³ è eventualmente sostituito con uno o più gruppi scelti tra alchile, alogeno, alogenoalchile, alcossile, alogenoalcossile, nitro e -CN; e

R^c, quando presente, è H.

6. Il composto di una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui:

R¹ è metile;

R² è -CH₂OH;

R³ è isopropile; e

R⁴ e R⁵ indipendentemente uno dall'altro sono alogeno, idrossile, alchile, cicloalchile, cicloalcossile, alcossile, alogenoalcossile, alogenoalchile, -N(R)₂, -C(O)OH, -C(O)O(alchile), -C(O)O-(alogenoalchile), -C(O)(alchile), -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -SO₂N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -CN, idrossialchile o diidrossialchile.

7. Il composto di una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui R⁴ e R⁵ indipendentemente uno dall'altro sono metile, etile, idrossile, CF₃, isopropile,

ciclopropile, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₂)(OH), -C(OH)(CH₃)₂, -CH(OH)(CH₃), -CH(OH)(CH₂)(CH₃), -CH(OH)(CH₂)₂(CH₃), -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)OH, -C(O)NH(CH₃), -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, -C(O)O(CH₂)(CH₃), -C(O)O(*tert*-butile), -C(O)O(C)(CH₃)₂(CF₃), -NHC(O)CH₃, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ o -OCH₃.

8. Il composto di una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui R⁴ è alchile, aloge-

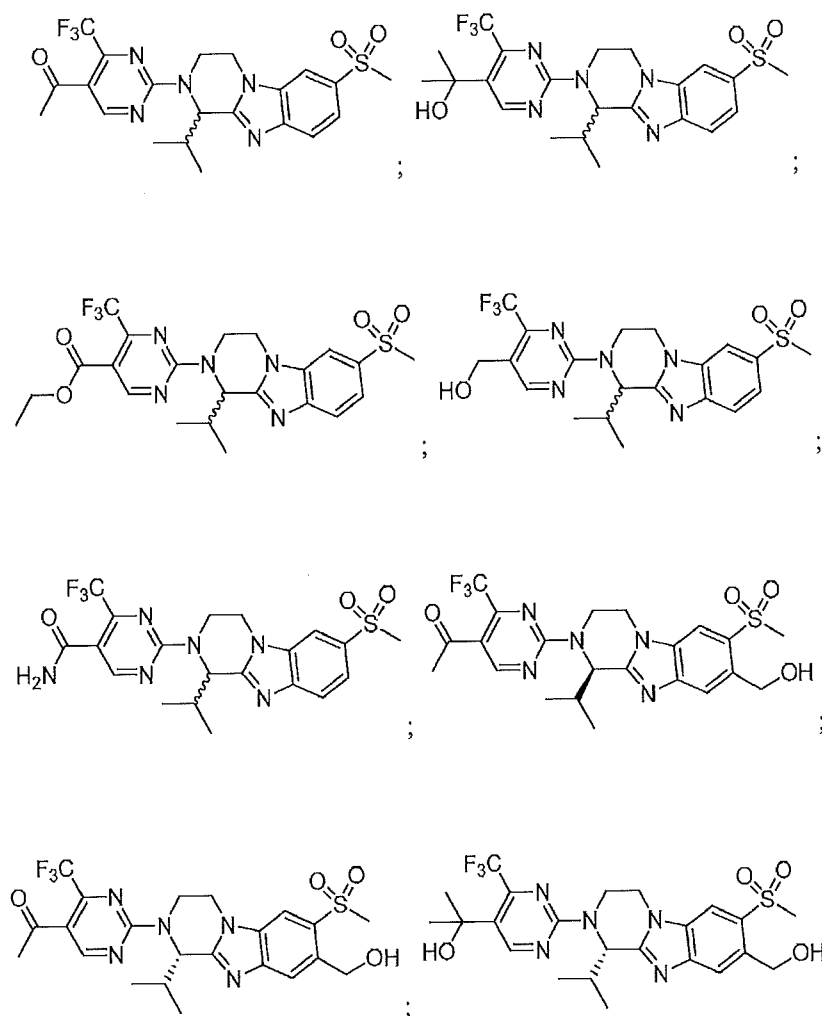
noalchile, cicloalchile, alcossile, o alogenoalcossile.

9. Il composto di una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui R⁴ è metile, metile alogenato, ciclopropile, -OCHF₂ o -OCH₃.

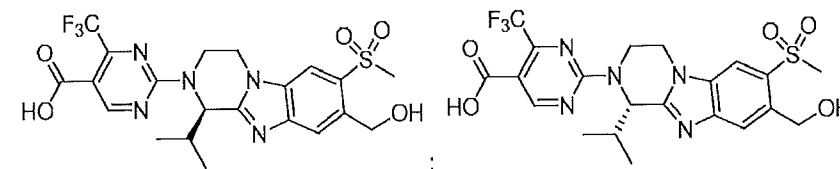
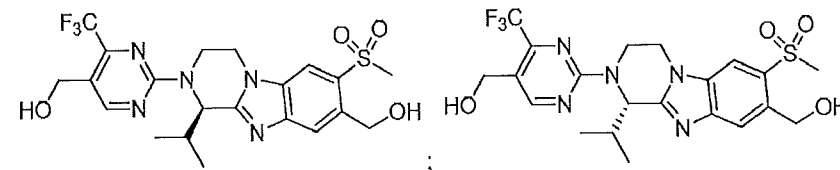
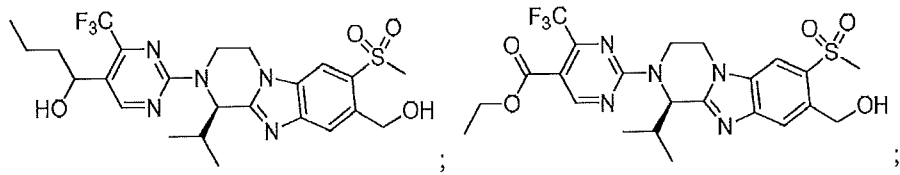
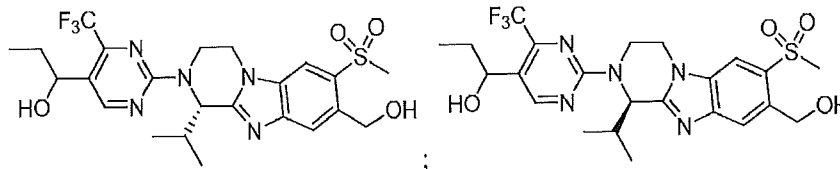
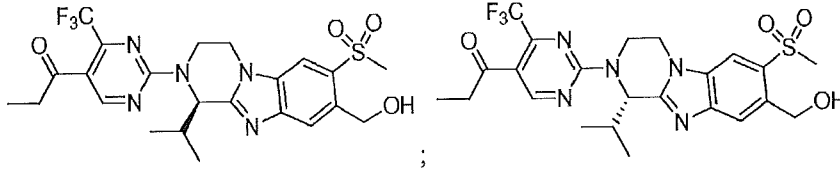
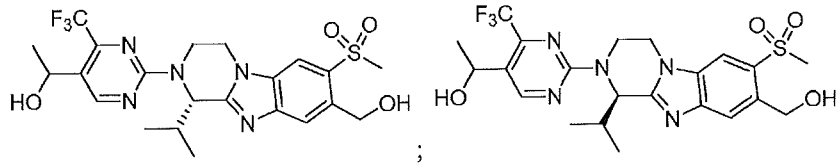
10. Il composto di una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui R⁴ è CF₃.

11. Il composto di una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui R⁵ è -C(OH)(CH₃)₂.

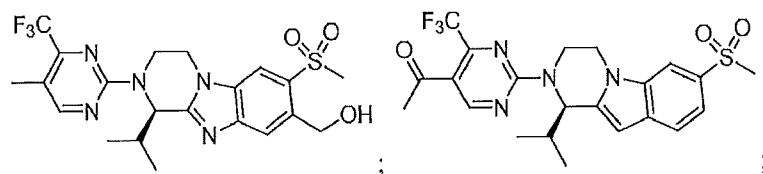
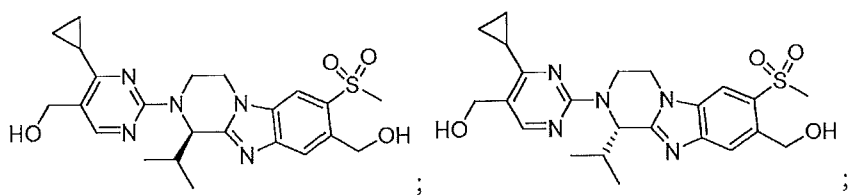
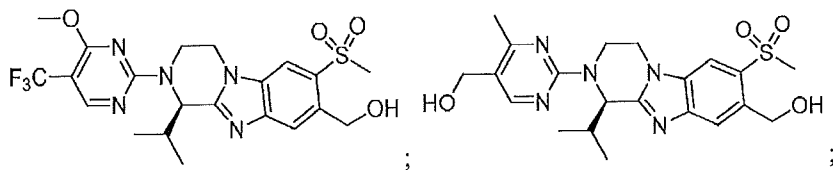
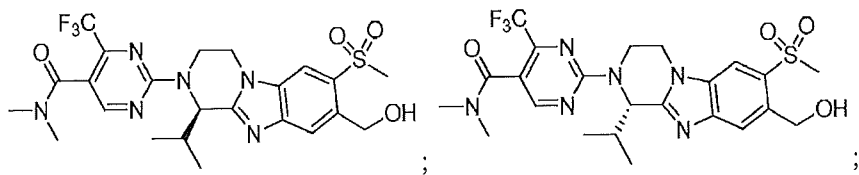
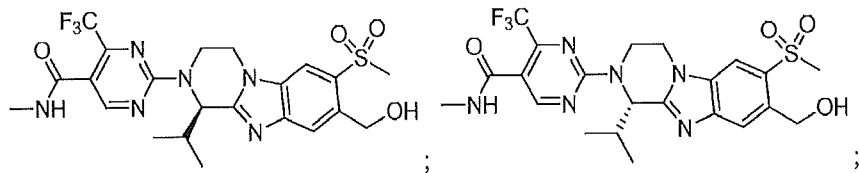
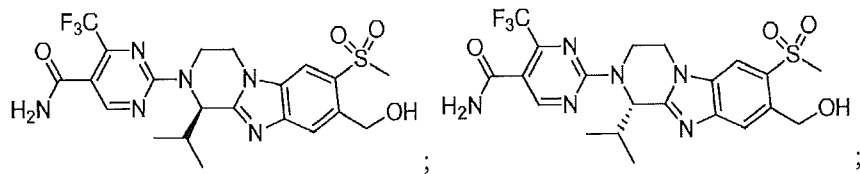
12. Il composto della rivendicazione 1, in cui il composto è rappresentato mediante una formula di struttura scelta tra



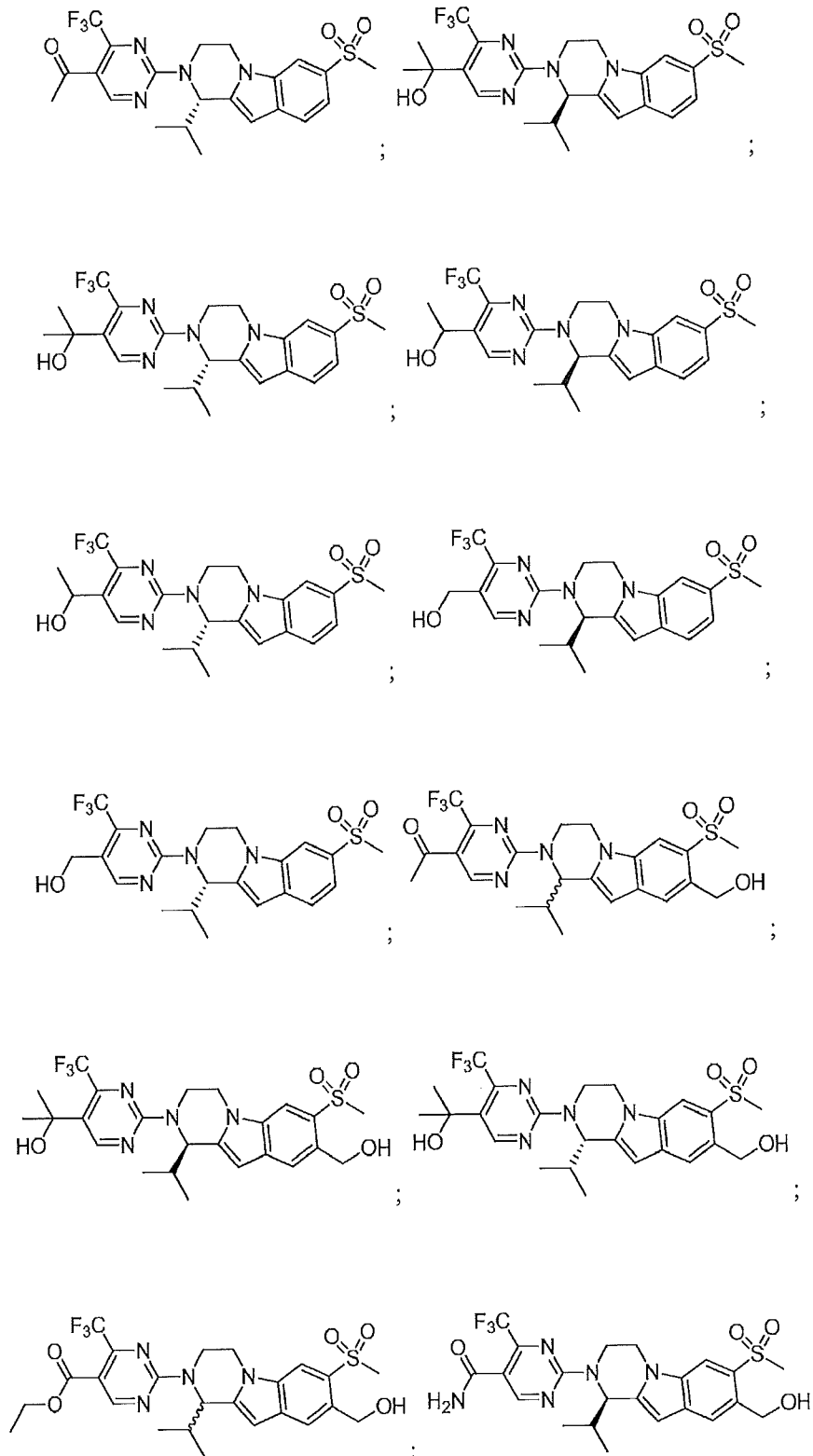
Sg

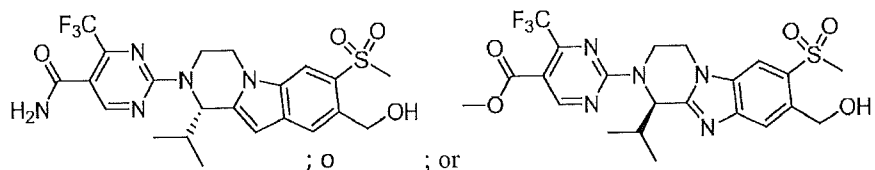


Sy



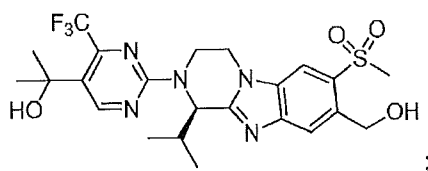
Sj





o un suo sale accettabile da un punto di vista farmaceutico.

13. Il composto della rivendicazione 1, in cui il composto è rappresentato mediante la seguente formula di struttura:



o un suo sale accettabile da un punto di vista farmaceutico.

14. Una composizione farmaceutica comprendente un supporto o veicolo o diluente farmaceutico e il composto di una qualunque delle rivendicazioni 1-13.

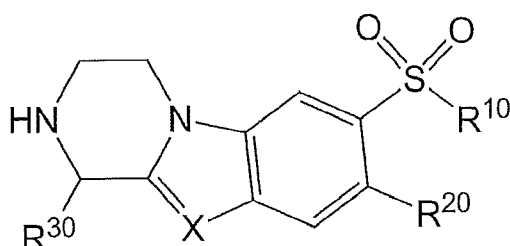
15. Un composto conforme ad una qualunque delle rivendicazioni 1-13 per l'utilizzo nel trattamento di un soggetto che soffre di una malattia o un disturbo che può essere trattata o trattato mediante la regolazione verso l'alto dell'attività di LXR.

16. L'utilizzo della rivendicazione 15, in cui la malattia o il disturbo è iperlipidemia, ipercolesterolemia, iperlipoproteinemia, ipertrigliceridemia, lipodistrofia, steatosi epatica, steatoepatite non alcolica (NASH), malattia del fegato grasso non alcolico (NAFLD), iperglicemia, resistenza all'insulina, diabete mellito, dislipidemia, malattia cardiovascolare, aterosclerosi, calcolosi biliare, acne volgare, dermatite, psoriasi, dermatite da contatto, dermatite atopica, eczema, ferite della pelle, invecchiamento della pelle, invecchiamento dovuto all'influenza delle radiazioni luminose, formazione di rughe, diabete, morbo di Niemann-Pick tipo C, morbo di Parkinson, morbo di Alzheimer, infiammazione, xantoma, obesità, sindrome metabolica, sindrome X, colpo apoplettico, malattia occlusiva periferica, perdita della memoria, neuropatie diabetiche, proteinuria, glomerulopatie, nefropatia diabetica, nefropatia ipertensiva, nefropatia IGA, glomerulosclerosi

focale segmentale, iperfosfatemia, complicazioni cardiovascolari di iperfosfatemia, cancro o sclerosi multipla.

17. Il composto per l'utilizzo della rivendicazione 16, in cui la malattia o il disturbo è aterosclerosi, morbo di Alzheimer, malattia cardiovascolare, complicazioni cardiovascolari di iperfosfatemia, o dermatite.

18. Un composto rappresentato mediante la seguente formula di struttura:



o un suo sale, in cui:

X è N o CR^c;

R¹⁰ è alchile o -NR^aR^b;

R²⁰ è H; alogeno; -CN; -NRC(O)R; -C(O)O; -C(O)NR^aR^b; gruppo eteroaromatico monociclico eventualmente sostituito con uno o più gruppi scelti tra alchile, -CN, -NRC(O)R, -C(O)O, -C(O)NR^aR^b e alogeno; eterociclo non aromatico monociclico eventualmente sostituito con uno o più gruppi scelti tra alchile, alogeno, -CN e =O; o alchile eventualmente sostituito mediante uno o più gruppi scelti tra alogeno, idrossile, alcossile, -NR^aR^b, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alchile), -NRC(O)N(R)₂, -C(O)O, tiolo, alchiltiolo, nitro, -CN, =O, -OC(O)H, -OC(O)(alchile), -OC(O)O(alchile), -OC(O)N(R)₂, -C(O)NR^aR^b, e -O(gruppo di protezione);

R³⁰ è alchile, alogenoalchile, idrossialchile, alcossialchile, cicloalchile o fenile, in cui il gruppo fenilico rappresentato mediante R³⁰ è eventualmente sostituito con uno o più gruppi scelti tra alchile, alogenoalchile, alcossile, alogenoalcossile, nitro e -CN;

ciascun R è indipendentemente H o alchile;

R^a e R^b sono indipendentemente uno dall'altro H, alchile, oppure R^a e R^b possono essere presi in-



sieme con l'azoto a cui essi sono attaccati a formare un eterociclo non aromatico monociclico; e

R^c è H, alchile, o alogeno.

Per traduzione conforme.

Ing. Simona INCHINGALO

Iscrizione all'Albo n. USBM-066R